

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 250**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2012 PCT/US2012/043140**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2012 WO12177635**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2012 E 12803318 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018 EP 2721023**

54 Título: **Compuestos inhibidores de metaloenzimas**

30 Prioridad:

19.06.2011 US 201161498570 P

16.03.2012 US 201261611897 P

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

14.02.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HOEKSTRA, WILLIAM J.;
YATES, CHRISTOPHER M.;
SCHOTZINGER, ROBERT J.;
LOSO, MICHAEL;
BUCHAN, ZACHARY A. y
SULLENBERGER, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 700 250 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

Los organismos vivos han desarrollado procesos estrechamente regulados que importan metales específicamente, los transportan a sitios de almacenamiento intracelulares y finalmente 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 las metaloenzimas. Las metaloenzimas son enzimas que incorporan iones metálicos en el sitio activo de la enzima y utilizan el metal como una parte del proceso catalítico. Más de un tercio de todas las enzimas caracterizadas son metaloenzimas.

La función de las metaloenzimas depende mucho de la presencia del ion metálico en el sitio activo de la enzima. Se sabe bien que los agentes que se unen a e inactivan el ion metálico del sitio activo disminuyen drásticamente la actividad de la enzima. La naturaleza emplea esta misma estrategia para disminuir la actividad de ciertas metaloenzimas durante períodos en los que la actividad enzimática no es deseable. Por ejemplo, la proteína TIMP (inhibidor tisular de metaloproteasas) se une al ion cinc en el sitio activo de diversas enzimas metaloproteasa de matriz y de ese modo detiene la actividad enzimática. La industria farmacéutica ha usado la misma estrategia en el diseño de agentes terapéuticos. Por ejemplo, los agentes antifúngicos azólicos 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 buscada como objetivo lanosterol desmetilasa y de ese modo inactiva la enzima. Ejemplos adicionales de derivados de triazol que exhiben actividad antifúngica se divulgan en los documentos WO 93/07139 A1 y US 5.364.938 A. Otro ejemplo incluye el grupo ácido hidroxámico que se une a cinc, que se ha incorporado a la mayoría de los inhibidores de metaloproteinasas de matriz e histona desacetilasas publicados. Otro ejemplo es el grupo ácido carboxílico que se une a cinc, que se ha incorporado en la mayoría de los inhibidores de enzima conversiva de angiotensina publicados. Otros ejemplos de compuestos que tienen actividad moduladora de metaloenzimas se divulgan en el documento WO 2011/133875 A2 y contienen grupos tetrazolilo, triazolilo o pirazolilo opcionalmente sustituidos como grupos que se unen a metales (MBG).

En el diseño de inhibidores de metaloenzimas clínicamente seguros y eficaces, el uso del grupo que se une a metal más apropiado para el objetivo y la indicación clínica particulares es crítico. Si se utiliza un grupo que se une a metal con unión débil, la potencia puede ser insuficiente. Por otra parte, si se utiliza un grupo que se une a metal con unión muy fuerte, la selectividad para la enzima buscada como objetivo frente a metaloenzimas relacionadas puede ser insuficiente. La falta de selectividad óptima puede ser una causa de toxicidad clínica debida a la inhibición involuntaria de estas metaloenzimas equivocadas. Un ejemplo de esta toxicidad clínica es la inhibición involuntaria de enzimas metabolizadoras de fármacos humanas tales como citocromo P450 2C9 (CYP2C9), CYP2C19 y CYP3A4 por los agentes antifúngicos azólicos disponibles actualmente tales como fluconazol y voriconazol. Se cree que esta inhibición equivocada está provocada principalmente por la unión indiscriminada del 1-(1,2,4-triazol) actualmente utilizado a hierro en el sitio activo de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Otro ejemplo de esto es el dolor articular que se ha observado en muchos estudios clínicos de inhibidores de metaloproteinasas de matriz. Se considera que esta toxicidad está relacionada con la inhibición de metaloenzimas equivocadas debido a la unión indiscriminada del grupo ácido hidroxámico a cinc en los sitios activos equivocados.

Por lo tanto, la búsqueda de grupos que se unen a metales que puedan alcanzar un mejor equilibrio de potencia y selectividad sigue siendo un objetivo importante y sería significativa en la consecución de agentes y métodos terapéuticos para dirigirse a necesidades no cumplidas en el tratamiento y la prevención en enfermedades, trastornos y síntomas de los mismos.

