

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 387**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.12.2012 PCT/US2012/068818**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.06.2013 WO13090210**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2012 E 12858190 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 2788343**

54 Título: **Compuestos inhibidores de metaloenzimas**

30 Prioridad:

11.12.2011 US 201161569279 P

14.09.2012 US 201261701370 P

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

06.06.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HOEKSTRA, WILLIAM, J. y
YATES, CHRISTOPHER, M.**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 671 387 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos inhibidores de metaloenzimas

ANTECEDENTES

- 5 Los organismos vivos han desarrollado procesos estrechamente regulados que importan específicamente metales, los transportan a sitios de almacenamiento intracelular y, por último lugar, los transportan a sitios de uso. Una de las funciones más importantes de metales tales como el cinc y el hierro en los sistemas biológicos es permitir la actividad de metaloenzimas. Las metaloenzimas son enzimas que incorporan iones metálicos en el sitio activo de enzima y utilizan el metal como parte del proceso catalítico. Más de un tercio de todas las enzimas caracterizadas son metaloenzimas.
- 10 La función de las metaloenzimas es altamente dependiente de la presencia del ión metálico en el sitio activo de la enzima. Es bien sabido que los agentes que se unen a e inactivan el ión metálico del sitio activo disminuyen espectacularmente la actividad de la enzima. La naturaleza emplea esta misma estrategia para reducir la actividad de ciertas metaloenzimas durante periodos en los que la actividad enzimática es no deseable. Por ejemplo, la proteína TIMP (inhibidor tisular de metaloproteasas) se une al ión cinc en el sitio activo de diversas enzimas de
- 15 metaloproteasa de matriz y así detiene la actividad enzimática. La industria farmacéutica ha usado la misma estrategia en el diseño de agentes terapéuticos. Por ejemplo, los agentes antifúngicos de azol fluconazol y voriconazol contienen un grupo 1-(1,2,4-triazol) que se une al hierro hemo presente en el sitio activo de la enzima diana lanosterol desmetilasa y así inactiva la enzima. Otro ejemplo incluye el grupo ácido hidroxámico, que se une al cinc que se ha incorporado en la mayoría de los inhibidores publicados de metaloproteinasas de matriz e histona desacetilasas. Otro ejemplo es el grupo ácido carboxílico, que se une al cinc que se ha incorporado en la mayoría de los inhibidores publicados de la enzima conversora de angiotensina.

El documento WO 2011/133875 A2 describe compuestos que tienen actividad moduladora de metaloenzimas, y métodos de tratamiento de enfermedades, trastornos o síntomas de los mismos mediados por tales metaloenzimas.

- 25 En el diseño de inhibidores de metaloenzimas clínicamente seguros y eficaces, el uso del grupo de unión a metal más apropiado para la indicación diana y clínica particular es crítico. Si se utiliza un grupo de unión a metal que se une débilmente, la potencia puede ser inferior a la óptima. Por otra parte, si se utiliza un grupo de unión a metal que se une muy fuertemente, la selectividad por esa enzima diana frente a metaloenzimas relacionadas puede ser inferior a la óptima. La falta de selectividad óptima puede ser una causa de toxicidad clínica debido a inhibición no prevista de estas metaloenzimas inespecíficas. Un ejemplo de tal toxicidad clínica es la inhibición no prevista de enzimas humanas metabolizantes de fármacos tales como CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 por los agentes antifúngicos de azol actualmente disponibles, tales como fluconazol y voriconazol. Se cree que esta inhibición inespecífica es principalmente causada por la unión indiscriminada del 1-(1,2,4-triazol) actualmente utilizado al hierro en el sitio activo de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Otro ejemplo de esto es el dolor de articulaciones que se ha observado en muchos ensayos clínicos de inhibidores de metaloproteinasas de matriz. Se considera que esta toxicidad está relacionada con la inhibición de metaloenzimas inespecíficas debido a la unión indiscriminada del grupo de ácido hidroxámico al cinc en los sitios activos inespecíficos.
- 30
- 35

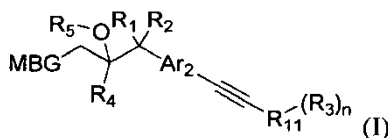
- Por tanto, la búsqueda de grupos que se unen a metal que pueden lograr un mejor equilibrio de potencia y selectividad sigue siendo un objetivo importante y sería significativo en la materialización de agentes terapéuticos y métodos para tratar necesidades actualmente sin cumplir en el tratamiento y la prevención de enfermedades, trastornos y síntomas de los mismos.
- 40

BREVE SUMARIO DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a compuestos (por ejemplo, cualquiera de aquellos descritos en el presente documento), y métodos de tratamiento de enfermedades, trastornos o síntomas de los mismos. Los métodos pueden comprender los compuestos en el presente documento.

- 45 Se entiende que las realizaciones de la invención tratadas a continuación con respecto a las selecciones de variables preferidas pueden ser tomadas solas o en combinación con una o más realizaciones, o selecciones de variables preferidas, de la invención, como si cada combinación se enumerara explícitamente en el presente documento.

Se desvela un compuesto de fórmula (I), en la que:



50

R₁ es halógeno;

R₂ es halógeno;

5 cada R₃ es independientemente ciano, haloalquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, hidroxilo, amino, -NR₆R₉, -SR₁₀, -C(O)R₁₀, haloalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, -C(O)NR₆R₇, -CH(OH)-haloalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alcóxialquilo opcionalmente sustituido, isociano, cicloalquilaminocarbonilo, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, arilalquiltio opcionalmente sustituido, haloalquiltio, arilalquilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilalquilsulfinilo opcionalmente sustituido, heteroarilalcoxi opcionalmente sustituido o haloalquilcarbonilo;

n es 0, 1, 2 o 3;

R₄ es arilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₈ independientes;

10 R₅ es H, alquilo, fosfato, fosfito, alcóxifosfato, o -C(O)alquilo opcionalmente sustituido con amino;

R₆ es independientemente H o alquilo;

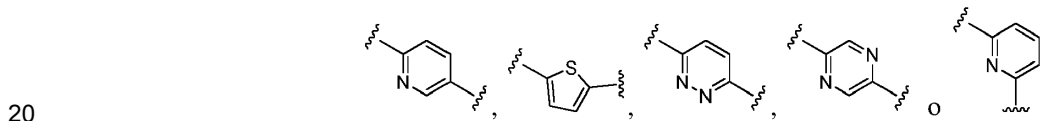
R₇ es independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R₈ es independientemente ciano, haloalquilo, alcoxi, halógeno o haloalcoxi;

15 cada R₉ es independientemente H, alquilo, -C(O)alquilo, -C(O)H, -C(O)haloalquilo o haloalquilo opcionalmente sustituido;

cada R₁₀ es independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido;

Ar₂ es



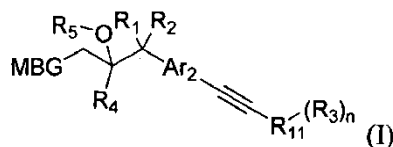
R₁₁ es fenilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, pirrolilo, furanilo, piridilo opcionalmente sustituido, -CH(OH)-alquilo, -CH(OH)-haloalquilo, arilalquilo opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, haloalcoxialquilo, indolilo opcionalmente sustituido, benzofuranilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo, o



R₁₂ es R₄, -C(O)R₄, -C(O)R₇, -SO₂R₄;

MBG es tetrazolilo opcionalmente sustituido, triazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido o pirazolilo opcionalmente sustituido.

30 La invención desvela un compuesto de fórmula (I), en la que:



R₁ es halógeno;

R₂ es halógeno;

35 cada R₃ es independientemente ciano, haloalquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, hidroxilo, amino, -NR₆R₉, -SR₁₀, -C(O)R₁₀, haloalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, -C(O)NR₆R₇, -CH(OH)-haloalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alcóxialquilo opcionalmente sustituido, isociano, cicloalquilaminocarbonilo, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, arilalquiltio opcionalmente sustituido, haloalquiltio, arilalquilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilalquilsulfinilo opcionalmente sustituido, heteroarilalcoxi opcionalmente sustituido, arilalquiltio opcionalmente sustituido, o haloalquilcarbonilo;

40

n es 0, 1, 2 o 3;

R₄ es fenilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₈ independientes;

R₅ es H, alquilo, fosfato, fosfito, alcoxifosfato, o -C(O)alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 amino;

R₆ es independientemente H o alquilo;

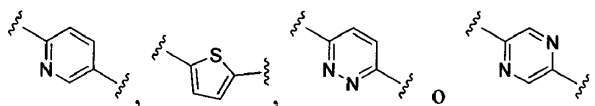
5 R₇ es independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R₈ es independientemente ciano, haloalquilo, alcoxi, halógeno o haloalcoxi;

cada R₉ es independientemente H, alquilo, -C(O)alquilo, -C(O)H, -C(O)haloalquilo, arilalquilo opcionalmente sustituido o haloalquilo opcionalmente sustituido;

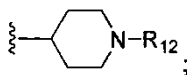
10 cada R₁₀ es independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido;

Ar₂ es



R₁₁ es fenilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, pirrolilo, furanilo, piridilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, benzofuranilo opcionalmente sustituido, o

15



R₁₂ es R₄, -C(O)R₄, -C(O)R₇, -SO₂R₄;

MBG es tetrazolilo;

20

en el que "sustituido" en todas las apariciones se refiere a alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, haloalquilo, ciano, nitro, alcoxi, ariloxi, hidroxilo, hidroxilalquilo, oxo (es decir, carbonilo), carboxilo, formilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, ariloxycarbonilo, heteroariloxi, heteroariloxycarbonilo, tio, mercapto, mercaptoalquilo, arilsulfonilo, amino, aminoalquilo, dialquilamino, alquilcarbonilamino, alquilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, alquilamino, arilamino, diarilamino, alquilcarbonilo, o arilo sustituido con arilamino; arilalquilamino, aralquilaminocarbonilo, amido, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, imino, carboxamido, carbamido, carbamilo, tioureido, tiocianato, sulfoamido, sulfonilalquilo, sulfonilarilo, mercaptoalcoxi, N-hidroxiamidinilo o N'-arilo, N"-hidroxiamidinilo;

25

"alquilo" en todas las apariciones se refiere a un grupo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificado que contiene 1 a 12 átomos de carbono;

30

"alqueno" en todas las apariciones se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturada que puede ser una cadena lineal o cadena ramificada, que contiene 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono;

35

"alquino" en todas las apariciones se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturada que puede ser una cadena lineal o cadena ramificada, que contiene 2 a 12 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono;

"arilo" en todas las apariciones se refiere a un sistema de anillos aromáticos de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico;

"alcoxi" en todas las apariciones se refiere a un sustituyente -O-alquilo;

40

"cicloalquilo" en todas las apariciones se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 7-14 miembros que tiene al menos un anillo saturado o que tiene al menos un anillo no aromático, en el que el anillo no aromático puede tener algún grado de insaturación;

"heteroarilo" en todas las apariciones se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos de anillo si

es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, y siendo carbono los restantes átomos del anillo; y

5 "heterocicloalquilo" en todas las apariciones se refiere a un sistema de anillos no aromáticos monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 7-12 miembros o tricíclico de 10-14 miembros que comprende 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N, S, B, P o Si, en el que el sistema de anillos no aromáticos está completamente saturado.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que R₁ es flúor.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que R₂ es flúor.

10 Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que R₁ y R₂ son flúor.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que R₄ es fenilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 halógenos independientes.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que R₄ es fenilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 flúor independientes.

15 Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que R₄ es 2,4-difluorofenilo.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que R₅ es H.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que R₅ es acilo sustituido con amino.

20 Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que R₅ es -C(O)alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 amino.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que R₅ es fosfato.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

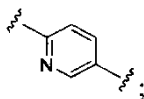
R₁ es flúor;

R₂ es flúor;

25 R₄ es 2,4-difluorofenilo;

R₅ es H;

Ar₂ es



y

30 MBG es 1-tetrazolilo.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

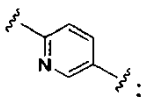
R₁ es flúor;

R₂ es flúor;

R₄ es 2,4-difluorofenilo;

35 R₅ es H;

Ar₂ es



MBG es 1-tetrazolilo;

R₁₁ es fenilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes;

cada R₃ es independientemente ciano, haloalquilo, halógeno, haloalcoxi, arilalcoxi opcionalmente sustituido, haloalquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo opcionalmente sustituido; y

n es 1 o 2.

5 Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

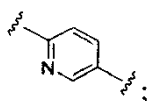
R₁ es flúor;

R₂ es flúor;

R₄ es 2,4-difluorofenilo;

R₅ es H;

10 Ar₂ es



MBG es 1-tetrazolilo;

R₁₁ es fenilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes;

15 cada R₃ es independientemente ciano, haloalquilo, halógeno, haloalcoxi, arilalcoxi opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, haloalquilo o haloalcoxi, haloalquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o haloalquilo; y

n es 1 o 2.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

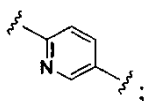
R₁ es flúor;

20 R₂ es flúor;

R₄ es 2,4-difluorofenilo;

R₅ es H;

Ar₂ es



25 MBG es 1-tetrazolilo;

R₁₁ es fenilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes; cada R₃ es independientemente -NR₆R₉, haloalquilcarbonilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, acilo, haloalquiltio, -CH(OH)-haloalquilo, alquilo, alcoxi, ciano, haloalquilo, halógeno, haloalcoxi, arilalcoxi opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, haloalquilo o haloalcoxi, haloalquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, haloalcoxi o haloalquilo; y

30

n es 1 o 2.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

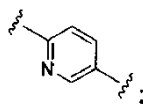
R₁ es flúor;

R₂ es flúor;

35 R₄ es 2,4-difluorofenilo;

R₅ es H;

Ar₂ es



MBG es 1-tetrazolilo;

R₁₁ es fenilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes;

5 cada R₃ es independientemente ciano, haloalquilo, halógeno, haloalcoxi, arilalcoxi opcionalmente sustituido, haloalquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo opcionalmente sustituido; y

n es 1.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

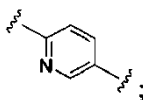
R₁ es flúor;

R₂ es flúor;

10 R₄ es 2,4-difluorofenilo;

R₅ es H;

Ar₂ es



MBG es 1-tetrazolilo;

15 R₁₁ es fenilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes;

cada R₃ es independientemente ciano, haloalquilo, halógeno; y

n es 1 o 2.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

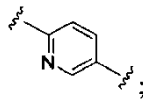
R₁ es flúor;

20 R₂ es flúor;

R₄ es 2,4-difluorofenilo;

R₅ es H;

Ar₂ es



25 MBG es 1-tetrazolilo;

R₁₁ es fenilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes;

30 cada R₃ es independientemente -NR₈R₉, haloalquilcarbonilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, acilo, haloalquiltio, -CH(OH)-haloalquilo, alquilo, alcoxi, ciano, haloalquilo, halógeno, haloalcoxi, arilalcoxi opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, haloalquilo o haloalcoxi, haloalquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, haloalcoxi o haloalquilo; y

n es 1 o 2.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

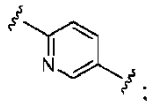
R₁ es flúor;

R₂ es flúor;

R₄ es 2,4-difluorofenilo;

R₅ es H;

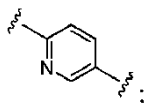
Ar₂ es



- 5 MBG es 1-tetrazolilo;
 R₁₁ es tienilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes;
 cada R₃ es independientemente haloalquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo opcionalmente sustituido; y
 n es 1 o 2.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

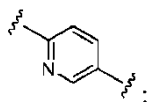
- 10 R₁ es flúor;
 R₂ es flúor;
 R₄ es 2,4-difluorofenilo;
 R₅ es H;
 Ar₂ es



- 15 MBG es 1-tetrazolilo;
 R₁₁ es tienilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes;
 cada R₃ es independientemente haloalquilaminocarbonilo o arilalquilaminocarbonilo opcionalmente sustituido con halógeno, ciano o haloalquilo; y
 20 n es 1 o 2.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

- 25 R₁ es flúor;
 R₂ es flúor;
 R₄ es 2,4-difluorofenilo;
 R₅ es H;
 Ar₂ es



- 30 MBG es 1-tetrazolilo;
 R₁₁ es tienilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes;
 cada R₃ es independientemente -NR₆R₉, haloalquilcarbonilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, acilo, haloalquiltio, -CH(OH)-haloalquilo, alquilo, alcoxi, ciano, haloalquilo, halógeno, haloalcoxi, arilalcoxi opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, haloalquilo o haloalcoxi, haloalquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, haloalcoxi o haloalquilo; y
 n es 1 o 2.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

R₁ es flúor;

R₂ es flúor;

R₄ es 2,4-difluorofenilo; y

5 R₅ es H.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

cada R₃ es independientemente ciano, haloalquilo, halógeno, haloalcoxi, arilalcoxi opcionalmente sustituido, haloalquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo opcionalmente sustituido; y

n es 1 o 2.

10 Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

cada R₃ es independientemente -NR₆R₉, haloalquilcarbonilo, alcoxialquilo, hidroxialquilo, acilo, haloalquiltio, -CH(OH)-haloalquilo, alquilo, alcoxi, ciano, haloalquilo, halógeno, haloalcoxi, arilalcoxi opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, haloalquilo o haloalcoxi, haloalquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, haloalcoxi o haloalquilo; y

15 n es 1 o 2.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

cada R₃ es independientemente ciano, haloalquilo, halógeno, haloalcoxi, arilalcoxi opcionalmente sustituido, haloalquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo opcionalmente sustituido; y

n es 1.

20 Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

cada R₃ es independientemente ciano, haloalquilo, halógeno, haloalcoxi, arilalcoxi opcionalmente sustituido, haloalquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo opcionalmente sustituido; y

n es 2.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

25 cada R₃ es independientemente hidroxilo, amino, -NR₆R₉, -SR₁₀, -C(O)R₁₀, C(O)NR₆R₇, -CH(OH)-haloalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, isociano, cicloalquilaminocarbonilo, ariloxialquilo, arilalquiltio, haloalquiltio, arilalquilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, heteroarilalcoxi opcionalmente sustituido, o haloalquilcarbonilo; y

n es 1 o 2.

30 Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

cada R₃ puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, haloalquilo, haloalcoxi, alquilaminocarbonilo, heteroarilo o arilo.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

35 cada arilalcoxi puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, haloalquilo, haloalcoxi, alquilaminocarbonilo, heteroarilo o arilo.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

cada ariloxialquilo puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, haloalquilo, haloalcoxi o arilo.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

cada arilalquiltio puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, haloalquilo, haloalcoxi o ciano.

40 Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

cada arilalquilsulfonilo puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, haloalquilo, haloalcoxi o ciano.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

cada arilalquilulfinito puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, haloalquilo, haloalcoxi o ciano.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

cada heteroarilalcoxi puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, haloalquilo, haloalcoxi o ciano.

5 Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

cada ariltoalquilo puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, haloalquilo, haloalcoxi o ciano.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

10 cada tienilo puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, haloalquilo, alquilo, haloalquilcarbonilo, haloalquilaminocarbonilo, haloarilalquilaminocarbonilo, cianoarilalquilaminocarbonilo, haloalquilarilalquilaminocarbonilo, heterocicloalquilcarbonilo, metilsulfonil-fenilalquilaminocarbonilo o ciano.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

cada piridilo dentro de la definición de R₁₁ puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, haloalcoxi o haloalquilo.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

15 cada indolilo puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, haloalcoxi o haloalquilo.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

cada benzofuranilo puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, haloalcoxi o haloalquilo.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

cada MBG puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, haloalcoxi o haloalquilo.

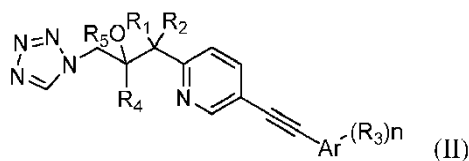
20 Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

cada R₁₁ puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, alquilo, haloalcoxi o haloalquilo.

Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:

25 cada R₃ es independientemente 4-ciano, 4-trifluorometilo, 3-ciano, 4-isopropoxi, 4-flúor, 3-trifluorometoxi, 4-trifluorometoxi, 3-cloro, 4-cloro, 2-flúor, 5-flúor, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi), 4-(3,3,3-trifluor, 2,2-difluoropropoxi), 4-ciano-3-fluorofenilmetoxi, 4-cianofenilmetoxi, 1-hidroxi-2,2,2-trifluoroetilo, o (4-fluorofenilmetil)NHC(O)-, 2,4-diflúor, 1-metilo, 3,4-di-flúor, 2-fluoro-4-trifluorometilo, 3-flúor, 4-difluorometilo, 2-fluoro-4-metilo, 5-cloro, 5-trifluorometilo, 3,5-di-flúor, 2-fluoro-5-metoxi, 2,6-di-flúor, 5-metilo, 4-(1,1,-difluoroetano), 4-difluorometoxi, 4-trifluorometiltio, 3-fluoro-4-cloro, 4-acetilo, 4-hidroximetilo, 4-metoximetilo, 5-bromo, 5-difluorometilo, 5-trifluoroacetilo, 1-(2,2,2-trifluoroetilo), 2-fluoro-4-(metilamino), 4-dimetilamino, 3-fluoro-4-difluorometilo, 1-difluorometilo, 2,5-diflúor, 4-formilamino, 4-isociano, 2-fluoro-4-ciano, 3-fluoro-4-ciano, 2-fluoro-5-ciano, 5-(2,2,2-trifluoroetilo), 4-trifluoroacetilamino, 4-(2,2,2-trifluoroetil)amino, 4-aminocarbonilo, 2-fluoro-4-amino, 4-acetilamino, 4-(fluorofenil)metilamino, 4-(2,2,2-trifluoroetilo), (2,2,2-trifluoroetil)aminocarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, 4-(fluorofenil)metiloxi, 4-(fluorofenil)carbonilo, 1-trifluoroacetilo, 3-(2,2,2-trifluoroetil)oxi, 3-(cianofenil)metiloxi, 4-(trifluorometoxifenil)metiloxi, [(2-fluoro-4-ciano)fenil]metiloxi, [(2-fluoro-5-ciano)fenil]metiloxi, 3-(trifluorometoxi)metiloxi, 2,4-(difluorofenil)metiloxi, 3,4-(di-fluorofenil)metiloxi, 4-(clorofenil)metiloxi, (2-fluoro-4-clorofenil)metiloxi, [4-(metilaminocarbonil)fenil]metiloxi, (5-ciano-2-piridil)metiloxi, (2-tiazol)metiloxi, (3-ciano-4-fluorofenil)metiloxi, (2,3-difluorofenil)metiloxi, 2-fluoro-4-cloro, (3-cianofenil)metilaminocarbonilo, (4-cianofenil)metilaminocarbonilo, (4-trifluorometilfenil)metilaminocarbonilo, (1-morfolino)carbonilo, [4-(metanosulfonil)fenil]metilaminocarbonilo, (2-fluoro-4-cianofenil)metiloxi, (3-fluoro-5-cianofenil)metiloxi, (4-fluorofenil)sulfonilo, 1-hidroxi-(2,2,3,3,3-pentafluoro)propilo, (3-fluoro-4-cianofenil)metilsulfinito, (3-fluoro-4-cianofenil)metiltio, (3-fluoro-4-cianofenil)metilsulfonilo, (2-ciano-5-piridil)metiloxi, (3-fluoro-4-cianofenil)metiloxi, 1-hidroxietilo, 2-fluoro-4-metoxi, 4-metilamino, 4-hidroxi, (4-fluorofenil)metilamino, (3-fluorofenil)metilaminocarbonilo, (4-fluorofenil)metilaminocarbonilo, (2-fluoro-3-cianofenil)metiloxi, (4-cianofenil)metiltio, (3-fluoro-4-clorofenil)metiloxi, (4-bifenil)metiloxi, (4-metilfenil)metiloxi, (4-etilfenil)metiloxi, (4-difluorometilfenil)metiloxi, (4-trifluorometilfenil)metiloxi, 3-ciano-4-flúor, (4-(1-pirrolil)fenil)metiloxi, 4-fenilo, (4-(2-oxazolil)fenil)metiloxi, 4-(5-cianotienil)metiloxi.

Otro aspecto es un compuesto de fórmula (II), o sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo, en la que:



R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀ se definen como se describieron en las realizaciones anteriores;

Ar es arilo o heteroarilo;

n es 0, 1, 2 o 3.

- 5 En un aspecto, el compuesto de cualquiera de las fórmulas en el presente documento (por ejemplo, fórmula I o fórmula II) es aquél en el que el compuesto inhibe (o se identifica que inhibe) lanosterol desmetilasa (CYP51).

En un aspecto, el compuesto de cualquiera de las fórmulas en el presente documento (por ejemplo, fórmula I o fórmula II) es aquél en el que el compuesto se identifica por tener un intervalo de actividad contra una enzima diana (por ejemplo, CIM de *C. albicans* < 1,0 µg/ml y CIM de *A. fumigatus* ≤ 64 µg/ml).

- 10 Los compuestos en el presente documento incluyen aquellos en los que el compuesto se identifica por lograr afinidad, al menos en parte, por una metaloenzima por formación de uno o más de los siguientes tipos de interacciones químicas o enlaces con un metal: enlaces sigma, enlaces covalentes, enlaces covalentes coordinados, enlaces iónicos, enlaces pi, enlaces delta o interacciones de retrodonación. Los compuestos también pueden lograr afinidad mediante interacciones más débiles con el metal tales como interacciones de van der Waals, interacciones pi-cación, interacciones pi-anión, interacciones dipolo-dipolo, interacciones ión-dipolo. En un aspecto, el compuesto se identifica por tener una interacción de unión con el metal mediante el resto 1-tetrazolilo; en otro aspecto, el compuesto se identifica por tener una interacción de unión con el metal mediante el N2 del resto 1-tetrazolilo; en otro aspecto, el compuesto se identifica por tener una interacción de unión con el metal mediante el N3 del resto 1-tetrazolilo; en otro aspecto, el compuesto se identifica por tener una interacción de unión con el metal mediante el N4 del resto 1-tetrazolilo. En un aspecto, el compuesto se identifica por tener una interacción de unión con el metal mediante el resto 2-tetrazolilo; en otro aspecto, el compuesto se identifica por tener una interacción de unión con el metal mediante el N1 del resto 2-tetrazolilo; en otro aspecto, el compuesto se identifica por tener una interacción de unión con el metal mediante el N3 del resto 2-tetrazolilo; en otro aspecto, el compuesto se identifica por tener una interacción de unión con el metal mediante el N4 del resto 2-tetrazolilo.
- 25 Se conocen en la técnica métodos de evaluación de las interacción de unión metal-ligando como se ejemplifican en referencias que incluyen, por ejemplo, "Principles of Bioinorganic Chemistry" por Lippard and Berg, University Science Books, (1994); "Mechanisms of Inorganic Reactions" por Basolo and Pearson John Wiley & Sons Inc; 2ª edición (Septiembre de 1967); "Biological Inorganic Chemistry" por Ivano Bertini, Harry Gray, Ed Stiefel, Joan Valentine, University Science Books (2007); Xue et al. "Nature Chemical Biology", vol. 4, no. 2, 107-109 (2008).
- 30 En ciertos casos, los compuestos de la invención están seleccionados de los siguientes de cualquiera de las fórmulas en el presente documento (por ejemplo, fórmula I o fórmula II) (y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, o hidratos de los mismos)

2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(feniletinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (1);

1-(5-((4-Clorofenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (2);

- 35 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-fluorofenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (3);

2-(2,4-Difluorofenil)-1-(5-((2,4-difluorofenil)etinil)piridin-2-il)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (4);

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

5-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)-N-(4-fluorobencil)tiofeno-2-carboxamida (6);

- 40 4-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo (7);

4-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoxi)metil)benzonitrilo (8);

- 45 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol (9);

2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((1-metil-1H-pirrol-3-il)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (10);

- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-fluorofenil)etnil)tiofen-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**11**);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1-(6-((3,4-difluorofenil)etnil)piridazin-3-il)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**12**);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((5-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi)etil)tiofen-2-il)etnil)piridin-2-il)propan-2-ol (**14**);
- 5 2-(2,4-difluorofenil)-1-(5-((3,4-difluorofenil)etnil)pirazin-2-il)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**15**);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((5-(2,2,2-trifluoro-1-idroxi)etil)furan-2-il)etnil)piridin-2-il)propan-2-ol (**16**);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((1-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)etnil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**19**);
- 10 1-(5-((3-clorofenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**21**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**22**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((2-fluorofenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**24**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((3-fluorofenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**25**);
- 15 1-(5-((4-(difluorometil)fenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**26**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((2-fluoro-4-metil)fenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**27**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((3-fluoropiridin-2-il)etnil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**28**);
- 1-(5-((5-clorotiofen-2-il)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**29**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((5-(trifluorometil)tiofen-2-il)etnil)piridin-2-il)propan-2-ol (**30**);
- 20 2-(2,4-difluorofenil)-1-(5-((3,5-difluoropiridin-2-il)etnil)piridin-2-il)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**31**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((5-fluoropiridin-2-il)etnil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**32**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((6-fluoropiridin-3-il)etnil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**33**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(trifluorometoksi)fenil)etnil)piridin-2-il)propan-2-ol (**34**);
- 25 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((2-fluoro-4-metoksi)fenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**35**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1-(5-((2,6-difluorofenil)etnil)piridin-2-il)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**36**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1-(5-((3,4-difluorofenil)etnil)piridin-2-il)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**37**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((5-metil)tiofen-2-il)etnil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**38**);
- 30 1-(5-((4-(1,1-difluoro)etil)fenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**39**);
- 1-(5-((4-(difluorometoksi)fenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**40**);
- 35 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(trifluorometil)tio)fenil)etnil)piridin-2-il)propan-2-ol (**41**);
- 1-(5-((4-cloro-3-fluorofenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**42**);
- 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-fluorofenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**43**);
- 1,1-difluoro-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(5-((4-fluorofenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**44**);
- 40 2-(2,5-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-fluorofenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**45**);
- 2-(3,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-fluorofenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**46**);

- 1-(4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenil)etanona (**47**);
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(6-((4-fluorofenil)etnil)piridazin-3-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**49**);
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-(idroximetil)fenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**50**);
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-(metoximetil)fenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**51**);
 5 1-(5-((5-bromotiofen-2-il)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**53**);
 1-(5-((5-(difluorometil)tiofen-2-il)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**54**);
 1-(5-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)tiofen-2-il)-2,2,2-trifluoroetanona (**55**);
 10 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-3-il)etnil)piridin-2-il)propan-2-ol (**56**);
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-(tiofen-2-iletinil)piridin-2-il)propan-2-ol (**58**);
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((2-fluoro-4-(metilamino)fenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**59**);
 15 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-(metilamino)fenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**60**);
 2-(2,4-difluorofenil)-1-(5-((3,4-difluorofenil)etnil)tiofen-2-il)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**61**);
 2-(2,4-difluorofenil)-1-(5-((4-(dimetilamino)fenil)etnil)piridin-2-il)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**62**);
 1-(5-((1H-pirrol-3-il)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**63**);
 20 1-(5-((4-(difluorometil)-3-fluorofenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**64**);
 1-(5-((1-(difluorometil)-1H-pirrol-3-il)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**66**);
 2-(2,4-difluorofenil)-1-(5-((2,5-difluorofenil)etnil)piridin-2-il)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**67**);
 25 N-(4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenil)formamida (**68**);
 4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)benzonnitrilo (**69**);
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-isocianofenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**70**);
 3-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)benzonnitrilo (**71**);
 1-(5-((5-bromofuran-2-il)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**72**);
 30 4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)-3-fluorobenzonnitrilo (**73**);
 4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)-2-fluorobenzonnitrilo (**74**);
 35 3-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)-4-fluorobenzonnitrilo (**75**);
 1-(5-((5-(difluorometil)furan-2-il)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**76**);
 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((5-(2,2,2-trifluoroetil)tiofen-2-il)etnil)piridin-2-il)propan-2-ol (**77**);
 40 1-(5-((4-aminofenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**78**);
 N-(4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**79**);

- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(2,2,2-trifluoroetilamino)fenil)etnil)piridin-2-il)propan-2-ol (**80**);
- 4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenol (**81**);
- 4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)benzamida (**82**);
- 5 1-(5-((4-amino-2-fluorofenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**83**);
- N-(4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenil)acetamida (**84**);
- 1-(5-((1H-indol-5-il)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**87**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-(4-fluorobencilamino)fenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**88**);
- 10 1-(5-(benzofuran-5-iletinil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**89**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)etnil)piridin-2-il)propan-2-ol (**90**);
- 4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (**91**);
- 15 (4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona (**92**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-(4-fluorobenciloxi)fenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**93**);
- 20 5-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)tiofeno-2-carboxamida (**94**);
- (4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)piperidin-1-il)(4-fluorofenil)metanona (**95**);
- 1-(4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)piperidin-1-il)-2,2,2-trifluoroetanona (**96**);
- 25 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((3-(2,2,2-trifluoroetoksi)fenil)etnil)piridin-2-il)propan-2-ol (**97**);
- 3-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamida (**98**);
- 1,1-difluoro-2-(4-fluorofenil)-1-(5-((4-fluorofenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**99**);
- 30 3-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenoksi)metil)benzonitrilo (**100**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(4-(trifluorometoksi)benciloxi)fenil)etnil)piridin-2-il)propan-2-ol (**101**);
- 35 4-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenoksi)metil)-3-fluorobenzonitrilo (**102**);
- 3-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenoksi)metil)-4-fluorobenzonitrilo (**103**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(3-(trifluorometoksi)benciloxi)fenil)etnil)piridin-2-il)propan-2-ol (**104**);
- 40 1-(5-((4-(2,4-difluorobenciloxi)fenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**105**);
- 1-(5-((4-(3,4-difluorobenciloxi)fenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**106**);
- 45 1-(5-((4-(4-clorobenciloxi)fenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**107**);

- 1-(5-((4-(4-cloro-2-fluorobenciloxi)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**108**);
- 4-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoxi)metil)-N-metilbenzamida (**109**);
- 5 6-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoxi)metil)nicotinonitrilo (**110**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(tiazol-2-ilmetoxi)fenil)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol (**111**);
- 10 5-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo (**112**);
- 1-(5-((4-(2,3-difluorobenciloxi)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**113**);
- 5-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)-N-(3-fluorobencil)tiofeno-2-carboxamida (**119**);
- 15 N-(3-cianobencil)-5-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)tiofeno-2-carboxamida (**120**);
- N-(4-cianobencil)-5-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)tiofeno-2-carboxamida (**121**);
- 20 5-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)-N-(4-(trifluorometil)bencil)tiofeno-2-carboxamida (**122**);
- (5-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)tiofen-2-il)(morfolino)metanona (**123**);
- (5-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)tiofen-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona (**124**);
- 25 5-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)-N-(4-(metilsulfonil)bencil)tiofeno-2-carboxamida (**125**);
- 3-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo (**126**);
- 30 3-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoxi)metil)-5-fluorobenzonitrilo (**127**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(piperidin-4-iletinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**128**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((1-(4-fluorofenilsulfonil)piperidin-4-il)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**129**);
- 35 1-(4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenil)-2,2,3,3,3-pentafluoropropan-1-ol (**130**);
- 4-((4-((6-(2-(2,5-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo (**131**);
- 4-((4-((6-(2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo (**132**);
- 40 4-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)feniltio)metil)-2-fluorobenzonitrilo (**133**);
- 4-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenilsulfonil)metil)-2-fluorobenzonitrilo (**134**);
- 45 4-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenilsulfonil)metil)-2-fluorobenzonitrilo (**135**);
- 4-((4-((6-(2-(2,5-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoxi)metil)benzonitrilo (**136**);

- 4-((4-((6-(2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenoxi)metil)benzonnitrilo (**137**);
- 4-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)feniltio)metil)benzonnitrilo (**138**);
- 5 5-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenoxi)metil)picolinonitrilo (**139**);
- dihidrógeno fosfato de 1-(5-((4-(4-cianobenciloxi)fenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ilo (**140**);
- 10 5-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(2H-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)etnil)-N-(4-fluorobencil)tiofeno-2-carboxamida (**141**);
- 4-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(2H-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenoxi)metil)benzonnitrilo (**142**);
- 4-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(2H-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenoxi)metil)-2-fluorobenzonnitrilo (**143**);
- 15 clorhidrato de 2-aminoacetato de 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-fluorofenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ilo (**144**);
- diclorhidrato de 2,6-diaminohexanoato de (2S)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-fluorofenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ilo (**145**);
- 20 1-(5-((4-(4-cloro-3-fluorobenciloxi)fenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**146**);
- 1-(5-((4-(bifenil-4-ilmetoxi)fenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**147**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-(4-metilbenciloxi)fenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**148**);
- 25 2-(2,4-difluorofenil)-1-(5-((4-(4-etilbenciloxi)fenil)etnil)piridin-2-il)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**149**);
- 1-(5-((4-(4-(difluorometil)benciloxi)fenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**150**);
- 30 (+)-1-(5-((4-(4-(difluorometil)benciloxi)fenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol ((+)-**150**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(4-(trifluorometil)benciloxi)fenil)etnil)piridin-2-il)propan-2-ol (**151**);
- 4-(4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)benciloxi)-3-fluorobenzonnitrilo (**152**);
- 35 5-(4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)benciloxi)-2-fluorobenzonnitrilo (**153**);
- 1-(5-((4-(4-(1H-pirazol-1-il)benciloxi)fenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**154**);
- 40 4-(4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)benciloxi)benzonnitrilo (**155**);
- 1-(5-((4-((4-clorofenoxi)metil)fenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**156**);
- 1-(5-((4-((bifenil-4-iloxi)metil)fenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**157**);
- 45 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-(4-(oxazol-2-il)benciloxi)fenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**158**);

2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-(4-fluorofenoxi)metil)fenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**159**);

1-(5-((4-(3,4-difluorofenoxi)metil)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**160**);

5 1-(5-((4-(4-(difluorometil)fenoxi)metil)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**161**);

4-(4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)benziltio)benzocarbonitrilo (**162**);

10 5-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoxi)metil)tiofeno-2-carbonitrilo (**163**);

4-(4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)benziloxi)-2-fluorobenzocarbonitrilo (**164**);

1-(5-((4-(4-(4-cloro-3-fluorofenoxi)metil)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**165**);

15 4-((3-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoxi)metil)benzocarbonitrilo (**166**).

En otro aspecto, la invención proporciona una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o susceptible a una infección fúngica sistémica u onicomycosis, en la que el sujeto ha sido identificado como en necesidad de tratamiento para una infección fúngica sistémica u onicomycosis, de forma que dicho sujeto se trata para dicha infección fúngica sistémica u onicomycosis.

En otro aspecto, la invención proporciona un método de tratamiento o prevención de crecimiento fúngico en o sobre una planta que comprende poner en contacto un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 con la planta o semillas.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo agrícola aceptable, que comprende además un fungicida seleccionado de epoxiconazol, tebuconazol, fluquinconazol, flutriafol, metconazol, miclobutanilo, ciproconazol, protioconazol, propiconazol, trifloxistrobina, piraclostrobina, orisastrobina, fluoxastrobina y azoxistrobina.

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

En otro aspecto, la invención proporciona la composición inventiva que comprende además un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que comprende un agente antineoplásico, agente antifúngico, agente cardiovascular, agente antiinflamatorio, agente quimioterapéutico, un agente antiangiogénesis, agente citotóxico, un agente antiproliferación, agente para enfermedad metabólica, agente para enfermedad oftalmológica, agente para enfermedad del sistema nervioso central (SNC), agente para enfermedad urológica y agente para enfermedad gastrointestinal.

En otro aspecto, la invención proporciona una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o susceptible a un trastorno o enfermedad, en el que el sujeto ha sido identificado como en necesidad de tratamiento para el trastorno o enfermedad; en el que el trastorno o enfermedad está asociado con uno o más de los siguientes hongos patógenos: *Absidia corymbifera*, *Ajellomyces dermatitidis*, *Arthroderma benhamiae*, *Arthroderma fulvum*, *Arthroderma gypseum*, *Arthroderma incurvatum*, *Arthroderma otae*, *Arthroderma vanbreuseghemii*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida pelliculosa*, *Cladophialophora carrionii*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Cunninghamella* sp., *Epidermophyton floccosum*, *Exophiala dermatitidis*, *Filobasidiella neoformans*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Fusarium solani*, *Geotrichum candidum*, *Histoplasma capsulatum*, *Hortaea werneckii*, *Issatchenkia orientalis*, *Madurella grisea*, *Malassezia fur fur*, *Malassezia globosa*, *Malassezia obtusa*, *Malassezia pachydermatis*, *Malassezia restricta*, *Malassezia slooffiae*, *Malassezia sympodialis*, *Microsporum canis*, *Microsporum fulvum*, *Microsporum gypseum*, *Mucor circinelloides*, *Nectria haematococca*, *Paecilomyces variotii*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffeii*, *Pichia anomala*, *Pichia guilliermondii*, *Pneumocystis carinii*, *Pseudallescheria boydii*, *Rhizopus oryzae*, *Rhodotorula rubra*, *Scedosporium apiospermum*, *Schizophyllum commune*, *Sporothrix schenckii*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichosporon asahii*, *Trichosporon cutaneum*, *Trichosporon inkin*, *Trichosporon mucoides*; preferentemente, en el que el sujeto es un animal distinto de un ser humano.

En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto inventivo para el uso inventivo, en el que el trastorno o enfermedad es aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, cromomicosis, coccidioidomicosis, criptococosis, dermatofitosis, histoplasmosis, queratomicosis, lobomicosis, infección por *Malassezia*, mucormicosis, paracoccidioidomicosis, infección por *Penicillium marneffe*, feohifomicosis, *Pneumocystis pneumonia* o rinosporidiosis.

5

En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto inventivo para el uso inventivo, en el que el trastorno o enfermedad es enfermedad de Chagas (género *Trypanosoma*), tripanosomiasis africana (género *Trypanosoma*), leishmaniasis (género *Leishmania*), tuberculosis (género *Mycobacterium*), lepra (género *Mycobacterium*), malaria (género *Plasmodium*) o tiña (de la cabeza, corporal, del pie, tonsurante, versicolor).

10 En otro aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las fórmulas en el presente documento (por ejemplo, fórmula I o fórmula II) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 En otros aspectos, la divulgación proporciona un método de modulación de la actividad metaloenzimática en un sujeto, que comprende poner en contacto el sujeto con un compuesto de cualquiera de las fórmulas en el presente documento (por ejemplo, fórmula I o fórmula II), en una cantidad y en condiciones suficientes para modular la actividad metaloenzimática.

20 En otro aspecto, la divulgación proporciona un método de tratamiento de un sujeto que padece o susceptible a un trastorno o enfermedad, en el que el sujeto ha sido identificado como en necesidad de tratamiento para el trastorno o enfermedad, que comprende administrar a dicho sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica de cualquiera de las fórmulas en el presente documento (por ejemplo, fórmula I o fórmula II), de forma que dicho sujeto se trate para dicho trastorno.

20

En otro aspecto, el sujeto es un animal distinto de un ser humano.

25 Los métodos en el presente documento incluyen aquellos en los que el trastorno o enfermedad está asociado con uno o más de los siguientes hongos patógenos: *Absidia corymbifera*, *Ajellomyces dermatitidis*, *Arthroderma benhamiae*, *Arthroderma fulvum*, *Arthroderma gypseum*, *Arthroderma incurvatum*, *Arthroderma otae*, *Arthroderma vanbreuseghemii*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida pelliculosa*, *Cladophialophora carrionii*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Cunninghamella sp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Exophiala dermatitidis*, *Filobasidiella neoformans*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Fusarium solani*, *Geotrichum candidum*, *Histoplasma capsulatum*, *Hortaea werneckii*, *Issatchenkia orientalis*, *Madurella grisea*, *Malassezia fur fur*, *Malassezia globosa*, *Malassezia obtusa*, *Malassezia pachydermatis*, *Malassezia restricta*, *Malassezia slooffiae*, *Malassezia sympodialis*, *Microsporum canis*, *Microsporum fulvum*, *Microsporum gypseum*, *Mucor circinelloides*, *Nectria haematococca*, *Paecilomyces variotii*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffe*, *Pichia anomala*, *Pichia guilliermondii*, *Pneumocystis carinii*, *Pseudallescheria boydii*, *Rhizopus oryzae*, *Rhodotorula rubra*, *Scedosporium apiospermum*, *Schizophyllum commune*, *Sporothrix schenckii*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichosporon asahii*, *Trichosporon cutaneum*, *Trichosporon inkin*, *Trichosporon mucoides*.

25

30

35

40 Los métodos en el presente documento incluyen aquellos en los que el trastorno o enfermedad es aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, cromomicosis, coccidioidomicosis, criptococosis, dermatofitosis, histoplasmosis, queratomicosis, lobomicosis, infección por *Malassezia*, mucormicosis, paracoccidioidomicosis, infección por *Penicillium marneffe*, feohifomicosis, *Pneumocystis pneumonia* o rinosporidiosis

40

45 Los métodos en el presente documento incluyen aquellos en el que el trastorno o enfermedad es enfermedad de Chagas (género *Trypanosoma*), tripanosomiasis africana (género *Trypanosoma*), leishmaniasis (género *Leishmania*), tuberculosis (género *Mycobacterium*), lepra (género *Mycobacterium*), malaria (género *Plasmodium*) o tiña (de la cabeza, corporal, del pie, tonsurante, versicolor)

45

En un aspecto, la invención proporciona un método de tratamiento de un sujeto que padece o susceptible a un trastorno o enfermedad relacionado con metaloenzimas, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica de cualquiera de las fórmulas en el presente documento (por ejemplo, fórmula I o fórmula II).

50 En otro aspecto, la invención proporciona un método de tratamiento de un sujeto que padece o susceptible a un trastorno o enfermedad relacionado con metaloenzimas, en el que el sujeto ha sido identificado como en necesidad de tratamiento para un trastorno o enfermedad relacionado con metaloenzimas, que comprende administrar a dicho sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica de cualquiera de las fórmulas en el presente documento (por ejemplo, fórmula I o fórmula II), de forma que dicho sujeto se trate para dicho trastorno.

55

En otro aspecto, la invención proporciona un método de tratamiento de un sujeto que padece o susceptible a un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzimas, en el que el sujeto ha sido identificado como en necesidad de

tratamiento para un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzimas, que comprende administrar a dicho sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica de cualquiera de las fórmulas en el presente documento (por ejemplo, fórmula I o fórmula II), de forma que se module la actividad metaloenzimática en dicho sujeto (por ejemplo, se regula por disminución, inhiba).

5 Los métodos en el presente documento incluyen aquellos en los que la enfermedad o trastorno está mediado por cualquiera de 4-hidroxifenilpiruvato dioxigenasa, 5-lipoxygenasa, adenosina desaminasa, alcohol deshidrogenasa, aminopeptidasa N, enzima convertora de angiotensina, aromatas (CYP19), calcineurina, carbamoil fosfato sintetasa, familia de la anhidrasa carbónica, o-metil transferasa de catecol, familia de la ciclooxigenasa, dihidropirimidina deshidrogenasa-1, ADN polimerasa, farnesil difosfato sintasa, farnesil transferasa, fumarato reductasa, aminotransferasa de GABA, HIF-prolil hidroxilasa, familia de la histona desacetilasa, integrasa de VIH, transcriptasa inversa de VIH-1, ARNt ligasa de isoleucina, lanosterol desmetilasa (CYP51), familia de la metaloproteasa de matriz, metionina aminopeptidasa, endopeptidasa neutra, familia de la óxido nítrico sintasa, fosfodiesterasa III, fosfodiesterasa IV, fosfodiesterasa V, piruvato ferredoxina oxidoreductasa, peptidasa renal, difosfato reductasa de ribonucleósido, tromboxano sintasa (CYP5a), peroxidasa tiroidea, tirosinasa, ureasa, o xantina oxidasa.

20 Los métodos en el presente documento incluyen aquellos en los que la enfermedad o trastorno está mediado por cualquiera de 1-desoxi-d-xilulosa-5-fosfato reductoisomerasa (DXR), 17-alfa hidroxilasa (CYP17), aldosterona sintasa (CYP11B2), aminopeptidasa P, factor letal de carbunco, arginasa, beta-lactamasa, citocromo P450 2A6, d-ala d-ala ligasa, dopamina beta-hidroxilasa, enzima 1 convertora de endotelina, glutamato carboxipeptidasa II, glutaminil ciclase, glioxalasa, hemo oxigenasa, helicasa E1 de VPH/VHS, indolamina 2,3-dioxigenasa, leucotrieno A4 hidrolasa, metionina aminopeptidasa 2, péptido deformilasa, fosfodiesterasa VII, relaxasa, ácido retinoico hidroxilasa (CYP26), enzima convertora de TNF-alfa (TACE), UDP-(3-O-(R-3-hidroxi-miristoil))-N-acetilglucosamina desacetilasa (LpxC), proteína-1 de adhesión vascular (VAP-1), o hidroxilasa de vitamina D (CYP24).

25 Los métodos en el presente documento incluyen aquellos en los que la enfermedad o trastorno es cáncer, enfermedad cardiovascular, enfermedad inflamatoria, enfermedad infecciosa, enfermedad metabólica, enfermedad oftalmológica, enfermedad del sistema nervioso central (SNC), enfermedad urológica o enfermedad gastrointestinal.

Los métodos en el presente documento incluyen aquellos en los que la enfermedad o trastorno es cáncer de próstata, cáncer de mama, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, infección fúngica sistémica, infección fúngica de la estructura de la piel, infección fúngica de la mucosa u onicomicosis.

30 Los métodos descritos en el presente documento incluyen aquellos en los que el sujeto se identifica como en necesidad de un tratamiento establecido particular. El identificar un sujeto en necesidad de tal tratamiento puede ser a criterio de un sujeto o un profesional sanitario y puede ser subjetivo (por ejemplo, opinión) u objetivo (por ejemplo, medible por una prueba o método de diagnóstico).

35 Otro aspecto de la divulgación es una composición que comprende un compuesto de una de las fórmulas en el presente documento (por ejemplo, fórmula (I) o fórmula (II)) y un vehículo agrícolamente aceptable.

Otro aspecto de la divulgación es un método de tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno mediado por metaloenzimas en o sobre una planta que comprende poner en contacto un compuesto en el presente documento con la planta.

40 Otro aspecto de la divulgación es un método de inhibición de la actividad metaloenzimática en o sobre una planta que comprende poner en contacto un compuesto en el presente documento con la planta.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

Con el fin de que la invención pueda ser más fácilmente entendida, ciertos términos se definen primero aquí por comodidad.

45 Como se usa en el presente documento, el término "tratar" un trastorno engloba prevenir, mejorar, mitigar y/o gestionar el trastorno y/o afecciones que puede producir el trastorno. Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a un método de alivio o calma de una enfermedad y/o sus síntomas relacionados. Según la presente invención, "tratar" incluye prevenir, bloquear, inhibir, atenuar, proteger contra, modular, invertir los efectos de y reducir la aparición de, por ejemplo, los efectos perjudiciales de un trastorno.

50 Como se usa en el presente documento, "inhibir" engloba prevenir, reducir y detener la progresión. Obsérvese que se distingue "inhibición enzimática" (por ejemplo, inhibición de metaloenzima) y se describe a continuación.

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

Los términos "aislado", "purificado" o "biológicamente puro" se refieren un material que está sustancialmente o esencialmente libre de componentes que lo normalmente como se encuentra en su estado nativo. La pureza y homogeneidad normalmente se determinan usando técnicas de química analítica tales como electroforesis en gel de poliacrilamida o cromatografía líquida de alta resolución. Particularmente, en realizaciones, el compuesto es al menos el 85 % puro, más preferentemente al menos el 90 % puro, más preferentemente al menos el 95 % puro, y lo más preferentemente al menos el 99 % puro.

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

El término "cantidad eficaz" incluye una cantidad eficaz, a dosis y durante periodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado deseado. Una cantidad eficaz del compuesto puede variar según factores tales como el estado de enfermedad, edad y peso del sujeto, y la capacidad del compuesto para provocar una respuesta deseada en el sujeto. Las pautas posológicas pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Una cantidad eficaz también es una en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial (por ejemplo, efectos secundarios) del compuesto inhibidor pesa más que los efectos terapéuticamente beneficiosos.

Las expresiones "administración sistémica", "administrado por vía sistémica", "administración periférica" y "administrado periféricamente", como se usa, en el presente documento, significan la administración de un compuesto(s), fármaco u otro material, de forma que entre en el sistema del paciente y, así, se someta a metabolismo y otros procesos similares.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a aquella cantidad del compuesto que se administra suficientemente para prevenir el desarrollo de o alivio de algún modo de uno o más de los síntomas de la afección o trastorno que está tratándose.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto (es decir, una dosificación eficaz) puede oscilar de aproximadamente 0,005 µg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, preferentemente aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg, más preferentemente aproximadamente 0,015 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. En otras realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz puede oscilar de aproximadamente 1,0 pM a aproximadamente 10 µM. El experto apreciará que ciertos factores pueden influir en la dosis requerida para tratar eficazmente un sujeto, que incluyen, pero no se limitan a, la gravedad de la enfermedad o trastorno, tratamientos previos, la salud general y/o edad del sujeto, y otras enfermedades presentes. Además, el tratamiento de un sujeto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto puede incluir un tratamiento único o, preferentemente, puede incluir una serie de tratamientos. En un ejemplo, un sujeto se trata con un compuesto en el intervalo de entre aproximadamente 0,005 µg/kg y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal, una vez al día durante entre aproximadamente 1 y 10 semanas, preferentemente entre 2 y 8 semanas, más preferentemente entre aproximadamente 3 y 7 semanas, e incluso más preferentemente durante aproximadamente 4, 5 o 6 semanas. En otro ejemplo, un sujeto puede tratarse diariamente durante varios años en el ámbito de una afección o enfermedad crónica. También se apreciará que la dosis eficaz de un compuesto usado para el tratamiento puede aumentar o disminuir durante el transcurso de un tratamiento particular.

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

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

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

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

El término "profármaco" incluye compuestos con restos que pueden ser metabolizados *in vivo*. Generalmente, los profármacos son metabolizados *in vivo* por esterasas o por otros mecanismos para fármacos activos. Ejemplos de profármacos y sus usos son muy conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19). Los profármacos pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o hidroxilo con un agente esterificante adecuado. Los grupos hidroxilo pueden convertirse en ésteres mediante tratamiento con un ácido carboxílico. Ejemplos de restos de profármaco incluyen restos de éster de alquilo inferior sustituido y sin sustituir, ramificado o sin ramificar (por ejemplo, ésteres de ácido propiónico), ésteres de alqueno inferior, ésteres de di-alquilo inferior-aminoalquilo inferior (por ejemplo, éster de dimetilaminoetilo), ésteres acilaminoalquilo inferior (por ejemplo, éster de acetiloximetilo), ésteres de aciloxialquilo inferior (por ejemplo, éster de pivaloiloximetilo), ésteres de arilo (éster de fenilo), ésteres aril-alquilo inferior (por ejemplo, éster de bencilo), ésteres

- de arilo y aril-alquilo inferior sustituidos (por ejemplo, con sustituyentes de metilo, halógeno o metoxi), amidas, alquil inferior-amidas, di-alquil inferior-amidas e hidroxiamidas. Restos de profármaco preferidos son ésteres de ácido propiónico y ésteres de acilo. Los profármacos que se convierten en formas activas mediante otros mecanismos *in vivo* también están incluidos. En aspectos, los compuestos de la invención son profármacos de cualquiera de las fórmulas en el presente documento.
- El término "sujeto" se refiere a animales tales como mamíferos, que incluyen, pero no se limitan a, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un ser humano.
- Los términos "un", "una", "el" y "la" se refieren a "uno o más" cuando se usa en la presente solicitud, que incluyen las reivindicaciones. Así, por ejemplo, referencia a "una muestra" incluye una pluralidad de muestras, a menos que el contexto sea claramente lo contrario (por ejemplo, una pluralidad de muestras), etc.
- En toda esta memoria descriptiva y las reivindicaciones, las palabras "comprenden", "comprende" y "que comprende" se usan en un sentido no excluyente, excepto donde el contexto lo requiere de otro modo.
- Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente", cuando se refiere a un valor, pretende englobar variaciones de, en algunas realizaciones $\pm 20\%$, en algunas realizaciones $\pm 10\%$, en algunas realizaciones $\pm 5\%$, en algunas realizaciones $\pm 1\%$, en algunas realizaciones $\pm 0,5\%$, y en algunas realizaciones $\pm 0,1\%$ de la cantidad especificada, ya que tales variaciones son apropiadas para realizar los métodos desvelados o emplean las composiciones desveladas.
- El uso de la palabra "inhibidor" en el presente documento pretende significar una molécula que presenta actividad para inhibir una metaloenzima. Por "inhibir" en el presente documento se indica reducir la actividad de metaloenzima, en comparación con la actividad de metaloenzima en ausencia del inhibidor. En algunas realizaciones, el término "inhibir" significa una disminución en la actividad metaloenzimática de al menos aproximadamente el 5 %, al menos aproximadamente el 10 %, al menos aproximadamente el 20 %, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 60 %, al menos aproximadamente el 70 %, al menos aproximadamente el 80 %, al menos aproximadamente el 90%, o al menos aproximadamente el 95 %. En otras realizaciones, inhibir significa una disminución en la actividad metaloenzimática de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 75 %, o aproximadamente el 75 % al 100 %. En algunas realizaciones, inhibir significa una disminución en la actividad metaloenzimática de aproximadamente el 95 % al 100 %, por ejemplo, una disminución en la actividad del 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 %. Tal disminución puede medirse usando una variedad de técnicas que serían reconocibles por un experto en la materia. Ensayos particulares para medir la actividad individual se describen a continuación.
- Además, los compuestos de la invención incluyen olefinas que tienen cualquier geometría: "Z" se refiere a lo que se denomina una configuración "cis" (mismo lado), mientras que "E" se refiere a lo que se denomina una configuración "trans" (lado opuesto). Con respecto a la nomenclatura de un centro quiral, los términos configuración "d" y "l" son como se definen por las Recomendaciones de la IUPAC. En cuanto al uso de los términos, diaestereómero, racemato, epímero y enantiómero, estos se usarán en su contexto normal para describir la estereoquímica de las preparaciones.
- Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificado que contiene 1 a 12 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" se refiere a una cadena de alquilo C1-C6. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, *terc*-butilo y n-pentilo. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.
- El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido por uno o más sustituyentes de halógeno. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, bromometilo, clorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo.
- El término "alqueno" se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturado que puede ser una cadena lineal o cadena ramificada, que contiene 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alqueno pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.
- El término "arilalqueno" se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturado que puede ser una cadena lineal o cadena ramificada, que contiene 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono en el que uno o más de los carbonos hibridados sp^2 de la unidad de alqueno se une a un resto arilo. Los grupos alqueno pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.
- El término "alquino" se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturado que puede ser una cadena lineal o cadena ramificada, que contiene 2 a 12 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquino pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

El término "arilalquino" se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturado que puede ser una cadena lineal o cadena ramificada, que contiene 2 a 12 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono en el que uno o más de los carbonos hibridados sp de la unidad de alquino se une a un resto arilo. Los grupos alquino pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

- 5 Los carbonos sp² o sp de un grupo alqueno y un grupo alquino, respectivamente, pueden ser opcionalmente el punto de unión de los grupos alqueno o alquino.

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

Como se usa en el presente documento, el término "halógeno", "hal" o "halo" significa -F, -Cl, -Br o -I.

El término "alquilitio" se refiere a un sustituyente -S-alquilo.

- 10 El término "alcoxialquilo" se refiere a un sustituyente -alquil-O-alquilo.

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

El término "haloalcoxialquilo" se refiere a un -alquil-O-alquilo' donde el alquilo' está sustituido con uno o más sustituyentes de halógeno.

- 15 El término "haloalquilaminocarbonilo" se refiere a un -C(O)-amino-alquilo donde el alquilo está sustituido con uno o más sustituyentes de halógeno.

El término "haloalquilitio" se refiere a un -S-alquilo que está sustituido con uno o más sustituyentes de halógeno. Ejemplos de grupos haloalquilitio incluyen trifluorometilitio y 2,2,2-trifluoroetiltilio.

- 20 El término "haloalquilcarbonilo" se refiere a un -C(O)-alquilo que está sustituido con uno o más sustituyentes de halógeno. Un ejemplo de un grupo haloalquilcarbonilo incluye trifluoroacetilo.

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

El término "cicloalcoxi" se refiere a un sustituyente -O-cicloalquilo.

El término "cicloalcoxialquilo" se refiere a un sustituyente -alquil-O-cicloalquilo.

- 30 El término "cicloalquilalcoxi" se refiere a un sustituyente -O-alquil-cicloalquilo.

El término "cicloalquilaminocarbonilo" se refiere a un sustituyente -C(O)-NH-cicloalquilo.

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

El término "ariloxi" se refiere a un sustituyente -O-arilo.

El término "arilalcoxi" se refiere a un sustituyente -O-alquil-arilo.

El término "arilalquilitio" se refiere a un sustituyente -S-alquil-arilo.

El término "arilitoalquilo" se refiere a un sustituyente -alquil-S -arilo.

- 40 El término "arilalquilaminocarbonilo" se refiere a un sustituyente -C(O)-amino-alquil-arilo.

El término "arilalquilsulfonilo" se refiere a un sustituyente -S(O)₂-alquil-arilo.

El término "arilalquilsulfino" se refiere a un sustituyente -S(O)-alquil-arilo.

El término "ariloxialquilo" se refiere a un sustituyente -alquil-O-arilo.

El término "alquilarilo" se refiere a un sustituyente -aril-alquilo.

- 45 El término "arilalquilo" se refiere a un sustituyente -alquil-arilo.

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

El término "heteroariloxi" se refiere a un sustituyente -O-heteroarilo.

10 El término "heteroarilalcoxi" se refiere a un sustituyente -O-alquil-heteroarilo.

El término "heteroariloxialquilo" se refiere a un sustituyente -alquil-O-heteroarilo.