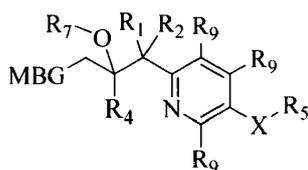
Los fungicidas son compuestos, de origen natural o sintético, que actúan para proteger y curar a las plantas contra el daño provocado por hongos pertinentes. Generalmente, no es útil un solo fungicida en todas las situaciones. Por consiguiente, hay investigación en marcha para producir fungicidas que puedan tener mejor comportamiento, sean más fáciles de usar y cuesten menos.

La presente divulgación se refiere a compuestos de Fórmula I, mostrada posteriormente, y sus derivados y su uso como fungicidas. Los compuestos de la presente divulgación pueden ofrecer protección contra ascomicetos, basidiomicetos, deuteromicetos y oomicetos.

Breve resumen de la invención

La invención se dirige a compuestos de Fórmula I para el uso en la modulación de la actividad de metaloenzimas, y para el uso en el tratamiento de enfermedades, trastornos o síntomas de los mismos.

Un aspecto es un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo, en donde:



Fórmula I

MBG es tetrazolilo;

R₁ es halo;

5 R₂ es halo;

R₃ es independientemente H, alquilo, nitro, ciano, haloalquilo, alcoxi, halo, haloalcoxi, alqueno, haloalqueno, cicloalquilo, halocicloalquilo, alquino, haloalquino, tioalquilo, SF₃, SF₆, SCN, SO₂R₆, -C(O)-alquilo, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo, C(O)H, CH=N-O-alquilo, -CH=N-O-arilalquilo;

R₄ es arilo, heteroarilo o cicloalquilo opcionalmente sustituidos con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes;

10 R₅ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes;;

R₆ es alquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

R₇ es H;

R₈ es independientemente alquilo o arilo;

15 R₉ es H; y

X es O o S;

20 en donde "sustituido" en referencia a R₆ se refiere a sustituyentes seleccionados de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, haloalquilo, ciano, nitro, alcoxi, ariloxi, hidroxilo, hidroxilalquilo, oxo, carboxilo, formilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, ariloxycarbonilo, heteroariloxi, heteroariloxycarbonilo, tio, mercapto, mercaptoalquilo, arilsulfonilo, amino, aminoalquilo, dialquilamino, alquilcarbonilamino, alquilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, alquilamino, arilamino, diarilamino, alquilcarbonilo, o arilamino-(arilo sustituido); arilalquilamino, aralquilaminocarbonilo, amido, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, imino, carbamido, carbamilo, tioureido, tiocianato, sulfoamido, sulfonilalquilo, sulfonilarilo, mercaptoalcoxi, N-
25 hidroxiamidinilo o N'-arilo, N"-hidroxiamidinilo.

Otros aspectos son un compuesto de la fórmula I de la presente, en la que:

MBG es tetrazolilo;

R₁ es fluoro;

R₂ es fluoro;

30 R₁ y R₂ son fluoro;

R₄ es fenilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes;

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

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

ES 2 700 250 T3

R₄ es 2,4-difluorofenilo;

R₅ es arilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes;

R₅ es arilalquilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes;

R₅ es heteroarilalquilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes

5 R₅ es heteroarilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes;

R₅ es piridilo, piridacnilo, pirimidinilo, triacnilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo o pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes;

R₉ es H;

MBG es 1H-tetrazol-1-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo;

10 MBG es 1H-tetrazol-1-ilo, o 2H-tetrazol-2-ilo;

en donde:

R₁ es fluoro;

R₂ es fluoro;

R₄ es 2,4-difluorofenilo; y

15 R₅ es arilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes;

en donde:

R₁ es fluoro;

R₂ es fluoro;

R₄ es 2,4-difluorofenilo; y

20 R₅ es heteroarilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes;

en donde:

R₁ es fluoro;

R₂ es fluoro;

R₄ es 2,4-difluorofenilo; y

25 R₅ es arilalquilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes;

en donde:

R₅ es bencilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes.

en donde:

R₅ es -CH₂-heteroarilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes.

en donde:

R₅ es -CH₂CF₂-arilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes.

en donde:

X es O;

5 R₁ es fluoro;

R₂ es fluoro; y

R₄ es 2,4-difluorofenilo;

en donde:

X es O;

10 R₁ es fluoro;

R₂ es fluoro; y

R₄ es 2,4-difluorofenilo; y

R₅ es heteroarilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes;

en donde:

15 X es O;

R₁ es fluoro;

R₂ es fluoro; y

R₄ es 2,4-difluorofenilo; y

20 R₅ es piridilo, piridacnilo, pirimidinilo, triacnilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, o pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes;

25 Los compuestos de la presente incluyen aquellos en los que el compuesto se identifica por alcanzar afinidad, al menos en parte, para una metaloenzima mediante la formación de uno o más de los siguientes tipos de interacciones químicas o enlaces con un metal: enlaces sigma, enlaces covalentes, enlaces coordinados-covalentes, enlaces iónicos, enlaces pi, enlaces delta o interacciones de retrounión. Los compuestos también pueden alcanzar afinidad a través de interacciones más débiles con el metal tales como interacciones de Van der Waals, interacciones catiónicas pi, interacciones aniónicas pi, interacciones dipolo-dipolo, interacciones ion-dipolo. En un aspecto, el compuesto se identifica por tener una interacción de unión con el metal a través del resto 1-tetrazolilo; en otro aspecto, el compuesto se identifica por tener una interacción de unión con el metal a través del N2 del resto 1-tetrazolilo; en otro aspecto, el compuesto se identifica por tener una interacción de unión con el metal a través del N3 del resto 1-tetrazolilo; en otro aspecto, el compuesto se identifica por tener una interacción de unión con el metal a través del N4 del resto 1-tetrazolilo. En un aspecto, el compuesto se identifica por tener una interacción de unión con el metal a través del resto 4-triazolilo; en otro aspecto, el compuesto se identifica por tener una interacción de unión con el metal a través del N1 del resto 4-triazolilo; en otro aspecto, el compuesto se identifica por tener una interacción de unión con el metal a través del N2 del resto 4-tetrazolilo.

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

40

ES 2 700 250 T3

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

- 1-(5-(4-Cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(1)**;
- 1-(5-(2,4-Difluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(2)**;
- 5 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(3-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(3)**;
- 1-(5-(4-Clorobenciloxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(4)**;
- 4-(6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-iloxi)benzocitrilo **(5)**;
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(6)**;
- 1-(5-(4-Clorofenoxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(7)**;
- 10 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-metoxipiridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(8)**;
- 4-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)benzocitrilo **(9)**;
- 4-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)-2-fluorobenzocitrilo **(10)**;
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-fenoxipiridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(11)**;
- 15 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)propan-2-ol **(12)**;
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(viniloxi)piridin-2-il)propan-2-ol **(14)**;
- 4-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)tio)metil)-3-fluorobenzocitrilo **(15)**;
- 20 4-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)tio)metil)-3-fluorobenzocitrilo **(16)**;
- 4-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)-2-fluorobenzocitrilo **(17)**;
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((2,2,2-trifluoroetil)tio)piridin-2-il)propan-2-ol **(18)**;
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(19)**;
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)oxi)piridin-2-il)propan-2-ol **(20)**;
- 25 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(trifluorometoxi)bencil)oxi)piridin-2-il)propan-2-ol **(21)**;
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(trifluorometil)bencil)oxi)piridin-2-il)propan-2-ol **(22)**;
- 1-(5-((2,3-Difluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(23)**;
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)oxi)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(24)**;
- 30 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil)oxi)piridin-2-il)propan-2-ol **(25)**;
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((3-(trifluorometil)bencil)oxi)piridin-2-il)propan-2-ol **(26)**;