El término "heteroarilo que contiene nitrógeno" se refiere a un grupo heteroarilo que tiene 1-4 heteroátomos de nitrógeno del anillo si es monocíclico, 1-6 heteroátomos de nitrógeno del anillo si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos de nitrógeno del anillo si es tricíclico.

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

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

30 Se conocen en la técnica ácidos y bases útiles en los métodos en el presente documento. Los catalizadores de ácido son cualquier ácido químico, que puede ser inorgánico (por ejemplo, ácidos clorhídrico, sulfúrico, nítrico, tricloruro de aluminio) u orgánico (por ejemplo, ácido canforsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, triflato de iterbio) en la naturaleza. Los ácidos son útiles en tanto cantidades catalíticas como estequiométricas para facilitar las reacciones químicas. Las bases son cualquier producto químico básico, que puede ser inorgánico (por ejemplo, bicarbonato sódico, hidróxido potásico) u orgánico (por ejemplo, trietilamina, piridina) en la naturaleza. Las bases son útiles en cualquier cantidad catalítica o estequiométrica para facilitar las reacciones químicas.

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

40 En ciertas realizaciones, los sustituyentes en cualquiera grupo (tales como, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo) pueden estar en cualquier átomo de ese grupo, en el que cualquier grupo que pueda estar sustituido (tal como, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (que pueden ser iguales o diferentes), sustituyendo cada átomo de hidrógeno. Ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, haloalquilo, ciano, nitro, alcoxi, ariloxi, hidroxilo, hidroxilalquilo, oxo (es decir, carbonilo), carboxilo, formilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, ariloxycarbonilo, heteroariloxi, heteroariloxycarbonilo, tio, mercapto, mercaptoalquilo, arilsulfonilo, amino, aminoalquilo, dialquilamino, alquilcarbonilamino, alquilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, alquilamino, arilamino, diarilamino, alquilcarbonilo, o arilo sustituido con arilamino; arilalquilamino, aralquilaminocarbonilo, amido, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, imino,

carboxamido, carbamido, carbamilo, tioureido, tiocianato, sulfoamido, sulfonilalquilo, sulfonilarilo, mercaptoalcoxi, N-hidroxiamidinilo, o N'-arilo, N"-hidroxiamidinilo.

Los compuestos de la invención pueden prepararse por medios conocidos en la técnica de la síntesis orgánica. Se conocen en la técnica métodos de optimización de las condiciones de reacción, si fuera necesario minimización de subproductos que compiten. La optimización de la reacción y el aumento de escala pueden utilizar ventajosamente equipo de síntesis en paralelo de alta velocidad y microrreactores controlados por ordenador (por ejemplo, Design And Optimization in Organic Synthesis, 2ª Edición, Carlson R, Ed, 2005; Elsevier Science Ltd.; Jähnisch, K et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2004 43: 406; y referencias en su interior). Esquemas de reacción y protocolos adicionales pueden ser determinados por el experto en la técnica usando software de base de datos de búsqueda de estructuras comercialmente disponible, por ejemplo, SciFinder® (división CAS de la Sociedad química de los Estados Unidos) y CrossFire Beilstein® (Elsevier MDL), o por búsqueda de palabras clave apropiadas usando un motor de búsqueda de internet tal como Google® o bases de datos de palabras clave tales como la base de datos de texto de la Oficina estadounidense de patentes y marcas registradas.

Como puede ser apreciado por el experto, métodos de síntesis de los compuestos de las fórmulas en el presente documento serán evidentes para aquellos expertos habituales en la materia, que incluyen en los esquemas y ejemplos en el presente documento. Adicionalmente, las diversas etapas sintéticas pueden realizarse en una secuencia alternativa u orden para dar los compuestos deseados. Además, los disolventes, temperaturas, duraciones de reacción, etc., descritos en el presente documento son para fines de ilustración solo y un experto habitual en la materia reconocerá qué variación de las condiciones de reacción puede producir los compuestos deseados de la presente invención.

Los compuestos en el presente documento también pueden contener enlaces (por ejemplo, enlaces carbono-carbono) en los que la rotación del enlace está limitada alrededor de ese enlace particular, por ejemplo restricción resultante de la presencia de un anillo o doble enlace. Por consiguiente, todos los isómeros *cis/trans* y *E/Z* están explícitamente incluidos en la presente invención. Los compuestos en el presente documento también pueden representarse en múltiples formas tautómeras, en tales casos, la invención incluye explícitamente todas las formas tautómeras de los compuestos descritos en el presente documento, aún cuando solo pueda representarse una única forma tautómera. Todas aquellas formas isoméricas de tales compuestos en el presente documento están explícitamente incluidas en la presente invención. Todas las formas cristalinas y polimorfos de los compuestos descritos en el presente documento están explícitamente incluidos en la presente invención. También están incorporados extractos y fracciones que comprenden los compuestos de la invención. El término isómeros pretende incluir diaestereoisómeros, enantiómeros, regioisómeros, isómeros estructurales, isómeros de rotación, tautómeros, y similares. Para compuestos que contienen uno o más centros estereogénicos, por ejemplo, compuestos quirales, los métodos de la invención pueden llevarse a cabo con un compuesto enantioméricamente enriquecido, un racemato, o una mezcla de diaestereómeros.

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

Métodos de tratamiento

En un aspecto, la divulgación proporciona un método de tratamiento de un sujeto que padece o susceptible a un trastorno o enfermedad, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica de cualquiera de las fórmulas en el presente documento (por ejemplo, fórmula I o fórmula II).

En otros aspectos, la divulgación proporciona un método de tratamiento de un sujeto que padece o susceptible a un trastorno o enfermedad, en el que el sujeto ha sido identificado como en necesidad de tratamiento para un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzimas, que comprende administrar a dicho sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica de cualquiera de las fórmulas en el presente documento (por ejemplo, fórmula I o fórmula II), de forma que dicho sujeto se trate para dicho trastorno. En un aspecto, la divulgación proporciona un método de modulación de la actividad metaloenzimática de una célula en un sujeto, que comprende poner en contacto el sujeto con un compuesto de cualquiera de las fórmulas en el presente documento (por ejemplo, fórmula I o fórmula II), en una cantidad y en condiciones suficientes para modular la actividad metaloenzimática.

En una realización, la modulación es inhibición.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un método de tratamiento de un sujeto que padece o susceptible a un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzimas, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica de cualquiera de las fórmulas en el presente documento (por ejemplo, fórmula I o fórmula II).

En otros aspectos, la divulgación proporciona un método de tratamiento de un sujeto que padece o susceptible a un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzimas, en el que el sujeto ha sido identificado como en necesidad de

tratamiento para un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzimas, que comprende administrar a dicho sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica de cualquiera de las fórmulas en el presente documento (por ejemplo, fórmula I o fórmula II), de forma que dicho sujeto se trate para dicho trastorno.

- 5 En ciertas realizaciones, la divulgación proporciona un método de tratamiento de una enfermedad, trastorno o síntoma de los mismos, en el que el trastorno es cáncer, enfermedad cardiovascular, enfermedad inflamatoria o enfermedad infecciosa. En otras realizaciones, la enfermedad, trastorno o síntoma de los mismos es enfermedad metabólica, enfermedad oftalmológica, enfermedad del sistema nervioso central (SNC), enfermedad urológica o enfermedad gastrointestinal. En ciertas realizaciones, la enfermedad es cáncer de próstata, cáncer de mama, enfermedad inflamatoria del intestino, psoriasis, infección fúngica sistémica, infección fúngica de la estructura de la piel, infección fúngica de la mucosa y onicomicosis.

En ciertas realizaciones, el sujeto es un mamífero, preferentemente un primate o ser humano.

- 15 En otra realización, la divulgación proporciona un método como se ha descrito anteriormente, en el que la cantidad eficaz del compuesto de cualquiera de las fórmulas en el presente documento (por ejemplo, fórmula I o fórmula II) es como se ha descrito anteriormente.

En otra realización, la divulgación proporciona un método como se ha descrito anteriormente, en el que el compuesto de cualquiera de las fórmulas en el presente documento (por ejemplo, fórmula I o fórmula II) se administra por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía intracerebroventricular, por vía oral o por vía tópica.

- 20 En otra realización, la divulgación proporciona un método como se describe en el presente documento, en el que el compuesto de cualquiera de las fórmulas en el presente documento (por ejemplo, fórmula I o fórmula II) demuestra selectividad por un intervalo de actividad contra una enzima diana (por ejemplo, CIM de *C. albicans* < 1,0 µg/ml y CIM de *A. fumigatus* ≤ 64 µg/ml).

- 25 En otras realizaciones, la divulgación proporciona un método como se ha descrito anteriormente, en el que el compuesto de cualquiera de las fórmulas en el presente documento (por ejemplo, fórmula I o fórmula II) se administra solo o en combinación con uno o varios de otros agentes terapéuticos. En una realización adicional, el agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico, agente antifúngico, agente cardiovascular, agente antiinflamatorio, agente quimioterapéutico, un agente antiangiogénesis, agente citotóxico, un agente antiproliferación, agente para enfermedad metabólica, agente para enfermedad oftalmológica, agente para enfermedad del sistema nervioso central (SNC), agente para enfermedad urológica o agente para enfermedad gastrointestinal.

- 35 Otro objeto de la presente invención es el uso de un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, de cualquiera de las fórmulas en el presente documento) en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzimas. Otro objeto de la presente invención es el uso de un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, de cualquiera de las fórmulas en el presente documento) para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzimas. Otro objeto de la presente invención es el uso de un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, de cualquiera de las fórmulas en el presente documento) en la fabricación de una composición agrícola para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzimas en ámbitos agrícolas o agrarios.

Composiciones farmacéuticas

En un aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las fórmulas en el presente documento (por ejemplo, fórmula I o fórmula II) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 45 En otra realización, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende además un agente terapéutico adicional. En una realización adicional, el agente terapéutico adicional es un agente antineoplásico, agente antifúngico, agente cardiovascular, agente antiinflamatorio, agente quimioterapéutico, un agente antiangiogénesis, agente citotóxico, un agente antiproliferación, agente para enfermedad metabólica, agente para enfermedad oftalmológica, agente para enfermedad del sistema nervioso central (SNC), agente para enfermedad urológica o agente para enfermedad gastrointestinal.

- 55 En un aspecto, la divulgación proporciona un kit que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas en el presente documento (por ejemplo, fórmula I o fórmula II), en forma de dosificación unitaria, junto con instrucciones para administrar el compuesto a un sujeto que padece o susceptible a un enfermedad o trastorno mediado por metaloenzimas, que incluye cáncer, tumor sólido, enfermedad cardiovascular, enfermedad inflamatoria, enfermedad infecciosa. En otras realizaciones, la enfermedad, trastorno o síntoma de los mismos es enfermedad metabólica, enfermedad oftalmológica, enfermedad del sistema nervioso central (SNC), enfermedad urológica o enfermedad gastrointestinal.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" o "vehículo farmacéuticamente aceptable" pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso, y similares, además de las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También están incluidas sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónicos o galacturónicos y similares (véase, por ejemplo, Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19 (1977)). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen tanto funcionalidades básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en cualquiera de sales de adición de base o de ácido. Otros vehículos farmacéuticamente aceptables conocidos para aquellos expertos en la materia son adecuados para la presente invención.

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

Además de las formas de sal, la presente invención proporciona compuestos que están en una forma de profármaco. Profármacos de los compuestos descritos en el presente documento son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente invención por métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden ser lentamente convertidos en los compuestos de la presente invención cuando se ponen en un depósito de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas, además de formas solvatadas, que incluyen formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a formas no solvatadas y pretenden estar englobadas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas cristalina o amorfas múltiples. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y pretenden estar dentro del alcance de la presente invención.

La divulgación también proporciona una composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, el compuesto se administra al sujeto usando una formulación farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una formulación farmacéuticamente aceptable que proporciona administración sostenida del compuesto a un sujeto durante al menos 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, una semana, dos semanas, tres semanas, o cuatro semanas, después de que la formulación farmacéuticamente aceptable se administre al sujeto.

Pueden variarse los niveles de dosificación reales y evolución temporal de la administración de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación para obtener una cantidad del principio activo que es eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular, composición y modo de administración, sin ser tóxicos (o inaceptablemente tóxicos) para el paciente.

En uso, al menos un compuesto según la presente invención se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz a un sujeto en necesidad del mismo en un vehículo farmacéutico por inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea o intracerebroventricular, o por administración por vía oral o administración tópica. Según la presente invención, un compuesto de la invención puede administrarse solo o conjuntamente con un segundo agente terapéutico diferente. Por "conjuntamente con" se indica junto, sustancialmente simultáneamente o secuencialmente. En una realización, un compuesto de la invención se administra se forma aguda. El compuesto de la invención puede, por tanto, administrarse durante un corto periodo de tratamiento, tal como durante aproximadamente 1 día a aproximadamente 1 semana. En otra realización, el compuesto de la invención puede administrarse durante un periodo de tiempo más largo para mejorar trastornos crónicos, tales como, por ejemplo, durante aproximadamente una semana a varios meses dependiendo de la afección que va a tratarse.

Por "cantidad farmacéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se indica una cantidad de un compuesto de la invención, suficientemente alta como para modificar significativamente positivamente la afección

que va a tratarse, pero lo suficiente baja como para evitar efectos secundarios graves (a una relación beneficio/riesgo razonable), dentro del alcance del criterio médico sensato. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la invención variará con el objetivo particular que va a lograrse, la edad y estado físico del paciente que está tratándose, la gravedad de la enfermedad preexistente, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia simultánea y el compuesto específico empleado. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención administrada a un niño o un recién nacido será proporcionalmente reducida según el criterio médico sensato. La cantidad eficaz de un compuesto de la invención será así la cantidad mínima que proporcionará el efecto deseado.

Una ventaja práctica decidida de la presente invención es que el compuesto puede administrarse de una manera conveniente tal como por vías de inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea, oral o intracerebroventricular, o por administración tópica, tal como en cremas o geles. Dependiendo de la vía de administración, puede requerirse que los principios activos que comprenden un compuesto de la invención se recubran de un material para proteger el compuesto de la acción de enzimas, ácidos y otras condiciones naturales que pueden inactivar el compuesto. Con el fin de administrar un compuesto de la invención por administración distinta de parenteral, el compuesto puede recubrirse por, o administrarse con, un material para prevenir la inactivación.

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

Algunos ejemplos de sustancias que pueden servir de vehículos farmacéuticos son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetatos de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; ácidos esteáricos; estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites vegetales, tales como aceites de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma; polioles tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; agar; ácidos algínicos; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; y disolución de tampón fosfato; leche en polvo desnatada; además de otras sustancias compatibles no tóxicas usadas en las formulaciones farmacéuticas tales como vitamina C, estrógeno y equinácea, por ejemplo. También puede estar presentes agentes humectantes y lubricantes tales como laurilsulfato de sodio, además de agentes colorantes, aromatizantes, lubricantes, excipientes, agentes para la preparación de comprimidos, estabilizadores, antioxidantes y conservantes. También pueden usarse agentes solubilizantes, que incluyen, por ejemplo, Cremophor y beta-ciclodextrinas, en las composiciones farmacéuticas en el presente documento.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos activos de la materia actualmente desvelada (o profármacos de la misma) pueden fabricarse por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de comprimidos recubiertos de azúcar-trituración, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones pueden formularse de manera convencional usando uno o más vehículos, diluyentes, excipientes o auxiliares fisiológicamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en las preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente.

Las composiciones farmacéuticas de la materia actualmente desvelada pueden tomar una forma adecuada para prácticamente cualquier modo de administración, que incluye, por ejemplo, tópica, ocular, oral, bucal, sistémica, nasal, inyección, transdérmica, rectal, vaginal, y similares, o una forma adecuada para administración por inhalación o insuflación.

Para administración tópica, el (los) compuesto(s) activo(s) o profármaco(s) pueden formularse como disoluciones, geles, pomadas, cremas, suspensiones, y similares.

Las formulaciones sistémicas incluyen aquellas diseñadas para administración mediante inyección, por ejemplo, inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, además de aquellas diseñadas para administración transdérmica, transmucosa, oral o pulmonar.

Preparaciones inyectables útiles incluyen suspensiones, disoluciones o emulsiones estériles del (de los) compuesto(s) activo(s) en vehículos acuosos o aceitosos. Las composiciones también pueden contener agentes de formulación, tales como agente de suspensión, estabilizante y/o dispersante. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria (por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis) y pueden contener conservantes añadidos.

Alternativamente, la formulación inyectable puede proporcionarse en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado, que incluye, pero no se limita a, agua estéril sin pirógenos, tampón, disolución de dextrosa, y similares, antes de uso. Para este fin, el (los) compuesto(s) activo(s) pueden secarse por cualquier técnica conocida en la materia, tal como liofilización, y reconstituirse antes de uso.

Para administración transmucosa, se usan penetrantes apropiados para la barrera que va a ser atravesada en la formulación. Tales penetrantes son conocidos en la técnica.

Para administración por vía oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, pastillas para chupar, comprimidos o cápsulas preparadas mediante medios convencionales con excipientes

farmacéuticamente aceptables tales como aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrógeno fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato sódico de almidón); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse por métodos muy conocidos en la técnica con, por ejemplo, azúcares o recubrimientos entéricos.

Preparaciones líquidas para administración por vía oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, elixires, disoluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de uso. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse mediante medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábica); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres aceitosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales tampón, conservantes, aromatizantes, colorantes y edulcorantes, según convenga.

Pueden ser adecuadamente formuladas preparaciones para administración por vía oral para dar la liberación controlada del compuesto activo o profármaco, como es muy conocido.

Para administración por vía oral, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formuladas de un modo convencional.

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

Para administración nasal o administración por inhalación o insuflación, el (los) compuesto(s) activo(s) o profármaco(s) pueden ser convenientemente administrados en forma de un spray de aerosol de envases presurizados o un nebulizador con el uso de un propulsor apropiado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, fluorocarburos, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede ser determinada proporcionando una válvula para administrar una cantidad dosificada. Pueden formularse cápsulas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador (por ejemplo cápsulas y cartuchos que consisten en gelatina) que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

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

Para administración ocular, el (los) compuesto(s) activo(s) o profármaco(s) pueden formularse como una disolución, emulsión, suspensión, y similares, adecuados para administración al ojo. Se conocen en la técnica una variedad de vehículos adecuados para administrar compuestos al ojo. Ejemplos no limitantes específicos se describen en la patente de EE.UU. N.º 6.261.547; la patente de EE.UU. N.º 6.197.934; la patente de EE.UU. N.º 6.056.950; la patente de EE.UU. N.º 5.800.807; la patente de EE.UU. N.º 5.776.445; la patente de EE.UU. N.º 5.698.219; la patente de EE.UU. N.º 5.521.222; la patente de EE.UU. N.º 5.403.841; la patente de EE.UU. N.º 5.077.033; la patente de EE.UU. N.º 4.882.150; y la patente de EE.UU. N.º 4.738.851, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Para administración prolongada, el (los) compuesto(s) activo(s) o profármaco(s) pueden formularse como una preparación de liberación lenta para administración por implantación o inyección intramuscular. El principio activo puede formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como una sal moderadamente soluble. Alternativamente, pueden usarse sistemas de administración transdérmica fabricados como un disco o parche adhesivo que libera lentamente el (los) compuesto(s) activo(s) para absorción percutánea. Para este fin, pueden usarse potenciadores de la permeación para facilitar la penetración transdérmica del (los) compuesto(s) activo(s). Parches transdérmicos adecuados se describen en, por ejemplo, la patente de EE.UU. N.º 5.407.713; la patente de EE.UU. N.º 5.352.456; la patente de EE.UU. N.º 5.332.213; la patente de EE.UU. N.º 5.336.168; la patente de EE.UU. N.º 5.290.561; la patente de EE.UU. N.º 5.254.346; la patente de EE.UU. N.º 5.164.189; la patente de EE.UU. N.º 5.163.899; la patente de EE.UU. N.º 5.088.977; la patente de EE.UU. N.º 5.087.240; la patente de EE.UU. N.º 5.008.110; y la patente de EE.UU. N.º 4.921.475, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

Alternativamente, pueden emplearse otros sistemas de administración farmacéutica. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos muy conocidos de vehículos de administración que pueden usarse para administrar compuesto(s) activo(s) o profármaco(s). También pueden emplearse ciertos disolventes orgánicos tales como sulfóxido de dimetilo (DMSO).

- 5 Las composiciones farmacéuticas pueden presentarse, si se desea, en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el (los) compuesto(s) activo(s). El envase puede, por ejemplo, comprender lámina de metal o de plástico, tal como un envase alveolado. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para administración.

10 El (Los) compuesto(s) activo(s) o profármaco(s) de la material actualmente desvelada, o composiciones de los mismos, se usarán generalmente en una cantidad eficaz para lograr el resultado previsto, por ejemplo, en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la enfermedad particular que está tratándose. El (Los) compuesto(s) pueden administrarse terapéuticamente para lograr beneficio terapéutico o profilácticamente para lograr beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se indica la erradicación o mejora del trastorno preexistente que está tratándose y/o la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas asociados al trastorno preexistente de forma
15 que el paciente informe de una mejora en la sensación o afección, a pesar de que el paciente pueda todavía estar afectado por el trastorno preexistente. Por ejemplo, la administración de un compuesto a un paciente que padece una alergia proporciona beneficio terapéutico no solo cuando la respuesta alérgica preexistente es erradicada o mejorada, sino también cuando el paciente informa de una disminución en la gravedad o duración de los síntomas asociados a la alergia tras la exposición al alérgeno. Como otro ejemplo, beneficio terapéutico en el contexto del asma incluye una mejora en la respiración tras la aparición de un ataque asmático, o una reducción en la frecuencia o gravedad de los episodios asmáticos. El beneficio terapéutico también incluye detener o ralentizar la progresión de la enfermedad, independientemente de si se obtiene o no mejora.

20 Para administración profiláctica, el compuesto puede administrarse a un paciente en riesgo de desarrollar una de las enfermedades previamente descritas. Un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad puede ser un paciente que tiene características que ponen al paciente en un grupo designado de pacientes en riesgo, como se define por un profesional o grupo médico apropiado. Un paciente en riesgo también puede ser un paciente que está comúnmente o rutinariamente en un entorno donde podría ocurrir el desarrollo de la enfermedad preexistente que puede tratarse por la administración de un inhibidor de metaloenzima según la divulgación. En otras palabras, el paciente en riesgo es uno que está comúnmente o rutinariamente expuesto a la enfermedad o padecimiento que
25 causa afecciones o puede estar fuertemente expuesto durante un tiempo limitado. Alternativamente, puede aplicarse administración profiláctica para evitar la aparición de síntomas en un paciente diagnosticado con el trastorno preexistente.

30 La cantidad de compuesto administrado dependerá de una variedad de factores, que incluyen, por ejemplo, la indicación particular que está tratándose, el modo de administración, si el beneficio deseado es profiláctico o terapéutico, la gravedad de la indicación que está tratándose y la edad y peso del paciente, la biodisponibilidad del compuesto activo particular, y similares. La determinación de una dosificación eficaz está perfectamente dentro de las capacidades de aquellos expertos en la materia.

35 Pueden estimarse dosificaciones eficaces inicialmente a partir de ensayos *in vitro*. Por ejemplo, puede formularse una dosis inicial para su uso en animales para lograr una concentración en sangre o en suero circulantes de compuesto activo que es o está por encima de la CI50 del compuesto particular como se mide como en el ensayo *in vitro*, tal como la CIM fúngica *in vitro* o MFC y otros ensayos *in vitro* descritos en la sección Ejemplos. El cálculo de las dosis para lograr tales concentraciones en sangre o en suero circulantes teniendo en cuenta la biodisponibilidad del compuesto particular está perfectamente dentro de las capacidades de los expertos en la materia. Para orientación, véase Fingl & Woodbury, "General Principles," en: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Capítulo 1, pp. 1-46, última edición, Pagamonon Press, y las referencias citadas en su interior, que se incorporan en el presente documento por referencia.

También pueden estimarse dosis iniciales a partir de datos *in vivo*, tales como modelos animales. Modelos animales útiles para probar la eficacia de los compuestos para tratar o prevenir las diversas enfermedades descritas anteriormente son muy conocidos en la técnica.

40 Las cantidades de dosificación normalmente estarán en el intervalo de aproximadamente 0,0001 o 0,001 o 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, pero pueden ser más altas o más bajas, dependiendo de, entre otros factores, la actividad del compuesto, su biodisponibilidad, el modo de administración y diversos factores tratados anteriormente. La cantidad de dosificación e intervalo pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles en plasma del (de los) compuesto(s) que son suficientes para mantener el efecto terapéutico o profiláctico.
45 En casos de administración local o captación selectiva, tal como administración tópica local, la concentración local eficaz del (de los) compuesto activo(s) no puede relacionarse con la concentración plasmática. Expertos en la materia serán capaces de optimizar las dosificaciones locales eficaces sin excesiva experimentación.

El (Los) compuesto(s) pueden administrarse una vez al día, algunas o varias veces al día, o incluso múltiples veces al día, dependiendo de, entre otras cosas, la indicación que está tratándose y el criterio del médico prescriptor.

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

- 5 La relación de un listado de grupos químicos en cualquier definición de una variable en el presente documento incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo único o combinación de grupos enumerados. La relación de una realización para una variable en el presente documento incluye esa realización como cualquier realización única o en combinación con cualquier otra realización o porción de la misma. La relación de una realización en el presente documento incluye esa realización como cualquier realización única o en combinación con cualquier otra realización o porción de la misma.

Aplicaciones agrícolas

- 15 Los compuestos y composiciones en el presente documento pueden usarse en métodos de modulación de la actividad metaloenzimática en un microorganismo en una planta que comprende poner en contacto un compuesto en el presente documento con la planta (por ejemplo, semilla, planta de semillero, pasto, mala hierba, grano). Los compuestos y composiciones en el presente documento pueden usarse para tratar una planta, campo u otra área agrícola (por ejemplo, como herbicidas, pesticidas, reguladores del crecimiento, etc.) administrando el compuesto o composición (por ejemplo, poniendo en contacto, aplicando, pulverizando, atomizando, espolvoreando, etc.) a la planta objeto, campo u otra área agrícola. La administración puede ser o bien pre- o bien post-emergencia. La administración puede ser o bien como un tratamiento o bien pauta preventiva.

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

- 25 Las composiciones que comprenden compuestos en el presente documento pueden emplearse, por ejemplo, en forma de disoluciones acuosas directamente pulverizables, polvos, suspensiones, también suspensiones o dispersiones acuosas altamente concentradas, aceitosas, u otras, emulsiones, dispersiones de aceite, pastas, polvos, materiales para extender o gránulos, por medio de pulverización, atomización, espolvoreado, extensión o vertido.

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

- 35 Pueden prepararse gránulos, por ejemplo gránulos recubiertos, gránulos impregnados y gránulos homogéneos, uniendo los principios activos (por ejemplo, compuestos en el presente documento) a vehículos sólidos. Los vehículos sólidos son tierras minerales tales como sílices, geles de sílice, silicatos, talco, caolín, caliza, cal, creta, tronco, loess, arcilla, dolomita, tierra de diatomeas, sulfato de calcio, sulfato de magnesio, óxido de magnesio, material sintético triturado, fertilizantes tales como sulfato de amonio, fosfato de amonio, nitrato de amonio, ureas y productos de origen vegetal tales como harina de cereal, harina de corteza de árbol, harina de madera y harina de cáscara de nuez, polvos de celulosa u otros vehículos sólidos.

- 40 Los compuestos en el presente documento pueden formularse como comprimidos habituales, cápsulas, sólidos, líquidos, emulsiones, suspensiones, aceites, gránulos o polvos finos, que son adecuados para administración a plantas, campos u otras áreas agrícolas. En realizaciones preferidas, la preparación incluye entre el 1 y el 95 % (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 25 %, 75 %, 80 %, 90 %, 95 %) de compuesto en el presente documento en un vehículo o diluyente. Las composiciones descritas en el presente documento incluyen los compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento, además de agentes agrícolas adicionales si están presentes, en cantidades eficaces para controlar (por ejemplo, modular, inhibir) una enfermedad o trastorno agrícola mediado por metaloenzimas.

- 45 En un enfoque, se proporciona un compuesto en el presente documento en una formulación encapsulada (líquida o polvo). Materiales específicos adecuados para su uso en materiales de cápsula incluyen, pero no se limitan a, partículas o sustratos porosos tales como sílice, perlita, talco, arcilla, pirofilita, tierra de diatomeas, gelatina y geles, polímeros (por ejemplo, poliurea, poliuretano, poliamida, poliéster, etc.), partículas poliméricas, o celulosa. Éstos incluyen, por ejemplo, fibras huecas, tubos huecos o tubos que liberan un compuesto especificado en el presente documento a través de las paredes, tubos capilares que liberan el compuesto fuera de una abertura en el tubo, bloques poliméricos de diferentes formas, por ejemplo, tiras, bloques, comprimidos, discos, que liberan el compuesto

fuera de la matriz de polímero, sistemas de membrana que retienen el compuesto dentro de un recipiente impermeable y lo liberan a través de una membrana permeable medida, y combinaciones de los anteriores. Ejemplos de tales composiciones de dispensación son laminados de polímero, pellas de poli(cloruro de vinilo), y microcapilares.

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

- 15 También son adecuadas microcápsulas para la liberación a largo plazo del compuesto activo en el presente documento. Las microcápsulas son partículas pequeñas que contienen un material de núcleo o principio activo rodeado por un recubrimiento o envoltura. El tamaño de la microcápsula normalmente varía de 1 a 1000 micrómetros, siendo las cápsulas más pequeñas de 1 micrómetro clasificadas como nanocápsulas y las cápsulas más grandes de 1000 micrómetros como macrocápsulas. La carga del núcleo normalmente varía del 0,1 al 98 por ciento en peso. Las microcápsulas pueden tener una variedad de estructuras (núcleo/envoltura continua, multinuclear, o monolítica) y tener formas irregulares o geométricas.

En otro enfoque, el compuesto en el presente documento se proporciona en un sistema de administración basado en aceite. Los sustratos de liberación de aceite incluyen aceites vegetales y/o minerales. En una realización, el sustrato también contiene un agente tensioactivo que convierte la composición en fácilmente dispersable en agua; tales agentes incluyen agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes, y similares.

- 25 Los compuestos de la invención también pueden proporcionarse como emulsiones. Las formulaciones en emulsión pueden encontrarse como agua en aceite (w/o) o aceite en agua (o/w). El tamaño de gotita puede variar de la escala de nanómetros (dispersión coloidal) a varios cientos de micrómetros. Normalmente se incorporan una variedad de tensioactivos y espesantes en la formulación para modificar el tamaño de las gotitas, estabilizar la emulsión y modificar la liberación.