ES 2 700 250 T3

- 1-(5-((4-Cloro-3-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (27);
- 1-(5-((3,4-Difluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (28);
- 2-((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)acetoneitrilo (29);
- 1-(5-(Benciloxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (30);
- 5 1-(5-(Benciloxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propan-2-ol (31);
- 1-(5-(But-2-in-1-iloxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (32);
- 1-(5-(But-2-in-1-iloxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propan-2-ol (33);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((3-metoxibencil)oxi)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (34);
- 1-(5-((3,5-Difluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (35);
- 10 1-(5-((3,5-Difluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propan-2-ol (36);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (37);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propan-2-ol (38);
- 1-(5-(Ciclopropilmetoxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (39);
- 1-(5-(Ciclopropilmetoxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propan-2-ol (40);
- 15 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-metoxibencil)oxi)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (41);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-isopropoxipiridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (42);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-isobutoxipiridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (43);
- 1-(5-((2,3-Difluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol (44);
- 1-(5-((2,3-Difluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol (45)
- 20 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (46);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)piridin-2-il)propan-2-ol (47);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(2*H*-tetrazol-2-il)-1-(5-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)piridin-2-il)propan-2-ol (48);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(tiofen-2-ilmetoxi)piridin-2-il)propan-2-ol (49);
- 6-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)nicotinonitrilo (50);
- 25 6-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)nicotinonitrilo (51);
- 3-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)benzonitrilo (52);
- 3-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)benzonitrilo (53);
- 2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-(5-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (54);

ES 2 700 250 T3

- 4-(((6-(2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)benzonnitrilo (**55**);
- 4-(((6-(2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)benzonnitrilo (**56**);
- 4-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)-3-fluorobenzonnitrilo (**57**);
- 5 4-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)-3-fluorobenzonnitrilo (**58**);
- 3-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)-4-fluorobenzonnitrilo (**59**);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1-(5-((3,5-difluoropiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**60**);
- 10 6-(((6-(2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)nicotinnitrilo (**61**);
- 6-(((6-(2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)nicotinnitrilo (**62**);
- 1-(5-(But-2-in-1-iloxi)piridin-2-il)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**63**);
- 1-(5-(But-2-in-1-iloxi)piridin-2-il)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propan-2-ol (**64**);
- 15 5-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonnitrilo (**65**);
- 5-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonnitrilo (**66**);
- 3-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonnitrilo (**67**);
- 20 3-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonnitrilo (**68**);
- 2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-isobutoxipiridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**69**);
- 2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-isobutoxipiridin-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propan-2-ol (**70**);
- 2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)propan-2-ol (**71**);
- 25 2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-3-(2*H*-tetrazol-2-il)-1-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)propan-2-ol (**72**);
- 5-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)tiofene-2-carbonitrilo (**73**);
- 5-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)tiofene-2-carbonitrilo (**74**);
- 30 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-il)propan-2-ol (**75**);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)propan-2-ol (**76**);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(3-fluorofenoxi)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**77**);
- 3-((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)benzonnitrilo (**78**);

ES 2 700 250 T3

- 4-((6-(2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo (**79**);
- 4-((6-(2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo (**80**);
- 4-((6-(2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)-2-fluorobenzonitrilo (**81**);
- 4-((6-(2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)oxi)-2-fluorobenzonitrilo (**82**);
- 5 4-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)benzonitrilo (**83**);
- 1-(5-(3-Clorofenoxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**84**);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(3-metoxifenoxi)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**85**);
- 1-(5-(3,4-Difluorofenoxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**86**);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(4-metoxifenoxi)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**87**);
- 10 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(2-fluorofenoxi)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**88**);
- 4-((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)-3-fluorobenzonitrilo (**89**);
- 4-((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)oxi)-3-fluorobenzonitrilo (**90**);
- 2-(((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)tio)acetato de metilo (**91**);
- 15 1-(5-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**92**);
- 6-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)nicotinonitrilo (**93**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piridin-2-il)propan-2-ol (**94**);
- 1-(5-((5-cloropiridin-2-il)oxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**95**);
- 4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)picolinonitrilo (**96**);
- 20 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(pirimidin-2-iloxi)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**97**);
- 1-(5-((5-cloropirimidin-2-il)oxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**98**);
- 1-(5-((5-bromopirimidin-2-il)oxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**99**);
- 5-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)pirimidine-2-carbonitrilo (**100**);
- 6-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)nicotinaldehído (**101**);
- 25 O-metiloxima de (E)-6-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)nicotinaldehído (**102**);
- O-benciloxima de (E)-6-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)nicotinaldehído (**103**);
- 30 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**104**);

- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)oxi)piridin-2-il)propan-2-ol (**105**);
- 1-(5-((5-bromopiridin-2-il)oxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**106**);
- 2-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)tiazol-5-carbonitrilo (**107**);
- 5 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(quinolin-2-iloxi)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**108**);
- 1-(5-((5-clorobenzo[d]tiazol-2-il)oxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**109**);
- 1-(5-((6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)oxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**110**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)piridin-2-il)propan-2-ol (**111**);
- 5-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)picolinonitrilo (**112**);
- 10 1-(5-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**113**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)propan-2-ol (**114**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)piridin-2-il)propan-2-ol (**115**);
- 15 1-(5-((6-cloropiridin-3-il)metoxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**116**);
- 1-(5-((2-cloropiridin-4-il)metoxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**117**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**118**);
- 1-(5-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**119**);
- 20 1-(5-(2-(4-(difluorometoxi)fenil)-2,2-difluoroetoxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**120**);
- 1-(5-(2-(4-clorofenil)-2,2-difluoroetoxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**121**);
- 4-(2-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)-1,1-difluoroetil)benzonitrilo (**122**);
- 25 1-(5-(2-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-fluoroetoxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**123**); o
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(2-fluoro-2-feniletoksi)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**124**).
- En otro aspecto, la invención proporciona una composición agrícola que comprende el compuesto de Fórmula I y un portador agrícola aceptable.
- 30 En otros aspectos, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas de la presente, en donde el compuesto inhibe (o se identifica que inhibe) lanosterol desmetilasa (CYP51).
- En otros aspectos, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas de la presente, en donde se identifica que el compuesto tiene un intervalo de actividad contra un organismo buscado como objetivo (p. ej., concentración inhibitoria mínima (MIC) de *C. albicans* < 0,25 microgramos por mililitro (µg/ml); concentración inhibitoria mínima (MIC) de *S. tritici* < 0,5 microgramos por mililitro (µg/ml); p. ej. concentración inhibitoria mínima (MIC) de *P. triticina* < 0,5 microgramos por mililitro (µg/ml).
- 35

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

5 Se describe un compuesto de Fórmula I para el uso en la modulación de la actividad de metaloenzimas en un sujeto, que comprende poner en contacto al sujeto con un compuesto de Fórmula I, en una cantidad y bajo condiciones suficientes para modular la actividad de metaloenzimas.

10 La invención se refiere a un compuesto de Fórmula I, o una composición farmacéutica del mismo, para el uso en el tratamiento de un sujeto que sufre o es sensible a un trastorno o una enfermedad relacionados con metaloenzimas, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una composición farmacéutica del mismo.

15 En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I para el uso en el tratamiento de un sujeto que sufre o es sensible a un trastorno o una enfermedad relacionados con metaloenzimas, en donde se ha identificado que el sujeto necesita tratamiento para un trastorno o una enfermedad relacionados con metaloenzimas, que comprende administrar a dicho sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una composición farmacéutica del mismo, de modo que dicho sujeto sea tratado de dicho trastorno.

20 La invención se refiere además a un compuesto de Fórmula I para el uso en el tratamiento de un sujeto que sufre o es sensible a un trastorno o una enfermedad relacionados con metaloenzimas, en donde se ha identificado que el sujeto necesita tratamiento para un trastorno o una enfermedad relacionados con metaloenzimas, que comprende administrar a dicho sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una composición farmacéutica del mismo, de modo que la actividad de metaloenzima en dicho sujeto se module (p. ej., se regule a la baja, se inhiba).

25 Se describe un compuesto de Fórmula I para el uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno, en donde la enfermedad o el trastorno está mediado por cualquiera de 4-hidroxifenil piruvato dioxigenasa, 5-lipoxigenasa, adenosina desaminasa, alcohol deshidrogenasa, aminopeptidasa N, enzima conversiva de angiotensina, aromatas (CYP19), calcineurina, carbamoil fosfato sintetasa, la familia de las anhidrasas carbónicas, catecol-O-metil transferasa, la familia de las ciclooxigenasas, dihidropirimidina deshidrogenasa-1, ADN polimerasa, farnesil difosfato sintasa, farnesil transferasa, fumarato reductasa, GABA aminotransferasa, HIF-prolil hidroxilasa, la familia de histona desacetilasas, integrasa de VIH, transcriptasa inversa de VIH-1, isoleucina ARNt ligasa, lanosterol desmetilasa (CYP51), la familia de metaloproteinasas de matriz, metionina aminopeptidasa, endopeptidasa neutra, la familia de óxido nítrico sintasas, fosfodiesterasa III, fosfodiesterasa IV, fosfodiesterasa V, piruvato ferredoxina oxidorreductasa, peptidasa renal, ribonucleósido difosfato reductasa, tromboxano sintasa (CYP5a), peroxidasa tiroidea, tirosinasa, ureasa o xantina oxidasa.