- 30 Alternativamente, los compuestos de la invención también pueden formularse en un comprimido sólido y comprenden (y preferentemente consisten esencialmente en) un aceite, un material de proteína/hidrato de carbono (preferentemente basado en vegetal), un edulcorante y un principio activo útil en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno agrícola mediado por metaloenzimas. En una realización, la divulgación proporciona un comprimido sólido y comprende (y preferentemente consiste esencialmente en) un aceite, un material de proteína/hidrato de carbono (preferentemente basado en vegetal), un edulcorante y un principio activo (por ejemplo, compuesto en el presente documento o combinaciones o derivados del mismo) útil en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o trastorno agrícola mediado por metaloenzimas. Los comprimidos normalmente contienen aproximadamente el 4-40 % (por ejemplo, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %) en peso de un aceite (por ejemplo, aceite vegetal, tal como aceites de maíz, girasol, cacahuete, oliva, semilla de uva, tung, nabo, soja, semilla de algodón, nuez, palma, ricino, chufa, avellana, aguacate, sésamo, piñón de Indias, cacao, semilla de lino, semilla de colza y de canola y sus derivados hidrogenados; aceites derivados de petróleo (por ejemplo, parafinas y vaselina), y otros hidrocarburos inmiscibles con agua (por ejemplo, parafinas). Los comprimidos contienen además aproximadamente el 5-40 % (por ejemplo, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %) en peso de un material de proteína/hidrato de carbono basado en vegetal. El material contiene tanto una porción de hidrato de carbono (por ejemplo, derivada de granos de cereal, tal como trigo, centeno, cebada, avena, maíz, arroz, mijo, sorgo, alpiste, trigo sarraceno, alfalfa, mielga, harina de maíz, harina de soja, harina de grano, trigo molino, salvado de trigo, harina de gluten de maíz, harina de algas, levadura secada, judías, arroz) y una porción de proteína.

- Opcionalmente, pueden usarse diversos excipientes y aglutinantes con el fin de ayudar con la administración del principio activo o para proporcionar la estructura apropiada al comprimido. Excipientes y aglutinantes preferidos incluyen lactosa anhidra, celulosa microcristalina, almidón de maíz, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y mezclas de los mismos.

- La divulgación proporciona kits para el tratamiento o la prevención de enfermedad o trastornos agrícolas o de las plantas. En una realización, el kit incluye una composición que contiene una cantidad eficaz de un compuesto en el presente documento en una forma adecuada para la administración a una planta en el sitio. En algunas realizaciones, el kit comprende un recipiente que contiene un compuesto de cualquiera de las fórmulas en el presente documento (por ejemplo, fórmula I o fórmula II); tales recipientes pueden ser cajas, ampollas, botellas, viales, tubos, bolsas, sacos, envases alveolados, u otras formas de recipiente adecuadas conocidas en la técnica. Tales recipientes pueden estar hechos de plástico, vidrio, papel laminado, lámina de metal, u otros materiales adecuados para contener compuestos.

Si se desea, el (los) compuesto(s) de la invención se proporcionan junto con instrucciones para administrarlos a una planta, campo, u otra área agrícola. Las instrucciones generalmente incluirán información sobre el uso de la composición para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno agrícola mediado por metaloenzimas. En otras realizaciones, las instrucciones incluyen al menos uno de lo siguiente: descripción del compuesto; programa de dosificación y administración para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno agrícola mediado por metaloenzimas; precauciones; advertencias; descripción de los estudios de investigación; y/o referencias. Las instrucciones pueden estar directamente impresas sobre el recipiente (cuando están presentes), o como una etiqueta aplicada al recipiente, o como una hoja separada, panfleto, tarjeta, o archivo suministrado en o con el recipiente.

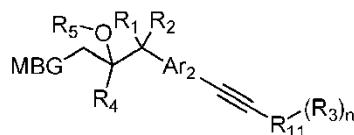
10 Ejemplos

La presente invención se demostrará ahora usando ejemplos específicos que no deben interpretarse como limitantes.

Procedimientos experimentales generales

15 Las definiciones de variables en las estructuras en los esquemas en el presente documento son según aquellas de posiciones correspondientes en las fórmulas descritas en el presente documento.

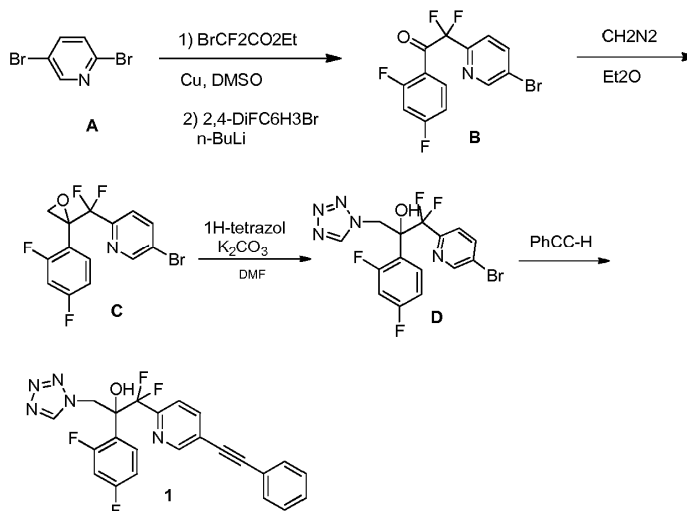
Síntesis de azoles



(I)

Puede llevarse a cabo la síntesis de dianas de alquino (I) usando la síntesis de ejemplo que se muestra a continuación (Esquema 1). Puede prepararse una amplia variedad de arenos y heterociclos (R_{11} = arilo o heteroarilo) a partir de materiales de partida de bromuros de arilo (por ejemplo, **1**). Con el fin de este ejemplo, R_4 es un resto de benceno halogenado. Una síntesis de ejemplo de dianas (I) comienza con la condensación de 2,5-dibromo-piridina con α -bromo-acetato de etilo activado con cobre, seguido de la condensación del producto de éster etílico incipiente con bromodifluorobenceno litiado para proporcionar la cetona **B** (Esquema 1). La cetona se epoxida con diazometano para proporcionar **C**. El producto de 1-tetrazol **D** (e isómero de 2-tetrazol) se obtiene abriendo el epóxido **C** con tetrazol en presencia de carbonato de potasio. El bromuro de piridilo resultante **D** se trata con fenil-acetileno dando productos acoplados (por ejemplo **1**).

Esquema 1



En realizaciones, la invención proporciona los compuestos intermedios de las fórmulas descritas en el presente documento y métodos de conversión de tales compuestos en compuestos de las fórmulas en el presente documento (por ejemplo, en el Esquema 1, A en B; B en D; C en 1; o D en 1) que comprenden hacer reaccionar un compuesto en el presente documento con uno o más reactivos en una o más transformaciones químicas (incluyendo aquellas proporcionadas en el presente documento) para así proporcionar el compuesto de cualquiera de las fórmulas en el presente documento o un compuesto intermedio del mismo.

Los métodos sintéticos descritos en el presente documento pueden también adicionalmente incluir etapas, ya sea antes o después de cualquiera de las etapas descritas en cualquier esquema, para añadir o eliminar grupos protectores adecuados con el fin de permitir por último lugar la síntesis del compuesto de las fórmulas descritas en el presente documento. Los métodos descritos en el presente documento contemplan convertir los compuestos de una fórmula en compuestos de otra fórmula (por ejemplo, en el Esquema 1, A en B; B en D; C en 1; o D en 1). El proceso de conversión se refiere a una o más transformaciones químicas, que pueden realizarse *in situ*, o con aislamiento de compuesto intermedios. Las transformaciones pueden incluir hacer reaccionar los compuestos de partida o productos intermedios con reactivos adicionales usando técnicas y protocolos conocidos en la técnica, que incluyen aquellos en las referencias citadas en el presente documento. Pueden usarse productos intermedios con o sin purificación (por ejemplo, filtración, destilación, sublimación, cristalización, trituración, extracción en fase sólida y cromatografía).

EJEMPLO 1

2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(feniletinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (1)

A una suspensión de polvo de cobre (2,68 g, 42,2 mmoles) en DMSO (35 ml) se añadió bromodifluoroacetato de etilo (2,70 ml, 21,10 mmoles), y la mezcla se agitó durante 1 h a TA. Entonces se añadió 2,5-dibromopiridina (2,50 g, 10,55 mmoles) y continuó la agitación durante 15 h a TA. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida proporcionando la mezcla de producto en bruto que tras la purificación en columna usando EtOAc/hexano proporcionó el producto intermedio de éster etílico (2,40 g, 8,57 mmoles, 81 %) como un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,71 (s, 1 H), 8,00 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 4,42-4,35 (m, 2 H), 1,39-1,31 (m, 3 H).

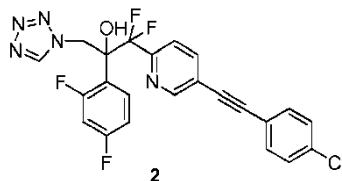
A una disolución con agitación de 2,4-difluoro-bromobenceno (1,65 g, 8,57 mmoles) en dietil éter (10 ml) se añadió *n*-BuLi (3,70 ml, 8,57 mmoles) a -70 °C, seguido de la adición de éster (2,40 g, 8,57 mmoles) en dietil éter (5 ml) después de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -70 °C y se calentó a temperatura ambiente, momento en el que se empleó agitación de 2 h adicional. La reacción se inactivó con disolución acuosa de NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna proporcionando la cetona **B** (1,30 g, 3,73 mmoles, 43 %) como un líquido amarillo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,62 (s, 1 H), 8,08-8,04 (m, 2 H), 7,74-7,70 (m, 1 H), 7,05-6,95 (m, 1 H), 6,88-6,78 (m, 1 H). MS (ESI): 347, 349 [(M⁺+1)+2].

A una disolución con agitación de la cetona **B** (1,30 g, 3,73 mmoles) en dietil éter (300 ml) se añadió diazometano recién preparado a 0 °C, seguido de calentamiento a TA. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida proporcionando una mezcla de producto en bruto que tras la cromatografía en columna usando EtOAc/hexano como eluyente proporcionó el oxirano **C** (800 mg, 2,20 mmoles, 59 %) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,72 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,39-7,35 (m, 2 H), 6,86-6,83 (m, 1 H), 6,77-6,74 (m, 1 H), 3,44 (s, 1 H), 2,98 (s, 1 H). MS (ESI): 362, 364 [(M⁺+1)+2].

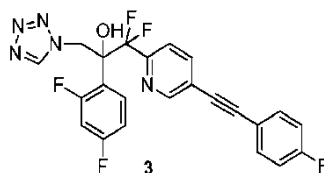
A una disolución con agitación del epóxido **C** (5 g, 13,8 mmoles) en DMF (15 ml) se añadió K₂CO₃ (1,9 g, 13,87 mmoles), seguido de 1*H*-tetrazol (1,55 g, 20,72 mmoles) a TA. La mezcla de reacción resultante se calentó a 70 °C y se agitó durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorizó por CCF. La reacción se inactivó con agua fría en hielo (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (30 ml), salmuera (30 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro obteniéndose un producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 40 % de EtOAc/hexano proporcionando el producto de 1-tetrazol **D** (2,7 g, 6,24 mmoles, 45,3 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): 8,73 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 2,0 Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,77-6,73 (m, 1H), 6,70-6,66 (m, 1H), 5,60 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 14,5 Hz, 1H).

Massa: m/z 433,3 [M⁺+2]

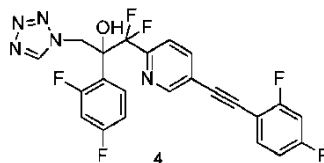
A una disolución con agitación del compuesto **D** (100 mg, 0,23 mmoles) en DMF (2 ml) se añadieron fenilacetileno (35 mg, 0,34 mmoles), seguido de TPP (6 mg, 0,023 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (16 mg, 0,023 mmoles), CuI (4 mg, 0,023 mmoles) y Et₃N (5 ml) a TA y se purgó con argón durante un periodo de 30 min y la agitación continuó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Así, el residuo obtenido se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (15 ml), salmuera (15 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con gradientes de EtOAc/hexano proporcionando **1** (30 mg, 0,06 mmoles, 28 %) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,75 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 2,0 Hz, 8,5 Hz, 1H), 7,55-7,53 (m, 3H), 7,41-7,37 (m, 3H), 7,31-7,26 (m, 2H), 6,76-6,75 (m, 1H), 6,66-6,64 (m, 1H), 5,61 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 14,0 Hz, 1H). HPLC: 96,4%. MS (ESI): m/z 453 [M⁺+1].

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

A una disolución con agitación del compuesto **D** (100 mg, 0,231 mmoles) en THF (5 ml) se añadieron 4-clorofenilacetileno (47 mg, 0,345 mmoles), seguido de Pd(PPh₃)₂Cl₂ (16 mg, 0,023 mmoles), CuI (4,4 mg, 0,023 mmoles) y diisopropiltilamina (0,08 ml, 0,462 mmoles) a TA bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 h a temperatura de reflujo bajo atmósfera de argón. El progreso de la reacción se monitorizó por CCF y LC-MS. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep (fase móvil: CH₃CN:0,1 % de TFA en H₂O, gradiente; caudal: 15,0 ml/min) proporcionando **2** (14 mg, 0,028 mmoles, 12,5 %) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,75 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,33-7,28 (m, 1H), 6,78-6,74 (m, 1H), 6,68-6,65 (m, 1H), 5,60 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 5,13 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H). HPLC: 99,5%. MS (ESI): *m/z* 488 [M⁺+1].

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

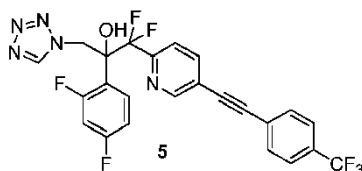
A una disolución con agitación del compuesto **D** (250 mg, 0,578 mmoles) en DMF (5 ml) se añadieron 4-fluorofenilacetileno (104 mg, 0,868 mmoles), seguido de TPP (15 mg, 0,0578 mmoles), CuI (11 mg, 0,0578 mmoles) y Et₃N (16 ml) a TA y se purgó con argón durante un periodo de 20 min. A la mezcla de reacción resultante se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (40 mg, 0,0578 mmoles), otra vez se purgó con argón durante 20 min y se agitó a TA. Después de 16 h, solo se observó el 0,87 % de conversión por LC-MS; entonces, la mezcla de reacción se calentó lentamente a 60 °C y se agitó durante 6 h. Después de 6 h, la mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (2 x 15 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 35 % de EtOAc/hexano proporcionando **3** (25 mg, 0,053 mmoles, 9,2 %) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,75 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55-7,51 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,09 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,78-6,74 (m, 1H), 6,68-6,65 (m, 1H), 5,61 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 5,13 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H). HPLC: 92,97%. MS (ESI): *m/z* 472,4 [M⁺+1].

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

A una disolución con agitación del compuesto **D** (100 mg, 0,231 mmoles) en DMF (3 ml) se añadieron 2,4-difluorofenilacetileno (47,9 mg, 0,347 mmoles), seguido de TPP (6 mg, 0,023 mmoles), CuI (4,39 mg, 0,023 mmoles) a TA y se purgó con argón durante un periodo de 20 min. A la mezcla de reacción resultante se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (16,24 mg, 0,023 mmoles), otra vez se purgó con argón durante 15 min y se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (2 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida proporcionando el

producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep (fase móvil: (A) CH₃CN (B) 0,1 % de TFA en H₂O, isocrático: A:B =70:30; caudal: 15,0 ml/min) proporcionando **4** (18 mg, 0,036 mmoles, 15,9 %) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,75 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,91 (dd, *J* = 1,5 Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 6,94-6,88 (m, 2H), 6,78-6,74 (m, 1H), 6,69-6,65 (m, 1H), 5,61 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 5,13 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H). HPLC: 99,7%. MS (ESI): *m/z* 490 [M⁺+1].

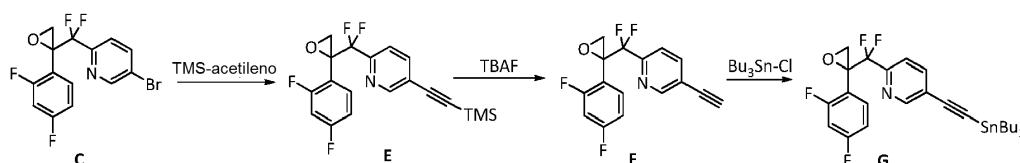
EJEMPLO 5



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

A una disolución con agitación del compuesto **D** (300 mg, 0,69 mmoles) en DMF (5 ml) se añadieron 4-(trifluorometil)fenilacetileno (177 mg, 1,0 mmol), seguido de TPP (18 mg, 0,069 mmoles), CuI (13 mg, 0,069 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (48 mg, 0,069 mmoles) y Et₃N (10 ml) a TA y se purgó con argón durante un periodo de 30 min. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (2 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC prep (fase móvil: CH₃CN:0,1 % de TFA en H₂O, gradiente; caudal: 15,0 ml/min) proporcionando **5** (18 mg, 0,034 mmoles, 5 %) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,75 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (s, 3H), 7,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 6,78-6,74 (m, 1H), 6,69-6,66 (m, 1H), 5,61 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 5,15 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H). HPLC: 99,3%. MS (ESI): *m/z* 522,3 [M⁺+1].

Esquema 2



Preparación del producto intermedio de tributilestaño G

A una disolución con agitación del compuesto **C** (20,0 g, 55,24 mmoles) en THF (300 ml) se añadieron TMS-acetileno (10,3 ml, 82,87 mmoles), seguido de CuI (525 mg, 2,76 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,93 g, 2,76 mmoles) y Et₃N (20 ml) a TA bajo una atmósfera inerte y se agitó durante 16 h; el progreso de la reacción se monitorizó por CCF. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con EtOAc (3 x 100 ml). El filtrado se lavó con agua (150 ml), salmuera (150 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 7 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el compuesto **E** (18,0 g, 47,5 mmoles, 85 %) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,69 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 6,85-6,80 (m, 1H), 6,76-6,71 (m, 1H), 3,45 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,96 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 0,26 (s, 9H).

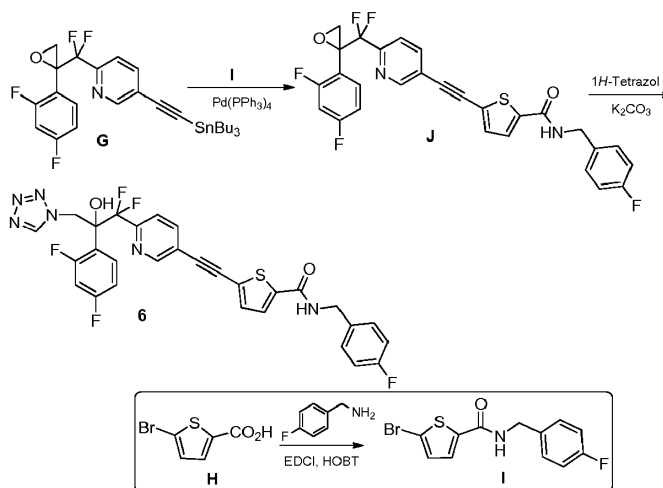
A una disolución con agitación de **E** (18,0 g, 47,5 mmoles) en THF (200 ml) se añadió TBAF (52,2 ml, 52,25 mmoles; disolución 1 M en THF) a 0 °C bajo una atmósfera inerte y se agitó durante 1 h; el progreso de la reacción se monitorizó por CCF. Entonces, los volátiles se evaporaron a presión reducida; el residuo obtenido se diluyó con EtOAc (500 ml), se lavó con agua (250 ml), salmuera (250 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 8-10 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el compuesto **F** (9,0 g, 29,31 mmoles, 61,7 %) como un sólido amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,73 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 6,85-6,81 (m, 1H), 6,76-6,72 (m, 1H), 3,44 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,97 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H).

A una disolución con agitación del compuesto **F** (9,0 g, 29,31 mmoles) en Et₂O (200 ml) se añadió *n*-BuLi (22,0 ml, 35,18 mmoles; 1,6 M en hexano) a -78 °C bajo una atmósfera inerte. Después de agitar a -78 °C durante 30 min, se añadió *n*-Bu₃SnCl (11,9 ml, 43,97 mmoles). Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a TA y se agitó durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorizó por CCF. La mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (150 ml),

salmuera (150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el bruto-G (20,0 g). El bruto se usó para la siguiente reacción sin más purificación.

Esquema 3



EJEMPLO 6

5 5-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etiril)-N-(4-fluorobencil)tiófeno-2-carboxamida (6)

A una disolución con agitación de ácido-H (1,50 g, 7,24 mmoles) en DMF (20 ml) se añadió 4-fluorobencilamina (1,35 g, 10,84 mmoles), seguido de HOBT (1,08 g, 7,95 mmoles) y DIPEA (3 ml, 18,07 mmoles) bajo una atmósfera inerte a TA y se agitó durante 5 min. Entonces, se añadió EDCI (1,52 g, 7,96 mmoles) a la mezcla de reacción y continuó la agitación durante 16 h; el progreso de la reacción se monitorizó por CCF. La mezcla de reacción se diluyó entonces con EtOAc (100 ml) y se lavó con HCl 0,1 N (100 ml). La fase orgánica separada se lavó con disolución saturada de NaHCO₃ (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 20 % de EtOAc/hexano) proporcionando la amida-I (1,5 g, 4,77 mmoles, 66 %) como un aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31-7,28 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,05-6,99 (m, 3H), 6,21 (s a, 1H), 4,55 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H).

A una disolución con agitación del compuesto G (4,0 g, bruto) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió el compuesto I (600 mg, 1,91 mmoles), seguido de purga con argón durante 20 min. Entonces se añadió Pd(PPh₃)₄ (434 mg, 0,37 mmoles) a la mezcla a TA y se purgó con argón durante otros 20 min. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta 80 °C y se agitó durante 3 h; el progreso de la reacción se monitorizó por CCF. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a TA y los volátiles se evaporaron a presión reducida proporcionando el compuesto J (1,0 g, bruto). El compuesto en bruto se usó para la siguiente reacción sin más purificación. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,76 (s, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,40-7,31 (m, 4H), 7,27 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 2H), 6,86-6,81 (m, 1H), 6,77-6,71 (m, 1H), 6,25 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,98 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H). LC-MS (ESI): *m/z* 540,0 [M]⁺ a 4,28 TA (86% puro).

A una disolución con agitación del epóxido J (1,0 g, bruto) en DMF seca (10 ml) se añadió 1H-tetrazol (194 mg, 2,77 mmoles), seguido de K₂CO₃ (255 mg, 1,85 mmoles) a TA bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción resultante se calentó gradualmente hasta 65 °C y se agitó durante 16 h; el progreso de la reacción se monitorizó por CCF. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría en hielo (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluida con 45-50 % de EtOAc/hexanos) proporcionando 6 (500 mg, 0,82 mmoles) como un sólido amarillo pálido. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,74 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,35-7,27 (m, 4H), 7,14 (s a, OH), 7,05 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,79-6,73 (m, 1H), 6,69-6,64 (m, 1H), 6,22 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,59 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H).

Método de HPLC preparativa quiral para la separación de 6-enantiómeros:

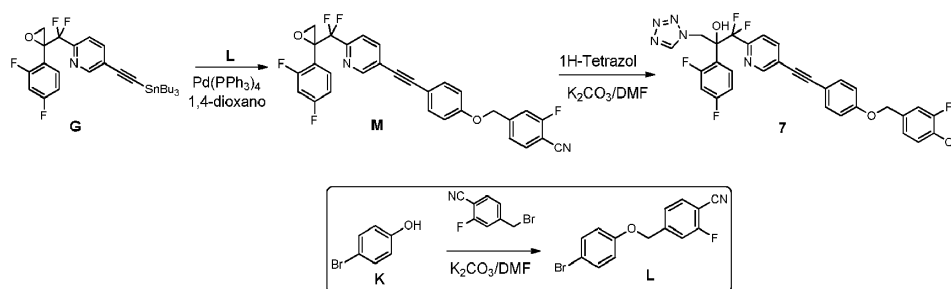
Se separó el racemato-6 (303 mg, 0,49 mmoles) por cromatografía líquida de alta resolución preparativa (CHIRALPAK IA, 250 x 20 mm, 5 μ; usando (A) n-hexano, (B) EtOH (A:B, 75:25) como fase móvil; Caudal: 15 ml/min) para obtener 6-(+) (100 mg) como un sólido blanquecino.

Datos analíticos para 6-(+):

Pureza por HPLC quiral: 98,5 % de ee R_t = 20,22 min (CHIRALPAK IA, 250 x 4,6 mm, 5 μ ; fase móvil (A) n-hexano, (B) EtOH (A:B :: 75:25); caudal: 1,00 ml/min).

Rotación óptica $[\alpha]_D^{20}$: + 19,76° (c = 0,1 % en MeOH).

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,74 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,35-7,27 (m, 4H), 7,14 (s a, OH), 7,05 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 6,79-6,73 (m, 1H), 6,69-6,64 (m, 1H), 6,22 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,6 Hz, 2H). Masa: m/z 611 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC: 98,5%.

Esquema 410 **EJEMPLO 7****4-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenoxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo (7)**

A una disolución con agitación de 4-bromofenol (**K**) (1,0 g, 5,78 mmoles) en DMF (10 ml) se añadieron K_2CO_3 (1,6 g, 11,56 mmoles), seguido de bromuro de 4-ciano-3-fluorobencilo (1,36 g, 6,36 mmoles) a TA bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción resultante se calentó gradualmente hasta 70 °C y se agitó durante 3 h; el progreso de la reacción se monitorizó por CCF. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua fría en hielo (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 15 % de EtOAc/hexanos) proporcionando **L** (1,2 g, 3,93 mmoles, 68 %) como un sólido marrón. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,66-7,62 (m, 1H), 7,41 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,32-7,29 (m, 2H), 6,82 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H). **LC-MS**: m/z 304,7 $[\text{M}-\text{H}]^-$ a 4,80 TA (75,9% puro).

A una disolución con agitación del compuesto **G** (3,0 g, bruto) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió **L** (1,2 g, 3,93 mmoles) y se purgó con gas inerte durante 15 min. A la mezcla de reacción resultante se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (291 mg, 0,25 mmoles) y se purgó durante otros 10 min. Entonces, la mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta 90 °C y se agitó durante 3 h; el progreso de la reacción se monitorizó por CCF. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a TA; los volátiles se evaporaron a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 18 % de EtOAc/hexanos) proporcionando **M** (0,7 g, bruto) como un sólido amarillo. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,77 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41-7,33 (m, 3H), 6,97 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 6,88-6,83 (m, 1H), 6,77-6,71 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,00 (d, J = 5,2 Hz, 1H). **LCMS**: m/z 533,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ a 5,29 TA (89,0% puro).

A una disolución con agitación de **M** (0,7 g, bruto) en DMF (7 ml) se añadieron 1H-tetrazol (138 mg, 1,97 mmoles), seguido de K_2CO_3 (181 mg, 1,31 mmoles) a TA bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción resultante se calentó gradualmente hasta 65 °C y se agitó durante 7 h; el progreso de la reacción se monitorizó por CCF. La mezcla de reacción se enfrió a TA; se diluyó con agua fría en hielo (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 40 % de EtOAc/hexanos) proporcionando **7** (350 mg, 0,58 mmoles) como un sólido amarillo. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8,75 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,34-7,32 (m, 4H), 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,77-6,75 (m, 1H), 6,67-6,65 (m, 1H), 5,59 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,12 (d, J = 14,0 Hz, 1H).

Método de HPLC preparativa quiral para la separación de enantiómeros de 7:

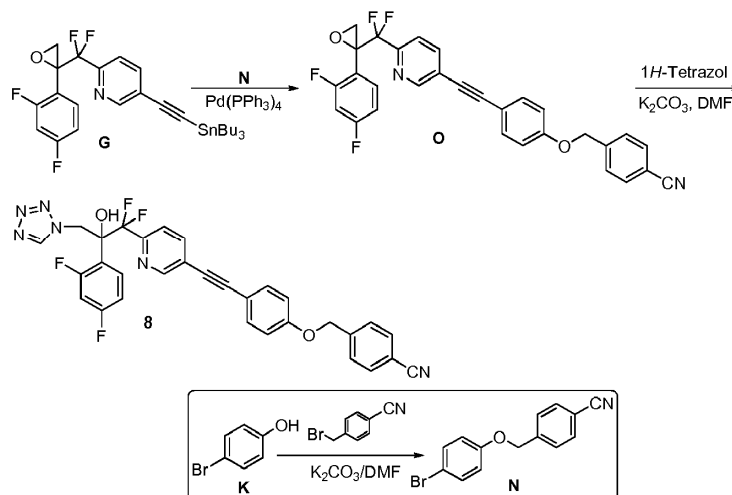
Se separaron los enantiómeros de **7** (35 mg) por cromatografía líquida de alta resolución preparativa de fase normal (CHIRALPAK IC, 250 x 20 mm, 5 μ ; usando (A) 0,1 % de TEA en n-hexano, (B) etanol (A:B :: 70:30) como fase móvil; Caudal: 15 ml/min) para obtener **7-(+)** (15 mg) como un sólido blanquecino.

Datos analíticos para 7-(+):

HPLC quiral: 100 % de ee $R_t = 27,72$ min (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μ ; fase móvil (A) 0,1 % de TEA en *n*-hexano, (B) etanol (A: B :: 70:30); caudal: 1,00 ml/min)

Rotación óptica $[\alpha]_D^{20}$: + 29,80° ($c = 0,1$ % en MeOH).

- 5 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8,75 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,67 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,34-7,32 (m, 4H), 6,95 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,77-6,75 (m, 1H), 6,67-6,65 (m, 1H), 5,59 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,12 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H). MS (ESI): 603 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC: 99,0%.

Esquema 5**EJEMPLO 8**

10 **4-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenoxi)metil)benzonitrilo (8)**

- A una disolución con agitación de 4-bromofenol (**K**) (2,9 g, 14,45 mmoles) en DMF (20 ml) se añadió K_2CO_3 (4,0 g, 28,90 mmoles), seguido de bromuro de 4-cianobencilo (3,4 g, 17,34 mmoles) bajo una atmósfera inerte a TA. La mezcla se calentó gradualmente hasta 80 °C y se agitó durante 1 h; el progreso de la reacción se monitorizó por CCF. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se extinguió con agua fría en hielo (100 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 5 % de EtOAc/hexano) proporcionando el compuesto **N** (2,9 g, 10,06 mmoles, 71 %) como un líquido incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 5,09 (s, 2H).

- A una disolución con agitación del compuesto **G** (3,5 g, bruto) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió el compuesto **N** (2,7 g, 9,39 mmoles) y se purgó con argón durante 20 min. Se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (678 mg, 0,58 mmoles) a la mezcla a TA y se purgó con argón durante otros 20 min. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta 80 °C y se agitó durante 3 h; el progreso de la reacción se monitorizó por CCF. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a TA y los volátiles se evaporaron a presión reducida proporcionando el compuesto **O** (800 mg, bruto). El bruto se usó para la siguiente reacción sin más purificación. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8,74 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 6,96 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,85-6,82 (m, 1H), 6,76-6,72 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,47 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,98 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H). Massa (ESI): m/z 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- A una disolución con agitación del epóxido **O** (800 mg, bruto) en DMF seca (10 ml) se añadió 1H-tetrazol (163 mg, 2,33 mmoles), seguido de K_2CO_3 (215 mg, 1,55 mmoles) a TA bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción resultante se calentó gradualmente hasta 65 °C y se agitó durante 16 h; el progreso de la reacción se monitorizó por CCF. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría en hielo (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluida con 40-45 % de EtOAc/hexanos) proporcionando **8** (360 mg, 0,61 mmoles, 39,5 %) como un sólido amarillo. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8,76 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,69-7,51 (m, 3H), 7,47 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,96 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 6,78-6,73 (m, 1H), 6,69-6,64 (m, 1H), 5,60 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,12 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H).

Método de HPLC preparativa quiral para la separación de enantiómeros de **8** (preparación de **8** (+)):

Se separaron los enantiómeros de **8** (300 mg, 0,51 mmoles) por cromatografía líquida de alta resolución preparativa (CHIRALPAK IC®, 250 x 20 mm, 5 µ; usando (A) 0,1 % de DEA en *n*-hexano, (B) EtOH (A:B :: 60:40) como fase móvil; Caudal: 15 ml/min) para obtener **8**-(+) (115 mg) como un sólido blanquecino.

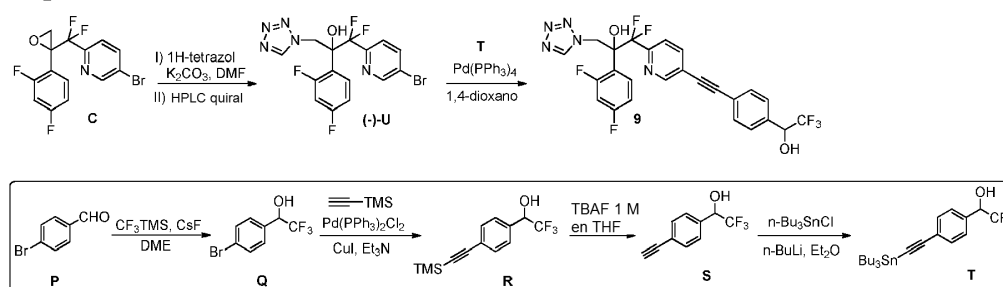
5 **Datos analíticos para 8**-(+):

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,76 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,69-7,51 (m, 3H), 7,47 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,96 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,78-6,73 (m, 1H), 6,69-6,64 (m, 1H), 5,60 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 5,12 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H).

10 Pureza por HPLC quiral: 99,74 % de ee *R*_t = 18,11 min (CHIRALPAK IC®, 250 x 4,6 mm, 5 µ; fase móvil (A) 0,1 % de DEA en *n*-hexano, (B) EtOH (A:B :: 60:40); caudal: 1,00 ml/min).

Rotación óptica [α]_D²⁰: + 27,00° (*c* = 0,1 % en MeOH). Masa: *m/z* 585 [M+H]⁺. HPLC: 98,7 %.

Esquema 6



EJEMPLO 9

15 **2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol (9)**

A una disolución con agitación de 4-bromobenzaldehído (**P**) (2,0 g, 10,81 mmoles) en DME (20 ml) se añadieron CF₃TEM (1,4 ml, 16,2 mmoles) y CsF (1,64 g, 10,81 mmoles) a 0 °C bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 h a TA; el progreso de la reacción se monitorizó por CCF. Entonces, la mezcla de reacción se inactivó con HCl ac. 1 N (8 ml) y la agitación continuó durante otra 1 h a TA. Los volátiles se evaporaron a presión reducida; el residuo se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 5-6 % de EtOAc/hexanos) proporcionando **Q** (0,65 g, 2,54 mmoles, 23,5 %) como un jarabe amarillo. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,54 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 5,01-4,98 (m, 1H), 2,87 (s a, OH).

25 A una disolución con agitación de **Q** (0,45 g, 1,76 mmoles) en Et₃N (5 ml) se añadieron TMS-acetileno (0,33 ml, 2,65 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (41 mg, 0,035 mmoles) y Cul (11 mg, 0,053 mmoles) a TA bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción resultante se calentó gradualmente hasta 75 °C, se agitó durante 16 h; el progreso de la reacción se monitorizó por CCF. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con Et₂O (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 5 % de EtOAc/hexano) proporcionando **R** (0,4 g, 1,47 mmoles, 83 %) como un jarabe marrón. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,56 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 5,04-5,01 (m, 1H), 2,68 (s a, OH), 0,26 (s, 9H).

35 A una disolución con agitación del compuesto **R** (0,4 g, 1,47 mmoles) en THF (3 ml) se añadió TBAF (1,5 ml, 1,47 mmoles, 1M en THF) gota a gota a 0 °C y se agitó durante 1 h; el progreso de la reacción se monitorizó por CCF. Los volátiles se evaporaron a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 5 % de EtOAc/Hexano) proporcionando **S** (0,25 g, 1,25 mmoles, 85 %) como un jarabe marrón. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,04-5,02 (m, 1H), 3,11 (s, 1H), 2,62 (s a, OH).

40 A una disolución con agitación de **S** (0,1 g, 0,5 mmoles) en Et₂O (6 ml) se añadió *n*-BuLi (0,7 ml, 1,1 mmoles; 1,6 M en hexano) a -78 °C bajo una atmósfera inerte. Después de agitar durante 45 min, se añadió gota a gota *n*-Bu₃SnCl (0,27 ml, 1,0 mmol) y se agitó durante otros 10 min a -78 °C. Se dejó que la mezcla de reacción resultante se calentara a TA y continuó la agitación durante otras 2 h; el progreso de la reacción se monitorizó por CCF. Entonces, la reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a

45

presión reducida proporcionando **T** (0,3 g, bruto) como un jarabe amarillo. Éste se usó para la siguiente etapa sin más purificación.

A una disolución con agitación del compuesto **C** (10,0 g, 27,62 mmoles) en DMF (20 ml) se añadió 1*H*-tetrazol (2,85 g, 41,43 mmoles), seguido de K₂CO₃ (3,81 g, 27,62 mmoles) a TA. La mezcla de reacción resultante se calentó gradualmente hasta 65 °C y se agitó durante 16 h; el progreso de la reacción se monitorizó por CCF. La reacción se diluyó con agua fría en hielo (250 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 250 ml). La fase orgánica combinada se lavó con agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 40 % de EtOAc/hexanos) proporcionando **U** (5,20 g, 12,03 mmoles, 43,5 %) como un sólido amarillo pálido.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,73 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,86 (s, *OH*), 6,77-6,73 (m, 1H), 6,70-6,66 (m, 1H), 5,60 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 5,11 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H).

Método de HPLC preparativa quiral para separación de enantiómeros de U (preparación de U (-)):

Se separaron los enantiómeros de **U** (5,20 g, 12,03 mmoles) por cromatografía líquida de alta resolución preparativa de fase normal (CHIRALPAK IA, 250 x 20 mm, 5 μ; usando (A) *n*-hexano, (B) EtOH (A:B :: 90:10) como fase móvil; Caudal: 15 ml/min) para obtener **U**(-) (2,5 g) como un sólido blanquecino.

Datos analíticos para U(-):

HPLC quiral: 99,46 % de ee *R*_t = 20,05 min (Chiralpak IA, 250 x 4,6 mm, 5 μ; fase móvil (A) *n*-hexano, (B) etanol (A: B : 90:10); caudal: 1,00 ml/min).

Rotación óptica [α]_D²⁵: -16,48° (*c* = 0,1 % en MeOH).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,73 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,95 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,86 (s, *OH*), 6,77-6,73 (m, 1H), 6,70-6,66 (m, 1H), 5,60 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 5,11 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H). Massa: *m/z* 430 [M-2]. HPLC: 99,7%.

A una disolución con agitación de **T** (0,43 g, bruto) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió **U**(-) (0,18 g, 0,42 mmoles) a TA y se purgó con argón durante 5 min. A la mezcla de reacción resultante se añadió Pd(PPh₃)₄ (24 mg, 0,03 mmoles) y se purgó con argón durante otros 10 min a TA. La mezcla de reacción resultante se calentó gradualmente hasta 90 °C y se agitó durante 2 h; el progreso de la reacción se monitorizó por CCF. Entonces, la mezcla de reacción se enfrió a TA; los volátiles se evaporaron a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 40 % de EtOAc/hexano) proporcionando **9** (90 mg, bruto) como un sólido marrón.

Método de HPLC preparativa quiral para separación de enantiómeros de U (preparación de 9 (-)):

Se separaron los enantiómeros de **9** (35 mg) por cromatografía líquida de alta resolución preparativa de fase normal (CHIRALPAK IA, 250 x 20 mm, 5 μ; usando (A) 0,1 % de DEA en *n*-hexano, (B) EtOH:MeOH (80:20) (A:B : 80:20) como fase móvil; Caudal: 15 ml/min) para obtener **9** (-) (15 mg) como un sólido blanquecino.

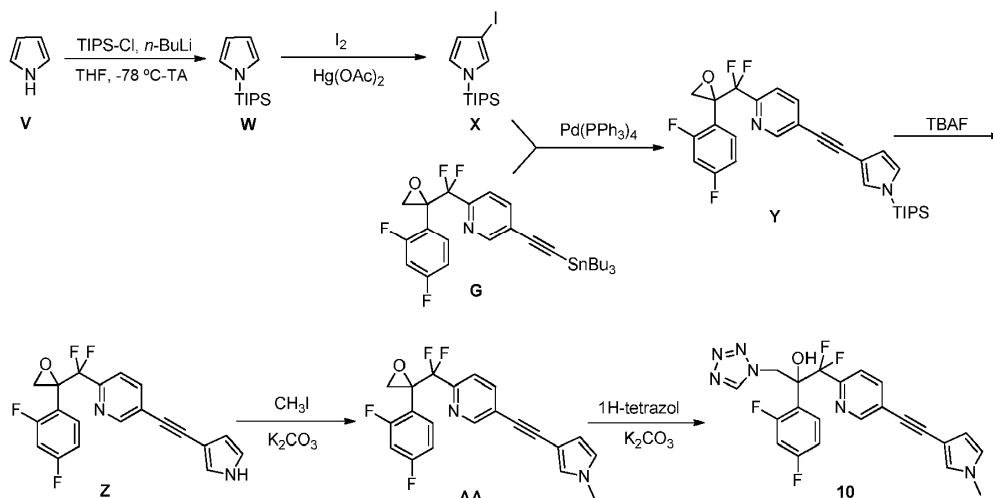
Datos analíticos para 9(-):

HPLC quiral: 100 % de ee *R*_t = 19,56 min (Chiralpak IA, 250 x 4,6 mm, 5 μ; fase móvil (A) 0,1 % de DEA en *n*-hexano, (B) EtOH: MeOH (80:20) (A: B :: 80:20); caudal: 1,00 ml/min)

Rotación óptica [α]_D²⁰: + 2,16° (*c* = 0,1 % en MeOH).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,75 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60-7,51 (m, 5H), 7,34-7,28 (m, 1H), 6,79-6,73 (m, 1H), 6,67-6,65 (m, 1H), 5,61 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 5,13 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 5,09-5,06 (m, 1H), 2,98 (s a, *OH*). Massa: *m/z* 552,1 [M+H]⁺. HPLC: 99,5%.

Esquema 7

**EJEMPLO 10****2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((1-metil-1H-pirrol-3-il)etiril)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (10)**

5 A una disolución con agitación de 1H-pirrol (**V**) (3,0 g, 44,7 mmoles) en THF (100 ml) se añadió *n*-BuLi (30,7 ml, 49,1 mmoles; disolución 1,6 M en hexano) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se mantuvo durante 30 min a la misma temperatura bajo atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se añadió cloruro de triisopropilsililo (9,56 ml, 44,7 mmoles) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se dejó que la mezcla de reacción se calentara a TA y entonces se agitó durante 30 min adicionales. Después del consumo completo del material de partida (monitorizado por CCF), la mezcla de reacción se inactivó con disolución ac. saturada de NH_4Cl y entonces se extrajo con EtOAc (2×100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener **W** (6,5 g, 29,14 mmoles, 65 %) como un jarabe incoloro. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 6,79 (s, 2H), 6,31 (s, 2H), 1,52-1,42 (m, 3H), 1,09 (d, $J = 7,5$ Hz, 18H).

15 A una disolución con agitación del compuesto **W** (3,0 g, 13,45 mmoles) y $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ (4,7 g, 14,84 mmoles) en DCM (200 ml) se añadió una disolución de yodo (3,41 g, 13,45 mmoles) en DCM (300 ml) gota a gota durante un periodo de 45 min a $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ y entonces se mantuvo durante 5 h a la misma temperatura bajo atmósfera de argón. Después del consumo completo del material de partida (monitorizado por CCF), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el bruto **X**. El material en bruto se trituró con hexano (15 ml) y el material obtenido (2,1 g) se tomó directamente para la siguiente reacción sin más purificación. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 6,64 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 1,53-1,25 (m, 3H), 1,09 (d, $J = 7,5$ Hz, 18H).

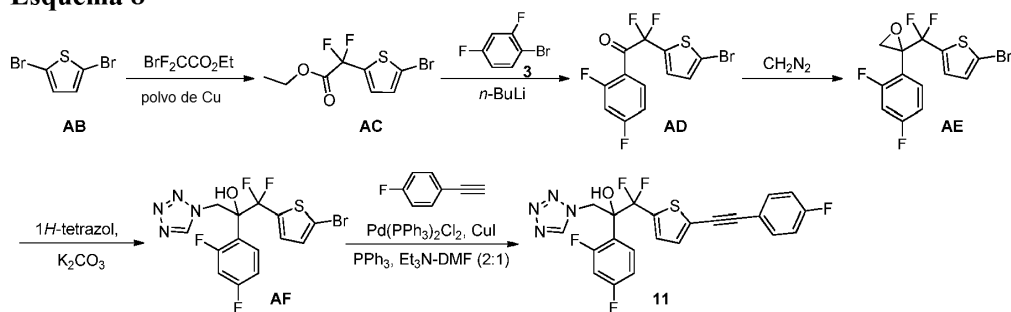
20 A una disolución con agitación de compuesto de epoxi-estaño **G** (1,0 g, bruto) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadieron el compuesto **X** (936 mg, bruto), seguido de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (193 mg, 0,167 mmoles) a TA bajo atmósfera inerte. La disolución resultante se purgó con gas argón durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y entonces se mantuvo durante 3 h. Después del consumo completo del material de partida (monitorizado por CCF), la mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 5 % de EtOAc/hexano) proporcionando **Y** (90 mg) como un semisólido incoloro. Este compuesto contuvo alguna cantidad de impurezas de estaño, que se tomaron directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. **LC-MS (ESI):** m/z 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$ a TA 6,06 min con 67,2 % de pureza.

30 A una disolución con agitación del compuesto **Y** (600 mg, mezcla) en THF (20 ml) se añadió TBAF (1,1 ml, 1,13 mmoles) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ bajo una atmósfera inerte. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara a TA y se mantuvo durante 30 min. Después del consumo completo del material de partida (monitorizado por CCF), la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2×30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (40 ml), salmuera (40 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente del 15-20 % de EtOAc en hexano) proporcionando el compuesto **Z** (200 mg, 0,53 mmoles) como un sólido amarillo pálido. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8,72 (s, 1H), 8,38 (s, *NH*), 7,78 (dd, $J = 8,5, 1,5$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,84-6,71 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 3,46 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,97 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H). **MS (EI):** m/z 373 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

40 A una disolución con agitación del compuesto **Z** (100 mg, 0,26 mmoles) en ACN (10 ml) se añadió K_2CO_3 (111 mg, 0,80 mmoles) a TA bajo atmósfera inerte. Después de agitar durante 30 min, se añadió yodometano (0,1 ml,

1,3 mmoles) a la mezcla de reacción lentamente a TA y la mezcla de reacción resultante se calentó hasta 80 °C y entonces se agitó durante 6 h. Después del consumo completo del material de partida (monitorizado por CCF), la mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en EtOAc (25 ml), se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente del 10-15 % de EtOAc en hexano) proporcionando el compuesto **AA** (50 mg, 0,12 mmoles, 48 %) como un jarabe marrón. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,70 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,84-6,81 (m, 1H), 6,75-6,71 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,97 (d, J = 5,0 Hz, 1H). A una disolución con agitación del compuesto **AA** (100 mg, 0,25 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió K₂CO₃ (35 mg, 0,25 mmoles), seguido de 1H-tetrazol (27 mg, 0,38 mmoles) a TA bajo una atmósfera inerte. Entonces, la mezcla de reacción se calentó hasta 65 °C y entonces se agitó durante 16 h. Después del consumo completo del material de partida (monitorizado por CCF), la mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en EtOAc (30 ml), se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: gradiente del 30-35 % de EtOAc en hexano) proporcionando **10** (23 mg, 0,05 mmoles, 20 %) como un sólido incoloro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,75 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (s, OH), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,76-6,72 (m, 1H), 6,66-6,63 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,63 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H). MS (EI): m/z 457 [M+H]⁺. HPLC: 97,17%.

Esquema 8



20

EJEMPLO 11

2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-fluorofenil)etnil)tiofen-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (11)

A una suspensión con agitación de polvo de cobre (2,07 g, 33,0 mmoles) en DMSO (5 ml) se añadió bromodifluoroacetato de etilo (2,0 ml, 16,52 mmoles) a TA y entonces la agitación se mantuvo durante 1 h bajo una atmósfera inerte. A ésta, se añadió el compuesto **AB** (2,0 g, 8,26 mmoles) y se agitó a TA durante 10 h. Después de completarse la reacción (monitorizada por CCF), la reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de NH₄Cl (30 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente del 0-2 % de EtOAc en hexano) proporcionando el compuesto **AC** (0,56 g, 1,96 mmoles, 23,7 %) como un jarabe marrón. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,17 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,39 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,38 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

A una disolución con agitación de 1-bromo-2,4-difluorobenceno **AC** (0,25 ml, 1,96 mmoles) en Et₂O (10 ml) se añadió n-BuLi (1,3 ml, 1,96 mmoles; 1,6 M en hexano) a -78 °C y se agitó durante 30 min bajo una atmósfera inerte. Se añadió una disolución del éster **AC** (560 mg, 1,96 mmoles) en Et₂O (2 ml) a la mezcla de reacción a -78 °C y la agitación continuó durante otras 2 h. Después de completarse la reacción (monitorizada por CCF), la mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente del 15-20 % de EtOAc en hexano) proporcionando la cetona **AD** (400 mg, 1,13 mmoles, 57,6 %) como un jarabe marrón. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,86-7,81 (m, 1H), 7,10 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,01-6,98 (m, 1H), 6,91-6,84 (m, 1H). MS (EI): m/z 354 [M+H]⁺.

A una disolución con agitación de la cetona **AD** (430 mg, 1,218 mmoles) en Et₂O (10 ml) se añadió diazometano recién preparado [preparado disolviendo NMU (627 mg, 6,09 mmoles) en mezcla 1:1 de 10 % de disolución ac. de KOH (40 ml) y Et₂O (40 ml) a 0 °C seguido de separación y secado de la fase orgánica usando escamas de KOH] a -5 °C y se agitó durante 2 h. Se dejó que la mezcla de reacción resultante se calentara a TA y la agitación continuó durante 3 h adicionales. El progreso de la reacción se monitorizó por CCF. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el material obtenido en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente del 20-25 % de EtOAc en hexano) proporcionando el epóxido **AE** (320 mg, 0,87 mmoles, 71,5 %) como un jarabe

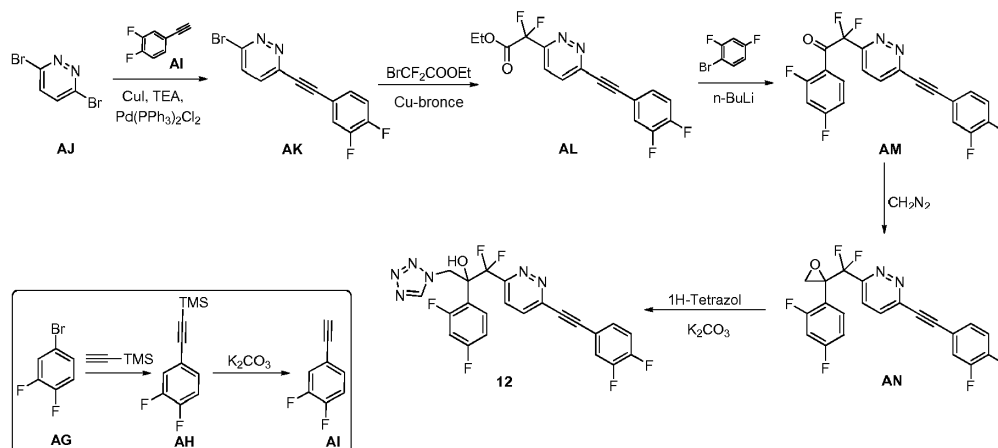
marrón. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7,36-7,29 (m, 1H), 6,98 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,87-6,76 (m, 2H), 3,36 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,98 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H). **MS(EI)**: m/z 368 $[\text{M}]^+$.

A una disolución con agitación del epóxido **AE** (320 mg, 0,87 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió 1H-tetrazol (92 mg, 1,3 mmoles), seguido de K_2CO_3 (120 mg, 0,87 mmoles) a TA bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta 65 °C y se mantuvo durante 8 h. El progreso de la reacción se monitorizó por CCF. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con agua fría en hielo (20 ml) y entonces se extrajo con EtOAc (3x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente del 40-45 % de EtOAc en hexano) proporcionando **AF** (120 mg, 0,27 mmoles, 31,5 %) como un sólido marrón. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8,61 (s, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 6,93 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,79-6,75 (m, 2H), 5,60 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 5,00 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 4,39 (s, OH). **MS(EI)**: m/z 435 $[\text{M-H}]^-$. **HPLC**: 91,2%.

Se añadieron sucesivamente 1-etinil-4-fluorobenceno (22 mg, 0,18 mmoles), CuI (2 mg, 0,01mmol), PPh_3 (3 mg, 0,01 mmoles) a una disolución con agitación de **AF** (50 mg, 0,114 mmoles) en Et_3N -DMF (2:1; 6 ml) a TA bajo una atmósfera inerte. La mezcla resultante se desgasificó purgando con argón durante 15 min. A ésta, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (8 mg, 0,01 mmoles) y otra vez se purgó con argón durante 15 min. Entonces, la mezcla resultante se calentó a 90 °C y se mantuvo durante 16 h a la misma temperatura. Después del consumo completo del material de partida (monitorizado por CCF), la mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente del 40-45 % de EtOAc en hexano) proporcionando **11** (35 mg) con 79 % de pureza por HPLC.

Nota: La reacción anterior se realizó en dos lotes (50 mg x 2) y luego se purficaron. El producto obtenido (70 mg) como una mezcla se purificó adicionalmente por HPLC preparativa proporcionando **11** (35 mg, 0,073 mmoles, 32 %). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8,64 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,09-7,03 (m, 3H), 6,97 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 6,80-6,74 (m, 2H), 5,63 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 5,03 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 4,41 (s, OH). **MS(EI)**: m/z 475 $[\text{M-H}]^-$. **HPLC**: 98,43%.

Esquema 9



EJEMPLO 12

2-(2,4-Difluorofenil)-1-(6-((3,4-difluorofenil)etnil)piridazin-3-il)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (12)

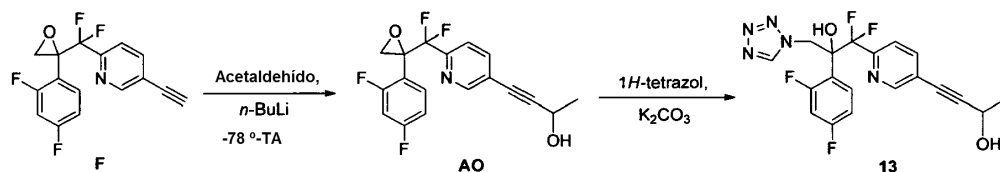
A una disolución con agitación del compuesto **AG** (6,0 g, 31,08 mmoles) en THF (20 ml) se añadieron trimetilsililacetileno (6 ml, 42,4 mmoles), Et_3N (6,0 ml, 43,2 mmoles), seguido de CuI (344 mg, 1,81 mmoles) a TA y se purgó con argón durante 10 min. A esta mezcla, se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1,3 g, 1,85 mmoles) a TA y la agitación continuó durante 16 h bajo una atmósfera inerte. Después del consumo completo del material de partida (monitorizado por CCF), la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta de Celite se lavó con EtOAc (3 x 75 ml). El filtrado se lavó con agua (75 ml), salmuera (75 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexanos) proporcionando el compuesto **AH** (5,8 g, 27,61 mmoles, 88,8 %) como un líquido marrón oscuro.

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7,28-7,20 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 0,22 (s, 9 H)

A una disolución con agitación del compuesto **AH** (5,8 g, 27,61 mmoles) en THF (50 ml) se añadió TBAF (27 ml, 27,61 mmoles; disolución 1 M en THF) a 0 °C bajo una atmósfera inerte y se agitó a la misma temperatura durante

- 1 h. Después del consumo completo del material de partida (por CCF), los volátiles se concentraron a presión reducida; el residuo obtenido se diluyó con Et₂O (100 ml), se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el bruto **AI** (3,4 g) como un líquido marrón. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,31-7,21 (m, 2H), 7,13-7,08 (m, 1H), 3,06 (s, 1H)
- 5
- A una disolución con agitación del compuesto **AJ** (3,0 g, 12,61 mmoles) en THF (30 ml) se añadieron el compuesto **AI** (2,78 g, bruto), seguido de CuI (0,12 g, 0,63 mmoles), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,44 g, 0,63 mmoles) y Et₃N (3 ml) a TA bajo una atmósfera inerte y se agitó durante 16 h. Después del consumo completo del material de partida (por CCF), la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta de Celite se lavó con EtOAc (3 x 75 ml). El filtrado se lavó con agua (75 ml), salmuera (75 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 5 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el compuesto **AK** (1,3 g, 4,40 mmoles, 35 %) como un sólido marrón. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H).
- 10
- A una suspensión con agitación de cobre-bronce (3,23 g, 17,62 mmoles) en DMSO (20 ml) se añadió bromodifluoroacetato de etilo (1,13 ml, 8,81 mmoles) a TA y se agitó durante 1 h bajo una atmósfera inerte. Se añadió una disolución de compuesto **AK** (1,3 g, 4,40 mmoles) en DMSO (5 ml) a la mezcla de reacción y la agitación continuó durante otros 16 h a TA. Después del consumo del material de partida (monitorizado por CCF), la reacción se diluyó con disolución acuosa de NH₄Cl (20 ml), se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta de Celite se lavó con DCM (3 x 55 ml). El filtrado recogido se lavó con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: 20 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el éster **AL** (550 mg, 1,62 mmoles, 37 %) como un sólido marrón. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,42-7,39 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 4,43 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H) A una disolución con agitación de 1-bromo-2,4-difluorobenceno (0,19 ml, 1,62 mmoles) en Et₂O (20 ml) se añadió *n*-BuLi (1,6 ml, 2,43 mmoles; 1,6 M en hexano) gota a gota a -78 °C y se agitó durante 30 min. Se añadió una disolución del compuesto **AL** (550 mg, 1,62 mmoles) en Et₂O (10 ml) a la mezcla de reacción a -78 °C y la agitación continuó durante otros 5 min. Después del consumo del material de partida (monitorizado por CCF), la mezcla de reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el bruto. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: 10 % de EtOAc/hexanos) proporcionando la cetona **AM** (420 mg, 1,03 mmoles, 64 %) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,18-8,14 (m, 1H), 7,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,83-6,79 (m, 1H).
- 15
- 20
- 25
- 30
- A una disolución con agitación del compuesto **AM** (420 mg, 1,03 mmoles) en Et₂O (10 ml) se añadió diazometano recién preparado [preparado disolviendo NMU (527 mg, 5,17 mmoles) en 10 % de KOH acuoso (100 ml) y Et₂O (100 ml) a 0 °C, seguido de separación y secado de la fase orgánica usando escamas de KOH] a 0 °C y la agitación continuó durante 30 min a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción resultante se calentara a TA y se agitó durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorizó por CCF. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 20 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el compuesto **AN** (350 mg) como un sólido blanquecino. La ¹H RMN mostró todos los picos característicos junto con otras impurezas menores. Este material se tomó directamente para la siguiente reacción sin más purificación, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 3H), 7,24-7,19 (m, 1H), 6,88-6,85 (m, 1H), 6,79-6,76 (m, 1H), 3,51 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,04 (d, J = 5,0 Hz, 1H).
- 35
- 40
- 45
- A una disolución con agitación del compuesto **AN** (300 mg, mezcla) en DMF (5 ml) se añadieron 1*H*-tetrazol (75 mg, 1,07 mmoles), seguido de K₂CO₃ (99 mg, 0,71 mmoles) a TA bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción resultante se calentó gradualmente hasta 65 °C y se agitó durante 16 h; el progreso de la reacción se monitorizó por CCF. La mezcla de reacción se enfrió a TA; se diluyó con agua fría en hielo (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el bruto. El compuesto en bruto se purificó por HPLC prep proporcionando **12** (25 mg, 0,05 mmoles) como un sólido marrón. ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD): δ 8,98 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,64-7,60 (m, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,76-6,73 (m, 1H), 5,82 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 14,5 Hz, 1H). MS (ESI): 491 [M+H]⁺. HPLC: 97,19%
- 50
- 55

Esquema 10



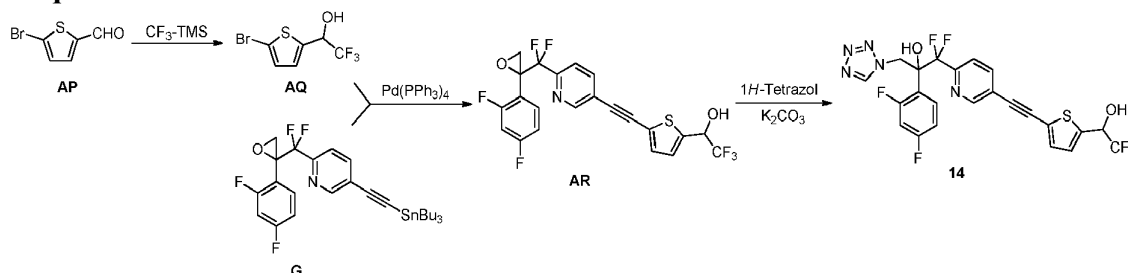
EJEMPLO DE REFERENCIA 13

4-(6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)but-3-in-2-ol (13)

5 A una disolución con agitación del alquino **F** (800 mg, 2,6 mmoles) en Et₂O (50 ml) se añadió *n*-BuLi (1,63 ml, 2,6 mmoles; disolución 1,6 M en hexano) a -78 °C y se mantuvo durante 30 min a la misma temperatura. A la mezcla de reacción resultante se añadió acetaldehído recién destilado (0,14 ml, 3,1 mmoles) a -78 °C. Después de agitar durante 2 h a -78 °C, se dejó que la mezcla de reacción se calentara a TA y se agitó durante 2 h adicionales. El progreso de la reacción se monitorizó por CCF. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl (10 ml) y entonces se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente del 10-15 % de EtOAc en hexano) proporcionando el compuesto **AO** (600 mg, 1,7 mmoles, 65 %) como un semisólido incoloro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,68 (s, 1H), 7,75 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 6,84-6,81 (m, 1H), 6,75-6,71 (m, 1H), 4,81-4,76 (m, 1H), 3,45 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,97 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,04 (s, OH), 1,58 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS(EI): *m/z* 353 [M+2]⁺.