35 Se describe un compuesto de Fórmula I para el uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno, en donde la enfermedad o el trastorno están mediados por cualquiera de 1-desoxi-D-xilulosa-5-fosfato reductoisomerasa (DXR), 17-alfa hidroxilasa (CYP17), aldosterona sintasa (CYP11B2), aminopeptidasa P, factor letal del carbunco, arginasa, beta-lactamasa, citocromo P450 2A6, D-Ala D-Ala ligasa, dopamina beta-hidroxilasa, enzima conversiva de endotelina-1, glutamato carboxipeptidasa II, glutaminil ciclasa, glioxalasa, hemo oxigenasa, HPV/HSV E1 helicasa, indolamina 2,3-dioxigenasa, leucotrieno A4 hidrolasa, metionina aminopeptidasa 2, péptido desformilasa, fosfodiesterasa VII, relaxasa, ácido retinoico hidroxilasa (CYP26), enzima conversiva de TNF-alfa (TACE), UDP-(3-O-(R-3-hidroxiimidazolil))-N-acetilglucosamina desacetilasa (LpxC), proteína de adhesión vascular-1 (VAP-1) o vitamina D hidroxilasa (CYP24).

40 La invención se refiere a un compuesto de Fórmula I para el uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno, en donde la enfermedad o el trastorno es cáncer, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad infecciosa, una enfermedad metabólica, una enfermedad oftalmológica, una enfermedad del sistema nervioso central (SNC), una enfermedad neurológica o una enfermedad gastrointestinal.

45 La enfermedad o el trastorno es cáncer de próstata, cáncer de mama, una enteropatía inflamatoria y psoriasis. En una realización preferida, la enfermedad o el trastorno es una infección fúngica sistémica, una infección fúngica de la estructura cutánea, una infección fúngica mucosa u onicomicosis.

50 El compuesto de Fórmula I para el uso anterior incluye aquellos en los que se identifica que el sujeto tiene necesidad de un tratamiento indicado particular. La identificación de un sujeto que necesite este tratamiento puede quedar a juicio de un sujeto o un profesional sanitario y puede ser subjetiva (p. ej., opinión) u objetiva (p. ej., medible mediante una prueba o método diagnóstico).

60 Otro aspecto de la invención es una composición que comprende el compuesto de Fórmula I y un portador agrícolamente aceptable.

La invención se refiere además a un compuesto de Fórmula I para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno mediados por metaloenzimas en o sobre una planta que comprende poner en contacto un compuesto de la presente con la planta.

- 5 La invención se refiere además a un compuesto de Fórmula I para el uso en la inhibición de la actividad de metaloenzima en o sobre una planta que comprende poner en contacto un compuesto de la presente con la planta.

Descripción detallada

Definiciones

10 A fin de que la invención se pueda entender más fácilmente, en primer lugar se definen ciertos términos se definen en la presente por comodidad.

15 Según se usa en la presente, el término "tratar" un trastorno abarca prevenir, mejorar, mitigar y/o manejar el trastorno y/o las afecciones que pueden provocar el trastorno. Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a un método para aliviar o suprimir una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes. Según la presente invención "tratar" incluye prevenir, bloquear, inhibir, atenuar, proteger contra, modular, invertir los efectos de y reducir la presencia de, p. ej., los efectos perjudiciales de un trastorno.

20 Según se usa en la presente, "inhibir" abarca prevenir, reducir y detener el avance. Nótese que "inhibición de enzima" (p. ej., inhibición de metaloenzima) se distingue y describe posteriormente.

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

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

30 El término "administración" o "administrar" incluye vías para introducir el compuesto o los compuestos en un sujeto para realizar su función pretendida. Ejemplos de vías de administración que se pueden usar incluyen inyección (subcutánea, intravenosa, parenteralmente, intraperitonealmente, intratecal), tópica, oral, inhalación, rectal y transdérmica.