15 A una disolución con agitación del compuesto **AO** (500 mg, 1,4 mmoles) en DMF (25 ml) se añadió K₂CO₃ (196 mg, 1,4 mmoles), seguido de 1H-tetrazol (150 mg, 2,1 mmoles) a TA bajo una atmósfera inerte. Entonces, la mezcla de reacción se calentó hasta 65 °C y se agitó durante 16 h. Después del consumo completo del material de partida (monitorizado por CCF), la mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en EtOAc (40 ml), se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente del 30-35 % de EtOAc en hexano) proporcionando **13** (250 mg, 0,59 mmoles, 41 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,74 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,22 (s, OH), 6,77-6,73 (m, 1H), 6,67-6,64 (m, 1H), 5,58 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 5,12 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 4,79-4,76 (m, 1H), 1,93 (s, OH), 1,56 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS(EI): *m/z* 421 [M]⁺. HPLC: 98,02%.

Esquema 11



EJEMPLO 14

2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)tiofen-2-il)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol (14)

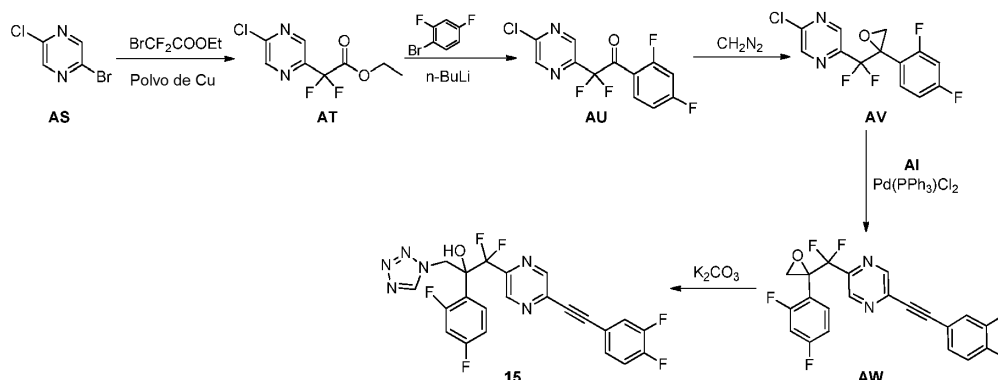
30 A una disolución con agitación de 5-bromotiofeno-2-carboxaldehído **AP** (5,0 g, 26,1 mmoles) en DME (30 ml) se añadió CsF (3,9 g, 26,1 mmoles) a 0 °C y se agitó durante 10 min bajo una atmósfera inerte. Se añadió CF₃TEM (6,2 ml, 39 mmoles) a la mezcla de reacción a 0 °C y la agitación continuó durante otras 18 h a TA. El progreso de la reacción se monitorizó por CCF. La mezcla de reacción se inactivó con disolución 1 N de HCl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 4-5 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el compuesto **AQ** (5,0 g, 19,15 mmoles, 73,3 %) como un aceite marrón. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 6,99 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,21-5,16 (m, 1H), 3,16 (d, *J* = 4,5 Hz, OH)

40 A una disolución con agitación del compuesto **G** (1,5 g, bruto) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió el compuesto **AQ** (985 mg, 3,77 mmoles) a TA y se purgó con argón durante 20 min. A la mezcla de reacción resultante se añadió Pd(PPh₃)₄ (288 mg, 0,25 mmoles) y se desgasificó adicionalmente durante 15 min a TA. La mezcla de reacción

resultante se calentó gradualmente hasta 90 °C y se agitó durante 5 h; el progreso de la reacción se monitorizó por CCF. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta de Celite se lavó con EtOAc (3 x 30 ml); el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 12 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el compuesto **AR** (800 mg) como un líquido incoloro. Este compuesto contuvo alguna cantidad de impurezas de estaño, que se tomaron directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,74 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,85-6,82 (m, 1H), 6,76-6,73 (m, 1H), 5,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,47 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,98 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,91 (s, OH).

A una disolución con agitación del compuesto **AR** (800 mg, bruto) en DMF (8 ml) se añadió K₂CO₃ (224 mg, 1,63 mmoles), seguido de 1*H*-tetrazol (172 mg, 2,45 mmoles) a TA bajo una atmósfera inerte. Entonces, la mezcla de reacción se calentó hasta 65 °C y entonces se agitó durante 16 h. Después del consumo completo del material de partida (monitorizado por CCF), la mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 35 % de EtOAc/hexanos) proporcionando **14** (280 mg, 0,50 mmoles) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,76 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,21 (s, OH), 7,13 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 6,78-6,74 (m, 1H), 6,68-6,65 (m, 1H), 5,61 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 5,30-5,28 (m, 1H), 5,13 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,08 (s, OH). **MS(EI):** *m/z* 558 [M+H]⁺. **HPLC:** 97,43%.

Esquema 12



EJEMPLO 15

2-(2,4-difluorofenil)-1-(5-((3,4-difluorofenil)etnil)pirazin-2-il)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (15)

A una suspensión con agitación de polvo de cobre (1,48 g, 23,30 mmoles) en DMSO (20 ml) se añadió bromodifluoroacetato de etilo (1,6 ml, 11,65 mmoles) a TA y se agitó a TA durante 1 h bajo una atmósfera inerte. Se añadió una disolución de 2-bromo-5-cloropirazina **AS** (1,5 g, 7,77 mmoles) en DMSO (5 ml) a la mezcla de reacción y la agitación continuó durante otras 16 h a TA. Después del consumo completo del material de partida (por CCF), la reacción se diluyó con disolución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml), se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta de Celite se lavó con DCM (3 x 75 ml). El filtrado recogido se lavó con agua (100 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 5 % de EtOAc/hexano) proporcionando el éster **AT** (1,0 g, 4,23 mmoles, 54,5 %) como un jarabe amarillo pálido. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,78 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 4,38 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,34 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

A una disolución con agitación de 1-bromo-2,4-difluorobenceno (0,816 g, 4,23 mmoles) en Et₂O (20 ml) se añadió *n*-BuLi (2,64 ml, 4,23 mmoles; 1,6 M en hexano) gota a gota a -78 °C y se agitó durante 30 min. Se añadió una disolución del compuesto **AT** (1,0 g, 4,23 mmoles) en Et₂O (10 ml) a la mezcla de reacción a -78 °C y la agitación continuó durante otras 2 h. Después del consumo completo del material de partida (por CCF), la mezcla de reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 5 % de EtOAc/hexanos) proporcionando la cetona **AU** (1,0 g, 3,28 mmoles, 77,6 %) como un jarabe amarillo pálido. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,86 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,06-8,02 (m, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,88-6,84 (m, 1H).

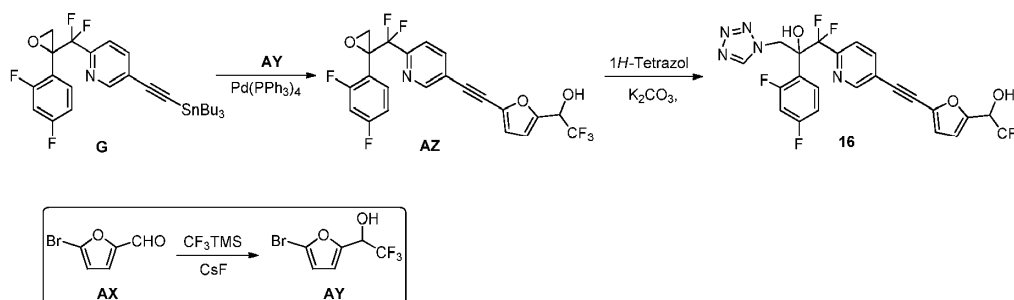
A una disolución con agitación del compuesto **AU** (1,0 g, 3,28 mmoles) en Et₂O (10 ml) se añadió diazometano recién preparado [preparado disolviendo NMU (1,7 g, 16,49 mmoles) en 10 % de KOH acuoso (30 ml) y Et₂O (30 ml) a 0 °C seguido de separación y secado de la fase orgánica usando escamas de KOH] a 0 °C y la agitación continuó durante 30 min a la misma temperatura. Se dejó que la mezcla de reacción resultante se calentara a TA y se agitó

durante 16 h; el progreso de la reacción se monitorizó por CCF. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 5 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el epóxido **AV** (0,8 g, 2,51 mmoles, 76,5 %) como un sólido marrón. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,62 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 6,90-6,86 (m, 1H), 6,79-6,75 (m, 1H), 3,43 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,00 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H).

A una disolución con agitación del compuesto **AI** (400 mg, 1,25 mmoles), compuesto **AV** (277 mg, 2,0 mmoles), Et₃N (0,4 ml, 3,12 mmoles) en DMF (10 ml) se añadió CuI (12 mg, 0,08 mmoles) a TA y entonces se purgó con argón durante 10 min. A ésta, se añadió Pd(PPh₃)₂Cl₂ (44 mg, 0,08 mmoles) y la mezcla resultante se calentó gradualmente hasta 80 °C y se agitó durante 4 h. Después del consumo completo del material de partida (monitorizado por CCF); la mezcla de reacción se enfrió a TA; se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta de Celite se lavó con EtOAc (4 x 50 ml). El filtrado se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 10 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el compuesto **AW** (180 mg, 0,42 mmoles, 34 %) como un sólido marrón. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,74 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,47-7,39 (m, 3H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,89-6,86 (m, 1H), 6,79-6,74 (m, 1H), 3,46 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,01 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H). MS (EI): *m/z* 421 [M+H]⁺.

A una disolución con agitación del compuesto **AW** (180 mg, 0,42 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió K₂CO₃ (59 mg, 0,42 mmoles), seguido de 1*H*-tetrazol (45 mg, 0,64 mmoles) a TA bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta 65 °C y entonces se mantuvo durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorizó por CCF. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua fría en hielo (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 35 % de EtOAc/hexanos) proporcionando **15** (25 mg, 0,05 mmoles, 12 %) como un sólido marrón. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,75 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,38-7,18 (m, 2H), 6,81-6,77 (m, 1H), 6,74-6,71 (m, 1H), 5,64 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 5,56 (s, OH), 5,17 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H). MS (EI): 491[M+H]⁺. HPLC: 92,9%.

Esquema 13



EJEMPLO 16

2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)furan-2-il)etnil)piridin-2-il)propan-2-ol (**16**)

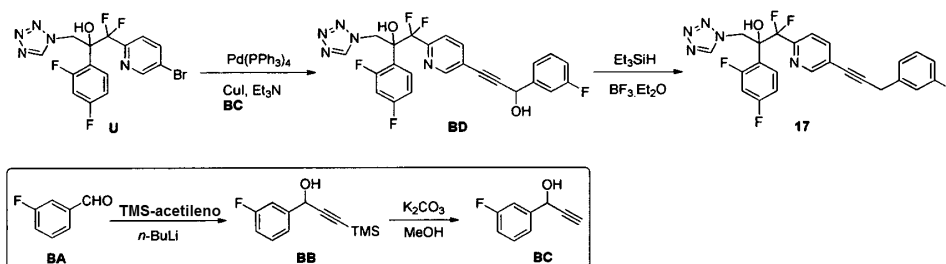
A una disolución con agitación de 5-bromofurano-2-carbaldehído **AX** (250 mg, 1,43 mmoles) en DME (10 ml) se añadió CsF (108 mg, 0,71 mmoles) a 0 °C y se agitó durante 10 min bajo una atmósfera inerte. Se añadió CF₃TEM (0,27 ml, 1,71 mmoles) a la mezcla de reacción a 0 °C y la agitación continuó a 0 °C-TA durante 18 h. El progreso de la reacción se monitorizó por CCF. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 N (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el bruto **AY** (200 mg), que se tomó directamente para la siguiente reacción sin ser purificado. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 6,51 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,03-4,99 (m, 1H), 2,78 (s a, OH).

A una disolución con agitación del compuesto **G** (500 mg, bruto) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió el compuesto **AY** (309 mg, bruto) a TA y se purgó con argón durante 15 min. A ésta, se añadió Pd(PPh₃)₄ (97 mg, 0,08 mmoles) y se desgasificó adicionalmente durante 15 min. La mezcla de reacción resultante se calentó gradualmente hasta 80 °C y se agitó durante 3 h; el progreso de la reacción se monitorizó por CCF. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta de Celite se lavó con EtOAc (2 x 50 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 10-12 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el epóxido **AZ** (200 mg, mezcla) como un aceite incoloro. La ¹H RMN mostró todos los picos característicos junto con pocos picos de impurezas de estaño. El producto se tomó directamente para la siguiente reacción sin más purificación. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,77 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,37-7,32 (m, 1H), 6,79-6,75 (m, 3H), 6,60 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,90-5,10 (m, 1H), 3,46 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,98 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,75 (d, *J* = 7,0 Hz, OH).

A una disolución con agitación del epóxido **AZ** (200 mg, bruto) en DMF (10 ml) se añadió 1*H*-tetrazol (44,5 mg, 0,63 mmoles), seguido de K₂CO₃ (58,6 mg, 0,42 mmoles) a TA bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción resultante se calentó gradualmente hasta 65 °C y se agitó durante 16 h; el progreso de la reacción se monitorizó por CCF. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría en hielo (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 40 % de EtOAc/hexanos) proporcionando **16** (20 mg, 0,037 mmoles) como un sólido blanquecino. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,75 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,10 (s, OH), 6,78-6,65 (m, 3H), 6,60 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,59 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 5,13 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 5,10-5,07 (m, 1H), 2,78 (d, *J* = 7,0 Hz, OH)

Masa: *m/z* 542 [M+H]⁺. HPLC: 95,59 %.

Esquema 14



EJEMPLO DE REFERENCIA 17

2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(3-(3-fluorofenil)prop-1-in-1-il)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (17)

A una disolución con agitación de trimetilsililacetileno (1,49 ml, 10,47 mmoles) en THF (20 ml) se añadió *n*-BuLi (6 ml, 9,67 mmoles, 1,6 M en hexano) a 0 °C bajo una atmósfera inerte. Después de agitar durante 1 h, se añadió 3-fluorobenzaldehído **BA** (1,0 g, 8,06 mmoles) a 0 °C y la agitación continuó durante 2 h adicionales. El progreso de la reacción se monitorizó por CCF. La reacción se inactivó con disolución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente del 5-10 % de EtOAc en hexano) proporcionando el compuesto **BB** (1,1 g, 4,95 mmoles, 61,5 %) como un jarabe amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,37-7,28 (m, 3H), 7,04-6,99 (m, 1H), 5,44 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,23 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 0,21 (s, 9H).

A una disolución con agitación del compuesto **BB** (1,1 g, 4,95 mmoles) en MeOH (12 ml) se añadió K₂CO₃ (1,02 g, 7,43 mmoles) a 0 °C bajo una atmósfera inerte. Después de agitar durante 1 h, el progreso de la reacción se monitorizó por CCF. La reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con Et₂O (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el bruto **BC** (600 mg). El material en bruto se usó para la siguiente etapa sin más purificación. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,38-7,26 (m, 3H), 7,05-7,02 (m, 1H), 5,47 (dd, *J* = 4,5, 2,0 Hz, 1H), 2,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 2,33 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H).

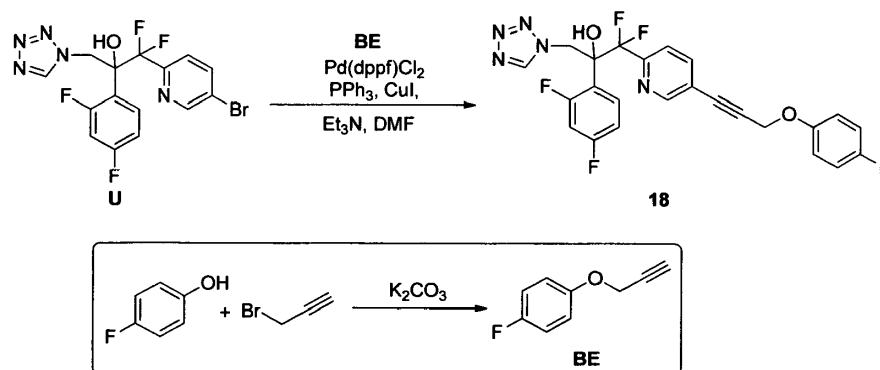
A una disolución con agitación del compuesto **U** (250 mg, 0,578 mmoles) en DMF (5 ml) se añadió el compuesto **BC** (140 mg, 1,5 eq) y se purgó con gas argón durante 20 min. A ésta, se añadieron Cul (11 mg, 0,05 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (34 mg, 0,03 mmoles), seguido de Et₃N (0,1 ml, 0,69 mmoles) a TA, y entonces se purgó otra vez con gas argón durante 15 min. La mezcla resultante se calentó gradualmente hasta 90 °C y se mantuvo durante 5 h. Después del consumo completo del material de partida (monitorizado por CCF), la mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente del 40-45 % de EtOAc en hexano) proporcionando el compuesto **BD** (180 mg, 0,35 mmoles, 62 %) como un jarabe amarillo pálido. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,74 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67-7,64 (m, 1H), 7,54-7,28 (m, 4H) 7,16 (s, OH), 7,08-7,04 (m, 1H), 6,78-6,72 (m, 1H), 6,68-6,63 (m, 1H), 5,71 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,59 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 5,12 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 2,74 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H). **MS(EI):** *m/z* 502 [M+H]⁺.

A una disolución con agitación del compuesto **BD** (110 mg, 0,22 mmoles) en ACN (10 ml) se añadieron Et₃SiH (0,052 ml, 0,33 mmoles), seguido de BF₃·Et₂O (0,04 ml, 0,33 mmoles) a 0 °C bajo una atmósfera inerte y se mantuvo durante 5 h a la misma temperatura. El progreso de la reacción se monitorizó por CCF. La reacción se inactivó con agua fría en hielo (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (40 ml), salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente con

gradiente del 40-45 % de EtOAc/hexanos, 25-30 % de EtOAc en hexano) proporcionando **17** (8,0 mg) como un sólido blanquecino. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,76 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,38-7,24 (m, 2H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,02-6,92 (m, 2H), 6,78-6,72 (m, 1H), 6,67-6,62 (m, 1H), 6,41 (s, OH), 5,60 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 5,09 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,53 (s, 2H). HPLC: 79,36%. LC-MS (ESI): m/z 488 a TA 4,01 min con 88 % de pureza.

5

Esquema 15



EJEMPLO DE REFERENCIA 18

2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(3-(4-fluorofenoxi)prop-1-in-1-il)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (18)

10 A una disolución con agitación de 4-fluorofenol (1,0 g, 8,9 mmoles) en DMF (25 ml) se añadió K_2CO_3 (1,84 g, 13,3 mmoles), seguido de una adición gota a gota de bromuro de propargilo (1,1 ml, 9,8 mmoles; 80 % en peso en tolueno) a 0°C bajo una atmósfera inerte. Se dejó que la mezcla de reacción resultante se calentara a TA y entonces se agitó durante 8 h; el progreso de la reacción se monitorizó por CCF. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría en hielo (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2×40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (40 ml), salmuera (40 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente del 0-5 % de EtOAc en hexano) proporcionando el compuesto **BE** (0,6 g, 4,0 mmoles, 45 %) como un jarabe incoloro. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7,00-6,91 (m, 4H), 4,65 (d, $J = 2,5$ Hz, 2H), 2,51 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H). MS(EI): m/z 151 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Se desgasificó una mezcla con agitación del compuesto **U** (50 mg, 0,11 mmoles), compuesto **BE** (28 mg, 0,18 mmoles), complejo $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (8,1 mg, 0,011 mmoles), trifenilfosfina (3,0 mg, 0,011 mmoles) y CuI (2,2 mg, 0,011 mmoles) en Et_3N -DMF (2:1; 6 ml) purgando con argón durante 15 min. La mezcla de reacción resultante se calentó lentamente hasta 90°C y la agitación continuó durante 8 h. Después del consumo completo del material de partida (por CCF), la mezcla de reacción se enfrió a TA, se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta de Celite se lavó con EtOAc (3×20 ml). El filtrado se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2×30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente del 25-30 % de EtOAc en hexano) proporcionando **18** (25 mg, 0,049 mmoles, 45 %) como un semisólido marrón. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8,73 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,14 (s, OH), 7,03-6,99 (m, 2H), 6,96-6,93 (m, 2H), 6,76-6,73 (m, 1H), 6,67-6,64 (m, 1H), 5,58 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 5,11 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,89 (s, 2H). MS(EI): m/z 502 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC: 97,55%.

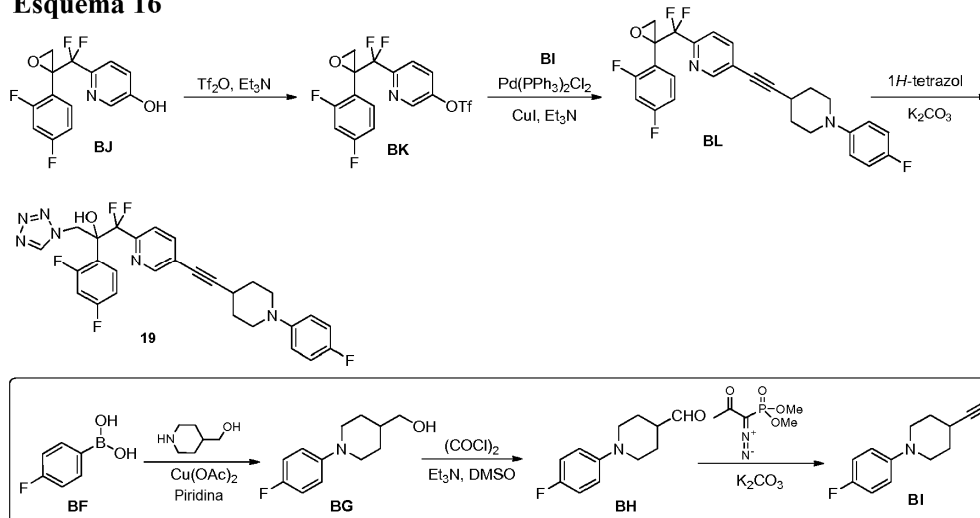
15

20

25

30

Esquema 16



EJEMPLO 19

2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((1-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (19)

5 A una suspensión de piperidin-4-ilmctanol (750 mg, 6,51 mmoles) en DCM (20 ml) se añadieron ácido 4-fluorofenilborónico **BF** (794 mg, 6,51 mmoles), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (1,18 g, 6,51 mmoles), piridina (2,6 ml, 32,55 mmoles), tamices moleculares de 4Å en polvo y la reacción se agitó a TA durante 16 h bajo atmósfera de oxígeno. Después del consumo del material de partida (monitoreado por CCF), la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta de Celite se lavó con DCM (2 x 100 ml). El filtrado se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 40 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el compuesto **BG** (500 mg, mezcla) como un jarabe denso incoloro. Este material se tomó para la siguiente reacción sin más purificación.

15 Una disolución con agitación de cloruro de oxalilo (0,42 ml, 4,78 mmoles) en DCM (50 ml) se enfrió a -78°C , y se añadió gota a gota DMSO (0,74 ml, 9,47 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 15 min, se añadió lentamente una disolución del compuesto **BG** (500 mg, bruto) en DCM (10 ml) a -78°C y entonces se mantuvo a la misma temperatura durante 15 min. A ésta, se añadió Et_3N (1,25 ml, 9,47 mmoles) y la agitación continuó a -78°C durante otros 30 min. La mezcla resultante se dejó calentar hasta TA; el progreso de la reacción se monitorizó por CCF. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución acuosa saturada de Na_2CO_3 (50 ml), agua (50 ml), salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el bruto **BH** (500 mg). El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,71 (s, 1H), 6,98-6,91 (m, 4H), 3,50-3,45 (m, 2H), 2,84-2,78 (m, 2H), 2,39-2,36 (m, 1H), 2,07-2,04 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 2H).

25 A una disolución con agitación del compuesto **BH** (500 mg, bruto) en MeOH (15 ml) se añadió K_2CO_3 (833 mg, 6,03 mmoles), seguido de reactivo de Bestmann (695 mg, 3,62 mmoles) a TA bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. Después de completarse la reacción (por CCF), los volátiles se eliminaron a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 10 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el compuesto **BI** (320 mg, 1,58 mmoles) como un sólido blanco. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6,94-6,87 (m, 4H), 3,38-3,33 (m, 2H), 2,92-2,86 (m, 2H), 2,57-2,53 (m, 1H), 2,10 (s, 1H), 2,00-1,96 (m, 2H), 1,85-1,79 (m, 2H). **MS (EI):** m/z 204 $[\text{M}+\text{H}]^+$

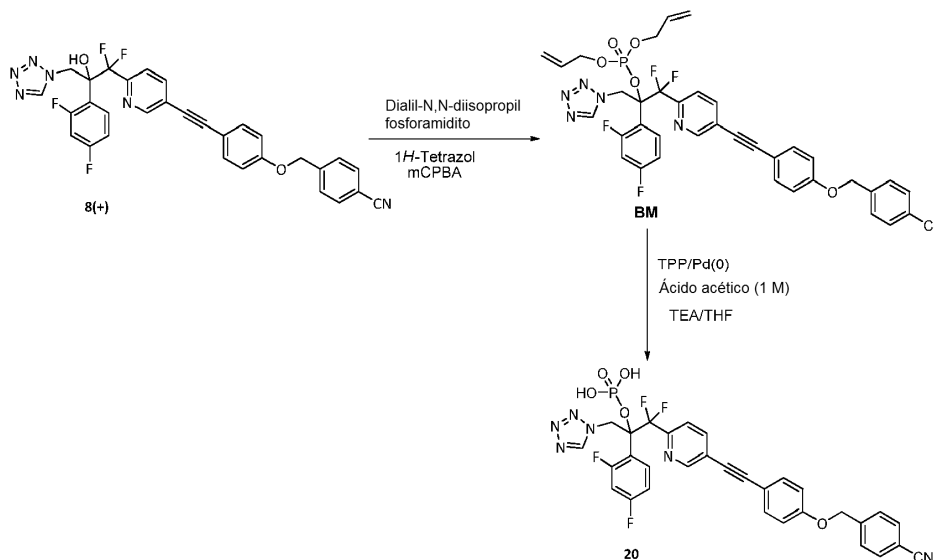
35 A una disolución con agitación del compuesto **BJ** (300 mg, bruto) en DCM (20 ml) se añadió Et_3N (0,28 ml, 1,20 mmoles), seguido de Tf_2O (0,24 ml, 1,46 mmoles), a 0°C y se agitó durante 20 min; el progreso de la reacción se monitorizó por CCF. La mezcla de reacción se inactivó con agua fría en hielo (20 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el bruto **BK** (360 mg, bruto). El material en bruto se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

40 A una disolución con agitación del compuesto **BK** (150 mg, bruto), compuesto **BI** (84,3 mg, 0,417 mmoles), Et_3N (0,15 ml, 0,62 mmoles) en DMF (10 ml) se añadieron CuI (3,3 mg, 0,017 mmoles) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (24,4 mg, 0,034 mmoles) bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta 120°C bajo microondas durante 20 min. Después del consumo completo del material de partida (por CCF), se dejó que la

mezcla de reacción se enfriará a TA; se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta de Celite se lavó con EtOAc (4 x 25 ml). El filtrado se lavó con agua (40 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 10 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el compuesto **BL** (200 mg, bruto) como un sólido amarillo pálido.

A una disolución con agitación del compuesto **BL** (200 mg, bruto) en DMF (10 ml) se añadió 1*H*-tetrazol (43,4 mg, 0,619 mmoles), seguido de K₂CO₃ (57 mg, 0,413 mmoles) a TA bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción resultante se calentó gradualmente hasta 65 °C y se agitó durante 16 h. El progreso de la reacción se monitorizó por CCF. La mezcla de reacción se diluyó con agua fría en hielo (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (40 ml), salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 40 % de EtOAc/hexanos) proporcionando **19** (60 mg, 0,108 mmoles) como un sólido amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,75 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (s, OH), 7,32-7,27 (m, 1H), 6,99-6,85 (m, 4H), 6,81-6,72 (m, 1H), 6,70-6,60 (m, 1H), 5,59 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 5,10 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 3,42-3,36 (m, 2H), 2,97-2,91 (m, 2H), 2,81-2,76 (m, 1H), 2,06-2,04 (m, 2H), 1,93-1,87 (m, 2H). MS (ESI): *m/z* 555 [M+H]⁺. HPLC: 97,52%.

Esquema 17



EJEMPLO DE REFERENCIA 20

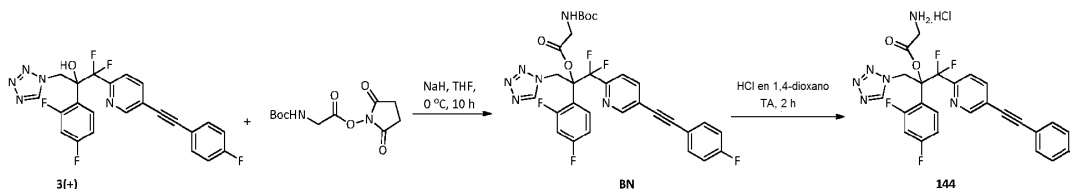
Dihidrógeno fosfato de 1-(5-((4-((4-cianobencil)oxi)fenil)etiril)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ilo (**20**)

A una suspensión con agitación de **8(+)** (400 mg, 0,686 mmoles) y 1*H*-tetrazol (236 mg, 3,43 mmoles) en DCM (25 ml) se añadió una disolución de dialil-N,N-diisopropilfosforamidito (0,72 ml, 2,74 mmoles) en DCM (5 ml) a TA y se agitó durante 2 h. Se añadió lentamente una disolución de mCPBA (472 mg, 2,74 mmoles) en DCM (5 ml) a -5 °C y se agitó durante 1 h. Después del consumo completo del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (50 ml), se lavó con 5 % de Na₂S₂O₅ acuoso (2 x 40 ml), 10 % de NaHCO₃ acuoso (2 x 40 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el bruto. El residuo se purificó por HPLC preparativa basada en masa proporcionando el compuesto **BM** (250 mg, 0,336 mmoles, 49 %) como un semisólido incoloro. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 9,10 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,56-7,50 (m, 4H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,83-6,80 (m, 1H), 6,66-6,62 (m, 1H), 6,19 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,02-5,97 (m, 1H), 5,91 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,85-5,79 (m, 1H), 5,44 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 5,33-5,22 (m, 3H), 5,16 (s, 2H), 4,74 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 4,49-4,39 (m, 2H). HPLC: 98,46%.

A una disolución con agitación del compuesto **BM** (220 mg, 0,295 mmoles) en THF (10 ml) se añadieron TPP (58 mg, 0,221 mmoles), seguido de Pd(PPh₃)₄ (27 mg, 0,023 mmoles), Et₃N (0,08 ml, 0,59 mmoles) y disolución 1 M de ácido acético (1,47 ml, 1,47 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h; el progreso de la reacción se monitorizó por CCF. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta de Celite se lavó con DCM (3 x 30 ml) y EtOH (3 x 10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el bruto. El material en bruto se purificó por HPLC preparativa basada en masa proporcionando **20** (70 mg, 0,105 mmoles, 35,60 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 9,33 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,34-7,27

(m, 1H), 7,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,95-6,89 (m, 1H), 6,83-6,78 (m, 1H), 6,21 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 5,21(s, 2H). ^{31}P RMN (500 MHz, CD_3OD): δ -6,98 (s). MS (ESI): m/z 665 $[\text{M}]^+$. HPLC: 97,83%.

Esquema 18



EJEMPLO 144

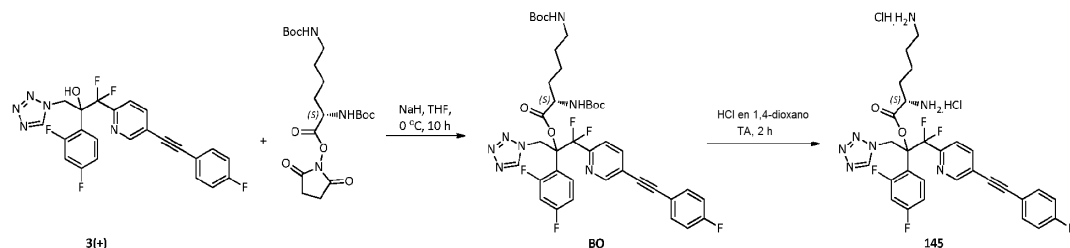
5 Clorhidrato de 2-aminoacetato de 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-fluorofenil)etil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ilo (144)

A una disolución con agitación de 3 (+) (25 mg, 0,053 mmoles) en THF seco (3 ml) se añadió NaH (5 mg, 0,21 mmoles) a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 2 h bajo una atmósfera inerte. Se añadió una disolución de N-Boc-Gly-OSu (28,8 mg, 0,10 mmoles) en THF seco (2 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C y la agitación continuó a la misma temperatura durante otras 10 h. El progreso de la reacción se monitorizó por CCF. La reacción se inactivó con agua fría en hielo (10 ml) y entonces se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el producto en bruto.

15 **Nota:** La reacción se realizó en 2 lotes x 25 mg y el producto en bruto obtenido se combinó y se purificó por CCF preparativa proporcionando **BN** (12 mg, 0,019 mmoles, 18 %) como un semisólido amarillo pálido. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 9,27 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 7,40-7,39 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 2H), 6,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,93-6,91 (m, 1H), 6,67-6,63 (m, 1H), 6,05 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 5,68 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 5,09 (s a, 1H), 4,19-4,14 (m, 1H), 3,97-3,93 (m, 1H), 1,45 (s, 9H). MS (ESI): m/z 629 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 A una disolución con agitación del compuesto **BN** (18 mg, 0,028 mmoles) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió disolución 4 M de HCl en 1,4-dioxano (0,5 ml) gota a gota a TA y se mantuvo durante 2 h. El progreso de la reacción se monitorizó por CCF. Los volátiles se evaporaron a presión reducida. El bruto obtenido se trituró con dietil éter (3 x 3 ml) proporcionando **144** (10 mg, 0,017 mmoles, 62 %) como un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,66 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,59 (s a, 3H), 8,03 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,69-7,67 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,34-7,30 (m, 4H), 7,12-7,10 (m, 1H), 6,15 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,56 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,13 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 3,90 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H). MS (ESI): m/z 529 $[(\text{M}-\text{HCl})+\text{H}]^+$. HPLC: 97,9%.

Esquema 19

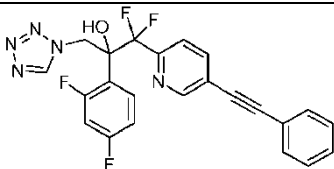
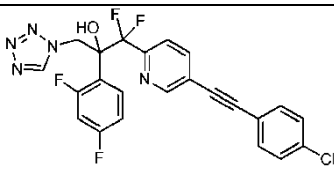
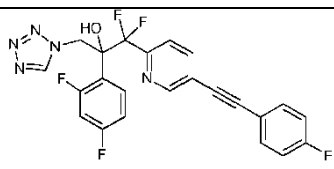
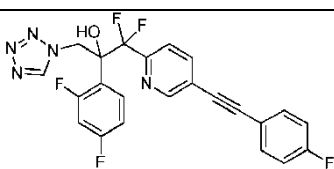


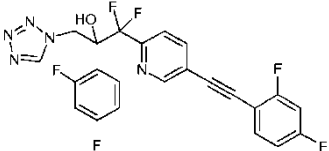
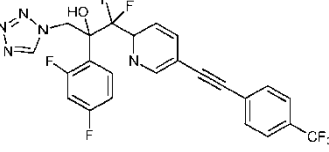
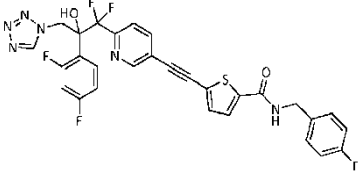
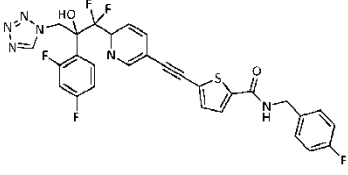
EJEMPLO 145

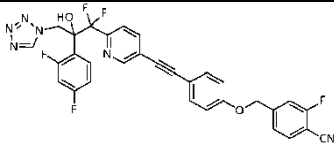
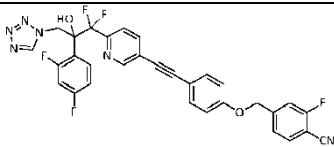
30 Diclorhidrato de 2,6-diaminohexanoato de (2S)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-fluorofenil)etil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ilo (145)

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,69 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,73 (s a, 3H), 8,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,97 (s a, 3H), 7,71-7,69 (m, 3H), 7,33-7,21 (m, 4H), 7,18-7,12 (m, 1H), 6,15 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,63 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 2,76-2,72 (m, 2H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,61-1,22 (m, 4H). MS (ESI): m/z 600 $[(\text{M}-2\text{HCl})+\text{H}]^+$. HPLC: 96,5%.

35 Se prepararon los Ejemplos 21-166 esencialmente según los procedimientos de síntesis anteriores. La siguiente tabla contiene información de compuestos y datos analíticos para los Ejemplos 1-166.

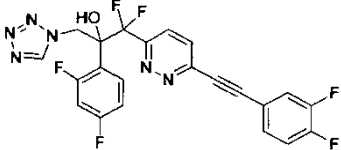
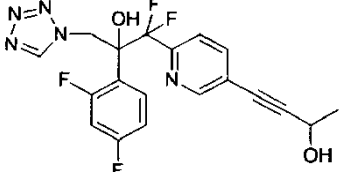
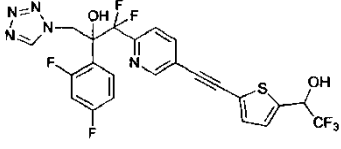
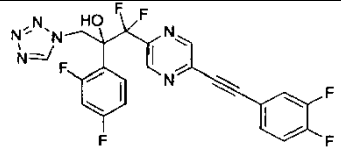
Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
1	<p>Método A:</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,808	454	Racémica	
2	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	3,005	488	Racémica	
3	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,797	472	Racémica	
3(+)	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p> <p>Método B</p> <p>Columna, tipo, tamaño: ChiralPak IC, 250 X 4,6 mm, 5 μ</p>	2,700	472	(+) 28.7	
		17,397			

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
	Fase móvil A: n-Hexano Fase móvil B: IPA A: B:: 50:50 Caudal: 1,0 ml/min				
4	Método A Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ) Fase móvil: Disolvente A: Acetonitrilo Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac) Caudal: 0,50 ml/min	2,813	490	Racémica	
5	Método C Columna, tipo, tamaño: Acquity UPLC BEH C-18 (2,1 X 50 mm, 1,7 μ) Fase móvil: Disolvente A: Acetonitrilo Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac) Caudal: 0,50 ml/min	2,918	522	Racémica	
6	Método A Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ) Fase móvil: Disolvente A: Acetonitrilo Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac) Caudal: 0,50 ml/min	2,69	611,5	Racémica	
6(+)	Método A Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ) Fase móvil: Disolvente A: Acetonitrilo Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)	2,725	611	(+) 19,76	

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
	Caudal: 0,50 ml/min Método J Columna, tipo, tamaño: ChiralPak IA, 250 X 4,6 mm, 5 μ Fase móvil A: n-Hexano Fase móvil B: Etanol A: B:: 75:25 Caudal: 1,0 ml/min				
7	Método A Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ) Fase móvil: Disolvente A: Acetonitrilo Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac) Caudal: 0,50 ml/min	2,95	603,4	Racémica	
7(+)	Método A Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ) Fase móvil: Disolvente A: Acetonitrilo Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac) Caudal: 0,50 ml/min Método G Columna, tipo, tamaño: ChiralPak IC, 250 X 4,6 mm, 5 μ Fase móvil A: 0,1 % de TEA en n-hexano Fase móvil B: Etanol A: B:: 70:30 Caudal: 1,0 ml/min	3,022	603	(+) 23,12	

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
8	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,919	585	Racémica	
8(+)	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p> <p>Método L</p> <p>Columna, tipo, tamaño: ChiralPak IC, 250 X 4,6 mm, 5 μm</p> <p>Fase móvil A: 0,1 % de DEA en n-hexano</p> <p>Fase móvil B:</p> <p>Etanol A: B:: 60:40</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	16,681	585	(+) 29,0	
9	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,60	552	Racémica	
9(-)	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño:</p>	2,604	552		

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
	<p>Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p> <p>Método K</p> <p>Columna, tipo, tamaño: ChiralPak IA, 250 X 4,6 mm, 5 μ</p> <p>Fase móvil A: 0,1 % de DEA en n-hexano</p> <p>Fase móvil B: Metanol A: B:: 80:20</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	19,563		(-) 2,160	
10	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,525	457	Racémica	
11	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,997	475 (M-H) ⁻	Racémica	

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
12	<p>Método F</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Eclipse XDB C-18 (150 X 4,63 mm, 5 µm)</p> <p>Fase móvil A: ACN</p> <p>Fase móvil B: NH₄OAC 5 mM</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	10,567	491	Racémica	
13*	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 µ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,056	420 (M-H) ⁻	Racémica	
14	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 µ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,626	558	Racémica	
15	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 µ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,732	491	Racémica	

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
16	<p>Método C</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity UPLC BEH C-18 (2,1 X 50 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil: Disolvente A: Acetonitrilo Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac) Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,474	542	Racémica	
17*	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil: Disolvente A: Acetonitrilo Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac) Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,830	486	Racémica	
18*	<p>Método F</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Eclipse XDB C-18 (150 X 4,6 mm, 5 μm)</p> <p>Fase móvil A: ACN</p> <p>Fase móvil B: NH₄OAC 5 mM</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	8,753	502	Racémica	
19	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil: Disolvente A: Acetonitrilo Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac) Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,426	555	Racémica	

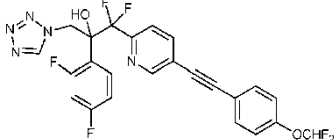
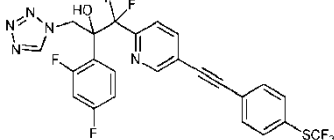
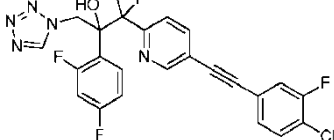
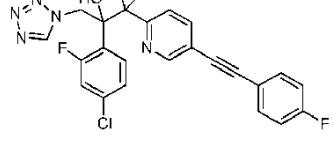
Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
20	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,574	509	Racémica	
21	<p>Método C</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity UPLC BEH C-18 (2,1 X 50 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,931	488	Racémica	
22	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	3,015	540	Racémica	
23*	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,401	428	Racémica	

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
24	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,754	472	Racémica	
25	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,788	472	Racémica	
26	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,751	504	Racémica	
27	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,910	486	Racémica	

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
28	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,336	473	Racémica	
29	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	3,013	494	Racémica	
30	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	3,002	528	Racémica	
31	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,480	491	Racémica	

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
32	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,401	473	Racémica	
33	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,508	473	Racémica	
34	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	3,007	538	Racémica	
35	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,777	502	Racémica	

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
36	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,739	490	Racémica	
37	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,820	490	Racémica	
38	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,896	474	Racémica	
39	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac) Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,908	518	Racémica	

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
<p>40</p> <p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	<p>2,799</p>	<p>520</p>	<p>Racémica</p>		
<p>41</p> <p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	<p>3,165</p>	<p>554</p>	<p>Racémica</p>		
<p>42</p> <p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	<p>3,015</p>	<p>506</p>	<p>Racémica</p>		
<p>43</p> <p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	<p>2,939</p>	<p>489</p>	<p>Racémica</p>		

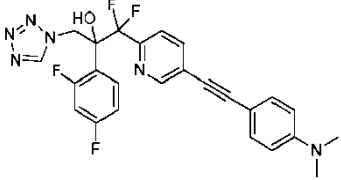
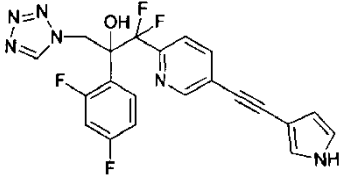
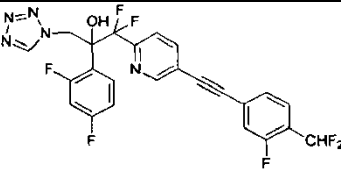
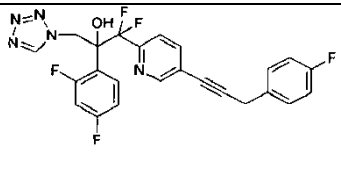
Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
44	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,995	522	Racémica	
45	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,802	472	Racémica	
46	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,829	472	Racémica	
47	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,565	496	Racémica	

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
48*	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,726	472	Racémica	
49	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,538	473	Racémica	
50	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,309	484	Racémica	
51	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,751	498	Racémica	

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
52*	<p>Método C</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity UPLC BEH C-18 (2,1 X 50 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,300	476	Racémica	
53	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	3,040	539	Racémica	
54	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,790	510	Racémica	
55	<p>Método D</p> <p>Columna, tipo, tamaño: X-Terra RP-18 (50 X 4,6 mm, 5 μm)</p> <p>Fase móvil A: ACN: THF (80:20)</p> <p>Fase móvil B: 0,1 % de TFA en agua</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	6,429	556	Racémica	

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
56	<p>Método E</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Eclipse XDB C-18 (150 X 4,6 mm, 5,0 μm)</p> <p>Fase móvil A: ACN</p> <p>Fase móvil B: 0,1 % ac TFA</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	11,270	525	Racémica	
57*	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,371	490	Racémica	
58	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,731	460	Racémica	
59	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,613	501	Racémica	

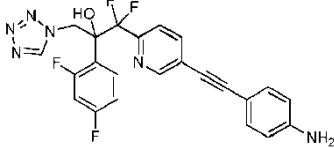
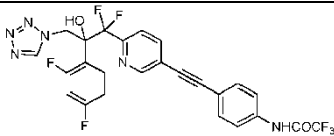
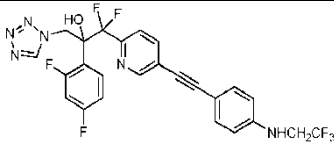
Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
60	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,55	483	Racémica	
60(+)	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p> <p>Método G</p> <p>Columna, tipo, tamaño: ChiralPak IC, 250 X 4,6 mm, 5 μ</p> <p>Fase móvil A: 0,1 % de TEA en n-hexano</p> <p>Fase móvil B: Etanol A: B:: 70:30</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	2,647	483	(+) 51,72	
61	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	3,017	493 (M-H) ⁻	Racémica	

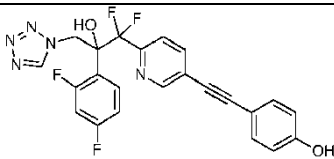
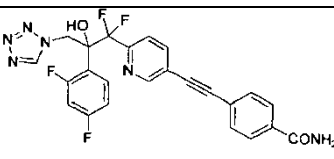
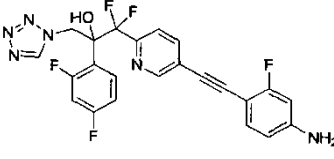
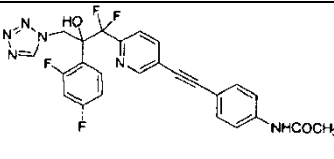
Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
62	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,714	497	Racémica	
63	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,373	441 (M-H) ⁻	Racémica	
64	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,821	522	Racémica	
65*	<p>Método C</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity UPLC BEH C-18 (2,1 X 50 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,770	486	Racémica	

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
66	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil: Disolvente A: Acetonitrilo Disolvente B: 0,025 % TFA (ac) Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,656	493	Racémica	
67	<p>Método C</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity UPLC BEH C-18 (2,1 X 50 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil: Disolvente A: Acetonitrilo Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac) Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,708	490	Racémica	
68	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil: Disolvente A: Acetonitrilo Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac) Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,332	497	Racémica	
69	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil: Disolvente A: Acetonitrilo Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac) Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,560	479	Racémica	

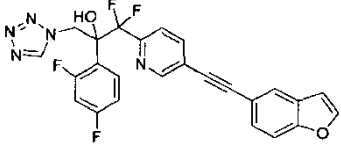
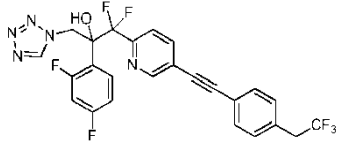
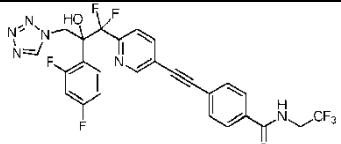
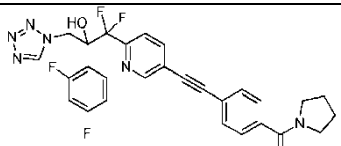
Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
70	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,740	479	Racémica	
71	<p>Método H</p> <p>Columna, tipo, tamaño: La C-18 (150 X 2,0 mm, 5,0 μm)</p> <p>Fase móvil A: ACN</p> <p>Fase móvil B: 0,1 % de TFA en agua</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	6,840	479	Racémica	
72	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,873	521 (M-H) ⁻	Racémica	
73	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,681	495 (M-H) ⁻	Racémica	

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
74	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,699	497	Racémica	
75	<p>Método C</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity UPLC BEH C-18 (2,1 X 50 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,597	497	Racémica	
76	<p>Método E</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Eclipse XDB C-18 (150 X 4,6 mm, 5,0 μm)</p> <p>Fase móvil A: ACN</p> <p>Fase móvil B: 0,1 % ac TFA</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	8,55	494	Racémica	
77	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,87	542	Racémica	
77(+)	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p>	2,904	542		

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
	<p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p> <p>Método I</p> <p>Columna, tipo, tamaño: ChiralPak IC, 250 X</p> <p>4,6 mm, 5 μ</p> <p>Fase móvil A: n-Hexano</p> <p>Fase móvil B: Etanol A: B:: 80:20</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	13,04 5		(+) 33,24	
78	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,382	469	Racémica	
79	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,763	563 (M-H) ⁻	Racémica	
80	<p>Método F</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Eclipse XDB C-18 (150 X 4,6 mm, 5 μ)</p> <p>Fase móvil A: ACN</p> <p>Fase móvil B: NH₄OAC 5 mM</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	8,760	551	Racémica	

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
81	<p>Método F</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Eclipse XDB C-18 (150 X 4,6 mm, 5 µm)</p> <p>Fase móvil A: ACN</p> <p>Fase móvil B: NH₄OAC 5 mM</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	7,960	470	Racémica	
82	<p>Método C</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity UPLC BEH C-18 (2,1 X 50 mm, 1,7 µ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,094	495 (M-H) ⁻	Racémica	
83	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 µ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,536	487	Racémica	
84	<p>Método F</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Eclipse XDB C-18 (150 X 4,6 mm, 5 µm)</p> <p>Fase móvil A: ACN</p> <p>Fase móvil B: NH₄OAC 5 mM</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	7,833	511	Racémica	

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
85*	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,797	520	Racémica	
86*	<p>Método C</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity UPLC BEH C-18 (2,1 X 50 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,876	550 (M-H) ⁻	Racémica	
87	<p>Método C</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity UPLC BEH C-18 (2,1 X 50 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,591	493	Racémica	
88	<p>Método C</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity UPLC BEH C-18 (2,1 X 50 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,923	577	Racémica	

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
89	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,857	492 (M-H) ⁻	Racémica	
90	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,910	536	Racémica	
91	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,555	579	Racémica	
92	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,451	551	Racémica	

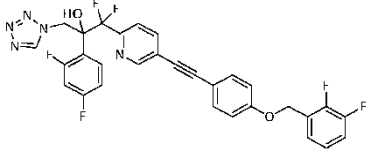
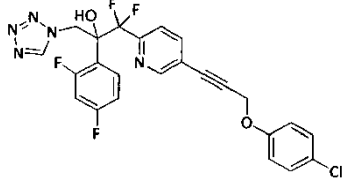
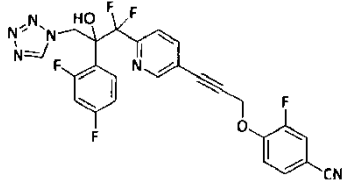
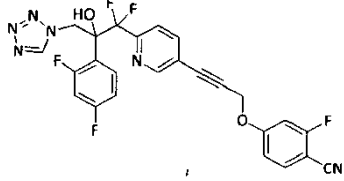
Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
93	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	3,096	578	Racémica	
94	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,568	585	Racémica	
95	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,591	583	Racémica	
96	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,682	557	Racémica	

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
97	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,910	552	Racémica	
98	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,571	579	Racémica	
99	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,792	454	Racémica	
100	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,932	585	Racémica	

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
101	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	3,236	644	Racémica	
102	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,987	603	Racémica	
103	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,924	603	Racémica	
104	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	3,283	644	Racémica	

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
105	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	3,128	596	Racémica	
106	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	3,123	596	Racémica	
107	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	3,252	594	Racémica	
108	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	3,264	612	Racémica	

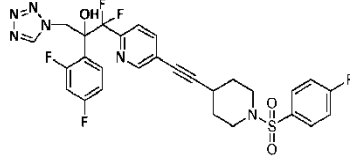
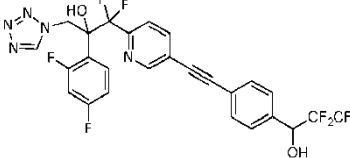
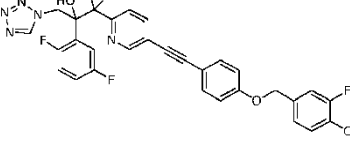
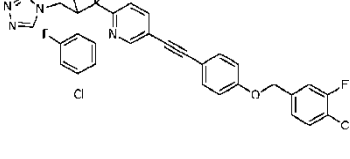
Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
109	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,605	617	Racémica	
110	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,781	586	Racémica	
111	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,749	567	Racémica	
112	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	3,002	603	Racémica	

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
113	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	3,129	596	Racémica	
114*	<p>Método F</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Eclipse XDB C-18 (150 X 4,6 mm, 5 μm)</p> <p>Fase móvil A: ACN</p> <p>Fase móvil B: NH₄OAC 5 mM</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	11,68 7	518	Racémica	
115*	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,685	527	Racémica	
116*	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,656	527	Racémica	

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
117*	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,925	536	Racémica	
118*	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,913	534	Racémica	
119	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,711	611	Racémica	
120	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,674	618	Racémica	

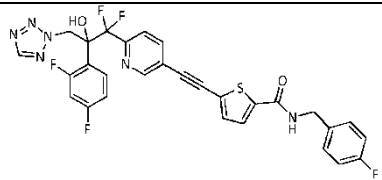
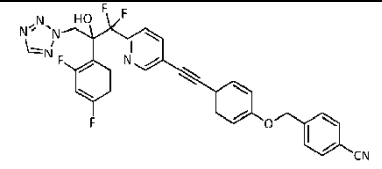
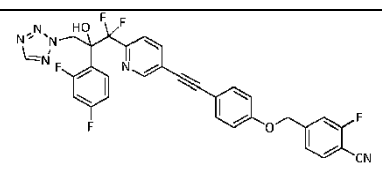
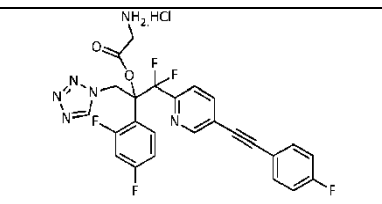
Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
121	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,624	616 (M-H) ⁻	Racémica	
122	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,831	661	Racémica	
123	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,414	573	Racémica	
124	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,509	557	Racémica	

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
125	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil: Disolvente A: Acetonitrilo Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac) Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,532	671	Racémica	
126	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil: Disolvente A: Acetonitrilo Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac) Caudal: 0,50 ml/min</p>	3,243	603	Racémica	
127	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil: Disolvente A: Acetonitrilo Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac) Caudal: 0,50 ml/min</p>	3,198	603	Racémica	
128	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil: Disolvente A: Acetonitrilo Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac) Caudal: 0,50 ml/min</p>	1,893	461	Racémica	

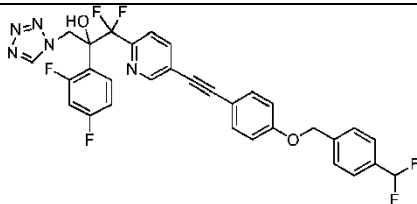
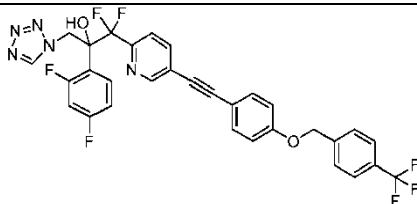
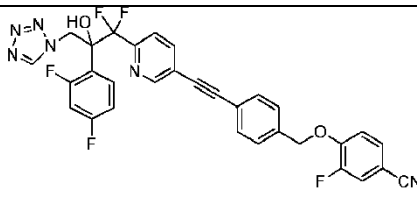
Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
<p>129</p> <p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>		2,936	619	Racémica	
<p>130</p> <p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>		2,974	602	Racémica	
<p>131</p> <p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>		2,943	603	Racémica	
<p>132</p> <p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>		3,335	619	Racémica	

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
133	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	3,224	619	Racémica	
134	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,674	635	Racémica	
135	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,811	649 (M-H) ⁻	Racémica	
136	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,906	585	Racémica	

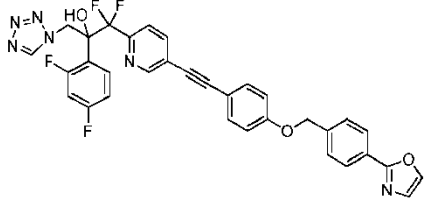
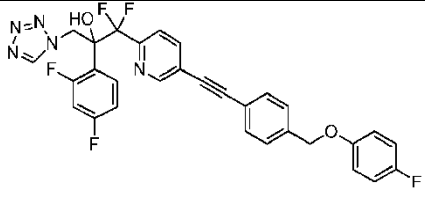
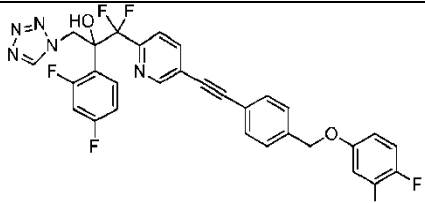
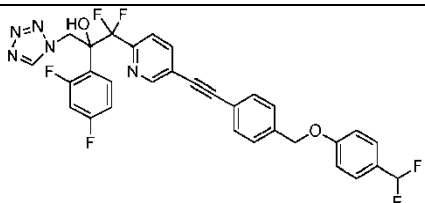
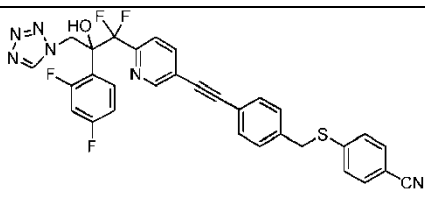
Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
137	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	3,022	601	Racémica	
138	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	3,251	601	Racémica	
139	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,828	586	Racémica	
140	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,447	665 (M) ⁺	-	

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
141	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,752	611	Racémica	
142	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,979	585	Racémica	
143	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,990	603	Racémica	
144	<p>Método A</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 μ)</p> <p>Fase móvil:</p> <p>Disolvente A: Acetonitrilo</p> <p>Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)</p> <p>Caudal: 0,50 ml/min</p>	2,234	529	(+)	

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
145	<p>Método F</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Eclipse XDB C-18 (150 X 4,63 mm, 5 µm)</p> <p>Fase móvil A: ACN</p> <p>Fase móvil B: NH₄OAC 5 mM</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	8,670	600	(+)	
146	<p>Método M</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Sunfire C-18 (150 X 4,6 mm, 5 µm)</p> <p>Fase móvil A: ACN</p> <p>Fase móvil B: NH₄HCO₂ 50 mM</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	13,20	613	Racémica	
147	<p>Método M</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Sunfire C-18 (150 X 4,6 mm, 5 µm)</p> <p>Fase móvil A: ACN</p> <p>Fase móvil B: NH₄HCO₂ 50 mM</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	19,90	636	Racémica	
148	<p>Método M</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Sunfire C-18 (150 X 4,6 mm, 5 µm)</p> <p>Fase móvil A: ACN</p> <p>Fase móvil B: NH₄HCO₂ 50 mM</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	12,30	574	Racémica	
149	<p>Método M</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Sunfire C-18 (150 X 4,6 mm, 5 µm)</p> <p>Fase móvil A: ACN</p> <p>Fase móvil B: NH₄HCO₂ 50 mM</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	16,90	588	Racémica	

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
150	<p>Método M</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Sunfire C-18 (150 X 4,6 mm, 5 µm)</p> <p>Fase móvil A: ACN</p> <p>Fase móvil B: NH₄HCO₂ 50 mM</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	7,60	610	Racémica	
(+)-150	<p>Método N</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Chiralpak IA (250 X 10 mm, 5 µm)</p> <p>Fase móvil A: 15 % de EtOH</p> <p>Fase móvil B: 30 % de IPA</p> <p>Fase móvil C: 55 % de hexanos</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	20,669	610	[α] ₂₃ /D = +12,0° (c 0,1 MeOH)	Véase anteriormente
151	<p>Método M</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Sunfire C-18 (150 X 4,6 mm, 5 µm)</p> <p>Fase móvil A: ACN</p> <p>Fase móvil B: NH₄HCO₂ 50 mM</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	21,20	628	Racémica	
152	<p>Método M</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Sunfire C-18 (150 X 4,6 mm, 5 µm)</p> <p>Fase móvil A: ACN</p> <p>Fase móvil B: NH₄HCO₂ 50 mM</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	5,90	603	Racémica	

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
153	<p>Método M</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Sunfire C-18 (150 X 4,6 mm, 5 µm)</p> <p>Fase móvil A: ACN</p> <p>Fase móvil B: NH₄HCO₂ 50 mM</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	6,30	603	Racémica	
154	<p>Método M</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Sunfire C-18 (150 X 4,6 mm, 5 µm)</p> <p>Fase móvil A: ACN</p> <p>Fase móvil B: NH₄HCO₂ 50 mM</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	6,30	626	Racémica	
155	<p>Método M</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Sunfire C-18 (150 X 4,6 mm, 5 µm)</p> <p>Fase móvil A: ACN</p> <p>Fase móvil B: NH₄HCO₂ 50 mM</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	5,30	585	Racémica	
156	<p>Método M</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Sunfire C-18 (150 X 4,6 mm, 5 µm)</p> <p>Fase móvil A: ACN</p> <p>Fase móvil B: NH₄HCO₂ 50 mM</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	12,50	594	Racémica	
157	<p>Método M</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Sunfire C-18 (150 X 4,6 mm, 5 µm)</p> <p>Fase móvil A: ACN</p> <p>Fase móvil B: NH₄HCO₂ 50 mM</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	19,20	636	Racémica	

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
158	<p>Método M</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Sunfire C-18 (150 X 4,6 mm, 5 µm)</p> <p>Fase móvil A: ACN</p> <p>Fase móvil B: NH₄HCO₂ 50 mM</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	15,2	627		
159	<p>Método M</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Sunfire C-18 (150 X 4,6 mm, 5 µm)</p> <p>Fase móvil A: ACN</p> <p>Fase móvil B: NH₄HCO₂ 50 mM</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	12,0	578	Racémica	
160	<p>Método M</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Sunfire C-18 (150 X 4,6 mm, 5 µm)</p> <p>Fase móvil A: ACN</p> <p>Fase móvil B: NH₄HCO₂ 50 mM</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	14,6	596	Racémica	
161	<p>Método M</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Sunfire C-18 (150 X 4,6 mm, 5 µm)</p> <p>Fase móvil A: ACN</p> <p>Fase móvil B: NH₄HCO₂ 50 mM</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	20,1	610	Racémica	
162	<p>Método M</p> <p>Columna, tipo, tamaño: Sunfire C-18 (150 X 4,6 mm, 5 µm)</p> <p>Fase móvil A: ACN</p> <p>Fase móvil B: NH₄HCO₂ 50 mM</p> <p>Caudal: 1,0 ml/min</p>	16,2	601	Racémica	

Número de ejemplo	Método de HPLC	HPLC (RT)	MS (ESI) (M+H)	Estereoq. / rotación óptica	Estructura
163	Método M Columna, tipo, tamaño: Sunfire C-18 (150 X 4,6 mm, 5 µm) Fase móvil A: ACN Fase móvil B: NH ₄ HCO ₂ 50 mM Caudal: 1,0 ml/min	12,9	591	Racémica	
164	Método M Columna, tipo, tamaño: Sunfire C-18 (150 X 4,6 mm, 5 µm) Fase móvil A: ACN Fase móvil B: NH ₄ HCO ₂ 50 mM Caudal: 1,0 ml/min	12,5	603	Racémica	
165	Método M Columna, tipo, tamaño: Sunfire C-18 (150 X 4,6 mm, 5 µm) Fase móvil A: ACN Fase móvil B: NH ₄ HCO ₂ 50 mM Caudal: 1,0 ml/min	38,0	613	Racémica	
166	Método M Columna, tipo, tamaño: Sunfire C-18 (150 X 4,6 mm, 5 µm) Fase móvil A: ACN Fase móvil B: NH ₄ HCO ₂ 50 mM Caudal: 1,0 ml/min	13,9	585	Racémica	

*Ejemplo de referencia

Especificaciones del método**Método A:****Columna, tipo, tamaño:**

Acquity BEH C-18 (50 X 2,1 mm, 1,7 µ)

Fase móvil:

Disolvente A: Acetonitrilo

Método B:**Columna, tipo, tamaño:**

ChiralPak IC, 250 X 4,6 mm, 5 µ

Fase móvil A: n-Hexano

Fase móvil B: IPA

Método A:

Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)

Caudal: 0,50 ml/min

Método C:

Columna, tipo, tamaño:

Acquity UPLC BEH C-18 (2,1 X 50 mm, 1,7 µ)

Fase móvil:

Disolvente A: Acetonitrilo

Disolvente B: 0,025 % de TFA (ac)

Caudal: 0,50 ml/min

Método E:

Columna, tipo, tamaño:

Eclipse XDB C-18 (150 X 4,6 mm, 5,0 µm)

Fase móvil A: ACN

Fase móvil B: 0,1 % ac TFA

Caudal: 1,0 ml/min

Método G:

Columna, tipo, tamaño:

ChiralPak IC, 250 X 4,6 mm, 5 µ

Fase móvil A: 0,1 % de TEA en n-hexano

Fase móvil B: Etanol

A: B:: 70:30

Caudal: 1,0 ml/min

Método I:

Columna, tipo, tamaño:

ChiralPak IC, 250 X 4,6 mm, 5 µ

Fase móvil A: n-Hexano

Fase móvil B: Etanol

A: B:: 80:20

Caudal: 1,0 ml/min

Método K:

Columna, tipo, tamaño:

ChiralPak IA, 250 X 4,6 mm, 5 µ

Método B:

A: B:: 50:50

Caudal: 1,0 ml/min

Método D:

Columna, tipo, tamaño:

X-Terra RP-18 (50 X 4,6 mm, 5 µm)

Fase móvil A: ACN: THF (80:20)

Fase móvil B: 0,1 % de TFA en agua

Caudal: 1,0 ml/min

Método F:

Columna, tipo, tamaño:

Eclipse XDB C-18 (150 X 4,63 mm, 5 µm)

Fase móvil A: ACN

Fase móvil B: NH₄OAC 5 mM

Caudal: 1,0 ml/min

Método H:

Columna, tipo, tamaño:

La C-18 (150 X 2,0 mm, 5,0 µm)

Fase móvil A: ACN

Fase móvil B: 0,1 % de TFA en agua

Caudal: 1,0 ml/min

Método J:

Columna, tipo, tamaño:

ChiralPak IA, 250 X 4,6 mm, 5 µ

Fase móvil A: n-Hexano

Fase móvil B: Etanol

A: B:: 75:25

Caudal: 1,0 ml/min

Método L:

Columna, tipo, tamaño:

ChiralPak IC, 250 X 4,6 mm, 5 µm

Método K:

Fase móvil A: 0,1 % de DEA en n-hexano

Fase móvil B: Metanol

A: B:: 80:20

Caudal: 1,0 ml/min

Método L:

Fase móvil A: 0,1 % de DEA en n-hexano

Fase móvil B: Etanol

A: B:: 60:40

Caudal: 1,0 ml/min

Método M:**Columna, tipo, tamaño:**

Sunfire C-18 (150 X 4,6 mm, 5 µm)

Fase móvil A: ACN

Fase móvil B: NH₄HCO₂ 50 mM

Caudal: 1,0 ml/min

Método N:**Columna, tipo, tamaño:**

Chiralpak IA (250 X 10 mm, 5 µm)

Fase móvil A: 15 % de EtOH

Fase móvil B: 30 % de IPA

Fase móvil C: 55 % de hexanos

Caudal: 1,0 ml/min

Ejemplo 167: Actividad metaloenzimática**A. Concentración inhibidora mínima (CIM)**

Se evaluaron los compuestos para su capacidad para inhibir el crecimiento de cepas comunes del hongo *C. albicans* usando un procedimiento normalizado (CLSI M27-A2).

- 5 Se prepararon disoluciones madre de los compuestos de prueba y patrones en DMSO a 1600 µg/ml (*C. albicans*). Se prepararon once diluciones sucesivas a la mitad de los compuestos en placas de 96 pocillos en RPMI + MOPS. Los intervalos de concentración del ensayo fueron 1 - 0,001 µg/ml (*C. albicans*). Se prepararon suspensiones de células de *C. albicans* y se añadieron a cada pocillo a las concentraciones de aproximadamente 3,7 X 10³ unidades formadores de colonia por mililitro (ufc/ml). Todas las pruebas fueron por duplicado. Las placas inoculadas se
- 10 incubaron durante aproximadamente 48 h a 35 ± 1 °C. Al completarse la incubación, los pocillos de cada placa se evaluaron visualmente para la presencia de crecimiento fúngico.

- Para fluconazol y los compuestos de prueba, la CIM fue la concentración a la que el crecimiento se redujo significativamente (aproximadamente el 50 % de reducción). Para voriconazol, la CIM fue la concentración que
- 15 redujo el crecimiento de *C. albicans* el 50 % (por CLSI, M27-A2). Para fines de QC se incluyó la cepa aislada de *C. krusei* ATCC 6258 (4,0 X 10³ ufc/ml) en el ensayo de VOR. Esta cepa aislada no presentó crecimiento de arrastre contra voriconazol, por tanto, la CIM fue la concentración a la que el crecimiento se inhibió completamente.

Se determinaron las CIM₅ de *A. fumigatus* a tanto el 50 % como el 100 % de inhibición del crecimiento siguiendo las pautas de CLSI en un intervalo de concentración de 64 - 0,062 µg/ml (CLSI M38-A2).

Resultados: Actividad antifúngica

Ejemplo	CIM de Candida *	CIM de Aspergillus
2	0,004	8
5	0,016	8
9	≤0,001	0,5

Ejemplo	CIM de Candida *	CIM de Aspergillus
101	0,25	2
108	0,062	4
Voriconazol	0,016	0,25

* Valores de CIM50 de *Candida albicans* (mediana de la concentración inhibidora) expresados en ug/ml; valores de CIM50 de *Aspergillus fumigatus* expresados en ug/ml.

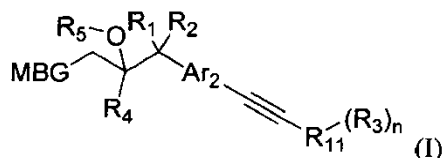
Los compuestos de la presente invención inhiben crecimiento de *A. fumigatus* en un modelo de ratón estándar de 4 días. Por ejemplo, la administración por vía oral del Compuesto (-)-9 a 20 mg/kg cada 4 días redujo la carga fúngica de riñón de ratón el 84 % en comparación con el control.

- 5 Los compuestos de la presente invención inhiben el crecimiento de *Septoria* y *Puccinia* para proteger plantas de la infección fúngica (*in vitro* e *in planta*). Por ejemplo, los Compuestos **2**, **3** y **21** presentan un intervalo de CIM = 0,25-1,0 ug/ml en un ensayo estándar de CIM de *Septoria tritici* (ATCC 26517, protocolo CLSI). Los compuestos de la presente invención, por ejemplo el Compuesto **2**, proporcionan protección del crecimiento fúngico cuando se aplican a 50 ppm *in planta* contra tanto patógenos de *Septoria* como de *Puccinia*.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), en la que:



R₁ es halógeno;

5 R₂ es halógeno;

cada R₃ es independientemente ciano, haloalquilo, alcoxi, halógeno, haloalcoxi, hidroxilo, amino, -NR₆R₉, -SR₁₀, -C(O)R₁₀, haloalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, -C(O)NR₆R₇, -CH(OH)-haloalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo, alcoxialquilo, isociano, cicloalquilaminocarbonilo, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, arilalquiltio opcionalmente sustituido, haloalquiltio, arilalquilsulfonilo opcionalmente sustituido, arilalquilsulfonilo opcionalmente sustituido, heteroarilalcoxi opcionalmente sustituido, arilalquiltiofenilalquilo opcionalmente sustituido, o haloalquiltiofenilalquilo;

n es 0, 1, 2 o 3;

R₄ es fenilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₈ independientes;

R₅ es H, alquilo, fosfato, fosfito, alcoxifosfato, o -C(O)alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 amino;

15 R₆ es independientemente H o alquilo;

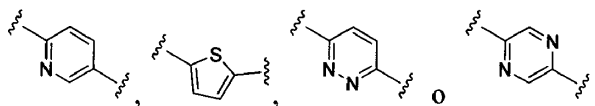
R₇ es independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido;

cada R₈ es independientemente ciano, haloalquilo, alcoxi, halógeno o haloalcoxi;

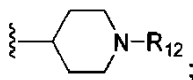
cada R₉ es independientemente H, alquilo, -C(O)alquilo, -C(O)H, -C(O)haloalquilo, arilalquilo opcionalmente sustituido, o haloalquilo opcionalmente sustituido;

20 cada R₁₀ es independientemente H, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o arilalquilo opcionalmente sustituido;

Ar₂ es



25 R₁₁ es fenilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, pirrolilo, furanilo, piridilo opcionalmente sustituido, indolilo opcionalmente sustituido, benzofuranilo opcionalmente sustituido, o



R₁₂ es R₄, -C(O)R₄, -C(O)R₇, -SO₂R₄;

MBG es tetrazolilo;

30 en el que "sustituido" en todas las apariciones se refiere a alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, haloalquilo, ciano, nitro, alcoxi, ariloxi, hidroxilo, hidroxialquilo, oxo (es decir, carbonilo), carboxilo, formilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxicarbonilo, alquilcarboniloxi, ariloxicarbonilo, heteroariloxi, heteroariloxicarbonilo, tio, mercapto, mercaptoalquilo, arilsulfonilo, amino, aminoalquilo, dialquilamino, alquilcarbonilamino, alquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, alquilamino, arilamino, diarilamino, alquilcarbonilo, o arilo sustituido con arilamino; arilalquilamino, aralquilaminocarbonilo, amido, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, imino, carboxamido, carbamido, carbamilo, tioureido, tiocianato, sulfoamido, sulfonilalquilo, sulfonilarilo, mercaptoalcoxi, N-hidroxiamidinilo, o N'-arilo, N"-hidroxiamidinilo;

35

"alquilo" en todas las apariciones se refiere a un grupo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificado que contiene 1 a 12 átomos de carbono;

5 "alqueno" en todas las apariciones se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturada que puede ser una cadena lineal o cadena ramificada, que contiene 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono;

"alquino" en todas las apariciones se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturada que puede ser una cadena lineal o cadena ramificada, que contiene 2 a 12 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono;

10 "arilo" en todas las apariciones se refiere a un sistema de anillos aromáticos de hidrocarburo monocíclico, bicíclico o tricíclico;

"alcoxi" en todas las apariciones se refiere a un sustituyente -O-alquilo;

"cicloalquilo" en todas las apariciones se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 7-14 miembros que tiene al menos un anillo saturado o que tiene al menos un anillo no aromático, en el que el anillo no aromático puede tener algún grado de insaturación;

15 "heteroarilo" en todas las apariciones se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos de anillo si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N o S, y siendo carbono los restantes átomos del anillo; y

20 "heterocicloalquilo" en todas las apariciones se refiere a un sistema de anillos no aromáticos monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 7-12 miembros o tricíclico de 10-14 miembros que comprende 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N, S, B, P o Si, en el que el sistema de anillos no aromáticos está completamente saturado.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₁ es flúor.

25 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₂ es flúor.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₁ y R₂ son flúor.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₄ es fenilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 halógenos independientes.

30 6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₄ es fenilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 flúor independientes.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₄ es 2,4-difluorofenilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₅ es H.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₅ es acilo sustituido con amino.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₅ es fosfato.

35 11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

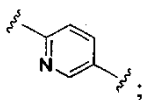
R₁ es flúor;

R₂ es flúor;

R₄ es 2,4-difluorofenilo;

R₅ es H;

40 Ar₂ es



y

MBG es 1-tetrazolilo.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que:

R_{11} es fenilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con R_3 independientes;

cada R_3 es independientemente ciano, haloalquilo, halógeno, haloalcoxi, arilalcoxi opcionalmente sustituido, haloalquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo opcionalmente sustituido; y

5 n es 1 o 2.

13. El compuesto de la reivindicación 11, en el que:

R_{11} es fenilo o tienilo, cada uno opcionalmente sustituido con R_3 independientes;

cada R_3 es independientemente ciano, haloalquilo, halógeno, haloalcoxi, arilalcoxi opcionalmente sustituido, haloalquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo opcionalmente sustituido; y

10 n es 1.

14. El compuesto de la reivindicación 11, en el que:

R_{11} es fenilo opcionalmente sustituido con R_3 independientes;

cada R_3 es independientemente ciano, haloalquilo, halógeno; y

n es 1 o 2.

15. El compuesto de la reivindicación 11, en el que:

R_{11} es tienilo opcionalmente sustituido con R_3 independientes;

cada R_3 es independientemente haloalquilaminocarbonilo, arilalquilaminocarbonilo opcionalmente sustituido; y

n es 1 o 2.

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

20 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(feniletinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (1);

1-(5-((4-Clorofenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (2);

2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-fluorofenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (3);

2-(2,4-Difluorofenil)-1-(5-((2,4-difluorofenil)etinil)piridin-2-il)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (4);

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

25 5-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)-N-(4-fluorobencil)tiofeno-2-carboxamida (6);

4-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo (7);

30 4-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoxi)metil)benzonitrilo (8);

2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)fenil)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol (9);

2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((1-metil-1H-pirrol-3-il)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (10);

2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-fluorofenil)etinil)tiofen-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (11);

35 2-(2,4-Difluorofenil)-1-(6-((3,4-difluorofenil)etinil)piridazin-3-il)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (12);

2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)tiofen-2-il)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol (14);

2-(2,4-difluorofenil)-1-(5-((3,4-difluorofenil)etinil)pirazin-2-il)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (15);

40 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)furan-2-il)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol (16);

- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((1-(4-fluorofenil)piperidin-4-il)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**19**);
- 1-(5-((3-clorofenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**21**);
- 5 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**22**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((2-fluorofenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**24**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((3-fluorofenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**25**);
- 1-(5-((4-(difluorometil)fenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**26**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((2-fluoro-4-metilfenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**27**);
- 10 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((3-fluoropiridin-2-il)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**28**);
- 1-(5-((5-clorotiofen-2-il)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**29**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((5-(trifluorometil)tiofen-2-il)etnil)piridin-2-il)propan-2-ol (**30**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1-(5-((3,5-difluoropiridin-2-il)etnil)piridin-2-il)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**31**);
- 15 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((5-fluoropiridin-2-il)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**32**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((6-fluoropiridin-3-il)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**33**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(trifluorometoksi)fenil)etnil)piridin-2-il)propan-2-ol (**34**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((2-fluoro-4-metoxifenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**35**);
- 20 2-(2,4-difluorofenil)-1-(5-((2,6-difluorofenil)etnil)piridin-2-il)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**36**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1-(5-((3,4-difluorofenil)etnil)piridin-2-il)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**37**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((5-metiltiofen-2-il)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**38**);
- 1-(5-((4-(1,1-difluoroetil)fenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**39**);
- 25 1-(5-((4-(difluorometoksi)fenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**40**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(trifluorometiltio)fenil)etnil)piridin-2-il)propan-2-ol (**41**);
- 1-(5-((4-cloro-3-fluorofenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**42**);
- 30 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-fluorofenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**43**);
- 1,1-difluoro-2-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-1-(5-((4-fluorofenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**44**);
- 2-(2,5-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-fluorofenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**45**);
- 2-(3,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-fluorofenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**46**);
- 35 1-(4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenil)etanona (**47**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(6-((4-fluorofenil)etnil)piridazin-3-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**49**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-(hidroximetil)fenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**50**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-(metoximetil)fenil)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**51**);
- 1-(5-((5-bromotiofen-2-il)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**53**);
- 40 1-(5-((5-(difluorometil)tiofen-2-il)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**54**);

- 1-(5-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etiril)tiofen-2-il)-2,2,2-trifluoroetanona (**55**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirrol-3-il)etiril)piridin-2-il)propan-2-ol (**56**);
- 5 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-(tiofen-2-iletiril)piridin-2-il)propan-2-ol (**58**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((2-fluoro-4-(metilamino)fenil)etiril)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**59**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-(metilamino)fenil)etiril)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**60**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1-(5-((3,4-difluorofenil)etiril)tiofen-2-il)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**61**);
- 10 2-(2,4-difluorofenil)-1-(5-((4-(dimetilamino)fenil)etiril)piridin-2-il)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**62**);
- 1-(5-(1H-pirrol-3-il)etiril)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**63**);
- 1-(5-((4-(difluorometil)-3-fluorofenil)etiril)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**64**);
- 15 1-(5-((1-(difluorometil)-1H-pirrol-3-il)etiril)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**66**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1-(5-((2,5-difluorofenil)etiril)piridin-2-il)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**67**);
- N-(4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etiril)fenil)formamida (**68**);
- 4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etiril)benzonnitrilo (**69**);
- 20 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-isocianofenil)etiril)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**70**);
- 3-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etiril)benzonnitrilo (**71**);
- 1-(5-((5-bromofuran-2-il)etiril)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**72**);
- 4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etiril)-3-fluorobenzonnitrilo (**73**);
- 25 4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etiril)-2-fluorobenzonnitrilo (**74**);
- 3-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etiril)-4-fluorobenzonnitrilo (**75**);
- 30 1-(5-((5-(difluorometil)furan-2-il)etiril)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**76**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((5-(2,2,2-trifluoroetil)tiofen-2-il)etiril)piridin-2-il)propan-2-ol (**77**);
- 1-(5-((4-aminofenil)etiril)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**78**);
- 35 N-(4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etiril)fenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (**79**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(2,2,2-trifluoroetilamino)fenil)etiril)piridin-2-il)propan-2-ol (**80**);
- 4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etiril)fenol (**81**);
- 4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etiril)benzamida (**82**);
- 40 1-(5-((4-amino-2-fluorofenil)etiril)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**83**);
- N-(4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etiril)fenil)acetamida (**84**);
- 1-(5-((1H-indol-5-il)etiril)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**87**);

- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-(4-fluorobencilamino)fenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**88**);
- 1-(5-(benzofuran-5-iletinil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**89**);
- 5 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol (**90**);
- 4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamide (**91**);
- (4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona (**92**);
- 10 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-(4-fluorobenciloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**93**);
- 5-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)tiofeno-2-carboxamide (**94**);
- 15 (4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)piperidin-1-il)(4-fluorofenil)metanona (**95**);
- 1-(4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)piperidin-1-il)-2,2,2-trifluoroetanona (**96**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((3-(2,2,2-trifluoroetoksi)fenil)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol (**97**);
- 20 3-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamide (**98**);
- 1,1-difluoro-2-(4-fluorofenil)-1-(5-((4-fluorofenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**99**);
- 3-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)benzonitrilo (**100**);
- 25 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(4-(trifluorometoksi)benciloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol (**101**);
- 4-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)-3-fluorobenzonitrilo (**102**);
- 30 3-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)-4-fluorobenzonitrilo (**103**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(3-(trifluorometoksi)benciloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol (**104**);
- 1-(5-((4-(2,4-difluorobenciloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**105**);
- 35 1-(5-((4-(3,4-difluorobenciloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**106**);
- 1-(5-((4-(4-clorobenciloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**107**);
- 40 1-(5-((4-(4-cloro-2-fluorobenciloksi)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**108**);
- 4-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)-N-metilbenzamide (**109**);
- 6-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoksi)metil)nicotinonitrilo (**110**);
- 45 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(tiazol-2-ilmetoksi)fenil)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol (**111**);

- 5-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenoxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo (**112**);
- 1-(5-((4-(2,3-difluorobenciloxi)fenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**113**);
- 5 5-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)-N-(3-fluorobencil)tiofeno-2-carboxamida (**119**);
- N-(3-cianobencil)-5-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)tiofeno-2-carboxamida (**120**);
- 10 N-(4-cianobencil)-5-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)tiofeno-2-carboxamida (**121**);
- 5-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)-N-(4-(trifluorometil)bencil)tiofeno-2-carboxamida (**122**);
- (5-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)tiofen-2-il)(morfolino)metanona (**123**);
- 15 (5-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)tiofen-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona (**124**);
- 5-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)-N-(4-(metilsulfonil)bencil)tiofeno-2-carboxamida (**125**);
- 20 3-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenoxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo (**126**);
- 3-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenoxi)metil)-5-fluorobenzonitrilo (**127**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(piperidin-4-iletinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**128**);
- 25 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((1-(4-fluorofenilsulfonil)piperidin-4-il)etnil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**129**);
- 1-(4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenil)-2,2,3,3,3-pentafluoropropan-1-ol (**130**);
- 4-((4-((6-(2-(2,5-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenoxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo (**131**);
- 30 4-((4-((6-(2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenoxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo (**132**);
- 4-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)feniltio)metil)-2-fluorobenzonitrilo (**133**);
- 35 4-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenilsulfonil)metil)-2-fluorobenzonitrilo (**134**);
- 4-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenilsulfonil)metil)-2-fluorobenzonitrilo (**135**);
- 4-((4-((6-(2-(2,5-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenoxi)metil)benzonitrilo (**136**);
- 40 4-((4-((6-(2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenoxi)metil)benzonitrilo (**137**);
- 4-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)feniltio)metil)benzonitrilo (**138**);
- 45 5-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenoxi)metil)picolinonitrilo (**139**);
- dihidrógeno fosfato de 1-(5-((4-(4-cianobenciloxi)fenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ilo (**140**);

- 5-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(2H-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)etinil)-N-(4-fluorobencil)tiofeno-2-carboxamida (**141**);
- 4-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(2H-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoxi)metil)benzonitrilo (**142**);
- 5 4-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(2H-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)etinil)fenoxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo (**143**);
- Clorhidrato de 2-aminoacetato de 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-fluorofenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ilo (**144**);
- 10 Diclorhidrato de 2,6-diaminohexanoato de (2S)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-fluorofenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ilo (**145**);
- 1-(5-((4-(4-cloro-3-fluorobenciloxi)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**146**);
- 1-(5-((4-(bifenil-4-ilmetoxi)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**147**);
- 15 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-(4-metilbenciloxi)fenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**148**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1-(5-((4-(4-etilbenciloxi)fenil)etinil)piridin-2-il)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**149**);
- 20 1-(5-((4-(4-(difluorometil)benciloxi)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**150**);
- (+)-1-(5-((4-(4-(difluorometil)benciloxi)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**(+)-150**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(4-(trifluorometil)benciloxi)fenil)etinil)piridin-2-il)propan-2-ol (**151**);
- 25 4-(4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)benciloxi)-3-fluorobenzonitrilo (**152**);
- 5-(4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)benciloxi)-2-fluorobenzonitrilo (**153**);
- 30 1-(5-((4-(4-(1H-pirazol-1-il)benciloxi)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**154**);
- 4-(4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)benciloxi)benzonitrilo (**155**);
- 1-(5-((4-((4-clorofenoxi)metil)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**156**);
- 35 1-(5-((4-((bifenil-4-ilo)metil)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**157**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-(4-(oxazol-2-il)benciloxi)fenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**158**);
- 40 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-((4-fluorofenoxi)metil)fenil)etinil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**159**);
- 1-(5-((4-((3,4-difluorofenoxi)metil)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**160**);
- 1-(5-((4-((4-(difluorometil)fenoxi)metil)fenil)etinil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**161**);
- 45 4-(4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etinil)benciltio)benzonitrilo (**162**);

5-((4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenoxi)metil)tiofeno-2-carbonitrilo (**163**);

4-(4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)enciloxi)-2-fluorobenzonitrilo (**164**);

5 1-(5-((4-((4-cloro-3-fluorofenoxi)metil)fenil)etnil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**165**);

4-((3-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)etnil)fenoxi)metil)benzonitrilo (**166**).

10 17. Una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o susceptible a una infección fúngica sistémica u onicomicosis, en el que el sujeto ha sido identificado como en necesidad de tratamiento para una infección fúngica sistémica u onicomicosis, de forma que dicho sujeto se trata para dicha infección fúngica sistémica u onicomicosis.

18. Un método de tratamiento o prevención del crecimiento fúngico en o sobre una planta que comprende poner en contacto un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 con la planta o semillas.

15 19. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo agrícolamente aceptable, que comprende además un fungicida seleccionado de epoxiconazol, tebuconazol, fluquinconazol, flutriafol, metconazol, miclobutanilo, ciproconazol, protioconazol, propiconazol, trifloxistrobina, piraclostrobina, orisastrobina, fluoxastrobina y azoxistrobina.

20 20. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 21. La composición de la reivindicación 20 que comprende además un agente terapéutico adicional seleccionado del grupo que comprende un agente antineoplásico, agente antifúngico, agente cardiovascular, agente antiinflamatorio, agente quimioterapéutico, un agente antiangiogénesis, agente citotóxico, un agente antiproliferación, agente para enfermedad metabólica, agente para enfermedad oftalmológica, agente para enfermedad del sistema nervioso central (SNC), agente para enfermedad urológica y agente para enfermedad gastrointestinal.

22. Una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece o susceptible a un trastorno o enfermedad, en el que el sujeto ha sido identificado como en necesidad de tratamiento para el trastorno o enfermedad;

30 en el que el trastorno o enfermedad está asociado con uno o más de los siguientes hongos patógenos: *Absidia corymbifera*, *Ajellomyces dermatitidis*, *Arthroderma benhamiae*, *Arthroderma fulvum*, *Arthroderma gypseum*, *Arthroderma incurvatum*, *Arthroderma otae*, *Arthroderma vanbreuseghemii*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida pelliculosa*, *Cladophialophora carrionii*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Cunninghamella sp.*, *Epidermophyton floccosum*, *Exophiala dermatitidis*, *Filobasidiella neoformans*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Fusarium solani*, *Geotrichum candidum*, *Histoplasma capsulatum*, *Hortaea werneckii*, *Issatchenkia orientalis*, *Madurella grisea*, *Malassezia fur fur*, *Malassezia globosa*, *Malassezia obtusa*, *Malassezia pachydermatis*, *Malassezia restricta*, *Malassezia slooffiae*, *Malassezia sympodialis*, *Microsporum canis*, *Microsporum fulvum*, *Microsporum gypseum*, *Mucor circinelloides*, *Nectria haematococca*, *Paecilomyces variotii*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffeii*, *Pichia anomala*, *Pichia guilliermondii*, *Pneumocystis carinii*, *Pseudallescheria boydii*, *Rhizopus oryzae*, *Rhodotorula rubra*, *Scedosporium apiospermum*, *Schizophyllum commune*, *Sporothrix schenckii*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichosporon asahii*, *Trichosporon cutaneum*, *Trichosporon inkin*, *Trichosporon mucoides*; preferentemente, en el que el sujeto es un animal distinto de un ser humano.

45 23. Compuesto para su uso según la reivindicación 22, en el que el trastorno o enfermedad es aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, cromomicosis, coccidioidomicosis, criptococosis, dermatofitosis, histoplasmosis, queratomycosis, lobomicosis, infección por *Malassezia*, mucormycosis, paracoccidioidomicosis, infección por *Penicillium marneffeii*, feohifomicosis, *Pneumocystis pneumonia* o rinosporidiosis

50 24. Compuesto para su uso según la reivindicación 22, en el que el trastorno o enfermedad es enfermedad de Chagas (género *Trypanosoma*), tripanosomiasis africana (género *Trypanosoma*), leishmaniasis (género *Leishmania*), tuberculosis (género *Mycobacterium*), lepra (género *Mycobacterium*), malaria (género *Plasmodium*) o tiña (de la cabeza, corporal, del pie, tonsurante, versicolor).