35 El término "cantidad eficaz" incluye una cantidad eficaz, en dosificaciones y durante períodos necesarios, para conseguir el resultado deseado. Una cantidad eficaz de compuesto puede variar según factores tales como el estado patológico, la edad y el peso del sujeto, y la capacidad del compuesto para provocar una respuesta deseada en el sujeto. Los regímenes de dosificación se pueden ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Una cantidad eficaz también es una en la que cualesquiera efectos tóxicos o perjudiciales (p. ej., efectos secundarios) del compuesto inhibidor son sobrepasados por los efectos terapéuticamente beneficiosos.

45 Las expresiones "administración sistémica", "administrado sistémicamente", "administración periférica" y "administrado periféricamente", según se usan en la presente, significan la administración de un compuesto o compuestos, un fármaco u otro material, de modo que entre en el sistema del paciente y, así, esté sometido al metabolismo y otros procesos similares.

50 El término "cantidad terapéuticamente o agrícolamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto que se administra suficiente para prevenir el desarrollo de o aliviar en algún grado uno o más de los síntomas de la afección o el trastorno que se trate.

55 Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto (es decir, una dosificación eficaz) puede variar de aproximadamente 0,005 microgramos por kilogramo ($\mu\text{g}/\text{kg}$) a aproximadamente 200 miligramos por kilogramo (mg/kg), preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg , más preferiblemente de aproximadamente 0,015 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. En otras realizaciones, la cantidad terapéuticamente eficaz puede variar de aproximadamente 1,0 picomolar (pM) a aproximadamente 10 μM . El experto apreciará que ciertos factores pueden influir en la dosificación requerida para tratar eficazmente a un sujeto, incluyendo, pero no limitados a, la gravedad de la enfermedad o el trastorno, los tratamientos previos, la salud general y/o la edad del sujeto y otras enfermedades presentes. Por otra parte, el tratamiento de un sujeto con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto puede incluir un solo tratamiento o, preferiblemente, puede incluir una serie de tratamientos. En un ejemplo, un sujeto se trata con un compuesto en el intervalo de entre aproximadamente 0,005 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal, una vez al día durante entre

aproximadamente 1 y 10 semanas, preferiblemente entre aproximadamente 2 y 8 semanas, más preferiblemente entre aproximadamente 3 y 7 semanas, y aún más preferiblemente durante aproximadamente 4, 5 o 6 semanas. En otro ejemplo, un sujeto puede ser tratado diariamente durante varias semanas en el marco de una afección o dolencia crónica. También se apreciará que la dosificación eficaz de un compuesto usado para el tratamiento se puede incrementar o disminuir en el transcurso de un tratamiento particular.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de ausencia de superponibilidad de la pareja de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles con su pareja de imagen especular.

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

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

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

El término "profármaco" incluye compuestos con restos que se pueden metabolizar *in vivo*. Generalmente, los profármacos son metabolizados *in vivo* por esterasas o por otros mecanismos para activar fármacos. Ejemplos de profármacos y sus usos son muy conocidos en la especialidad (Véase, p. ej., Berge y cols. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19). Los profármacos se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos, o al hacer reaccionar separadamente el compuesto purificado en su forma de ácido libre o hidroxilo con un agente esterificante adecuado. Los grupos hidroxilo se pueden convertir en ésteres a través de tratamiento con un ácido carboxílico. Ejemplos de restos de profármaco incluyen restos éster alquílico inferior sustituido o no sustituido ramificado o no ramificado (p. ej., ésteres de ácido propiónico), ésteres alquenílicos inferiores, ésteres di-(alquil inferior)-amino-(alquílicos inferiores) (p. ej., éster dimetilaminoetílico), ésteres acilamino-(alquílicos inferiores) (p. ej., éster acetiloximetílico), ésteres aciloxi-(alquílicos inferiores) (p. ej., éster pivaloiloximetílico), ésteres arílicos (éster fenílico), ésteres aril-(alquílicos inferiores) (p. ej., éster bencílico), ésteres arílicos y aril(alquílicos inferiores) sustituidos (p. ej., con sustituyentes metilo, halo o metoxi), amidas, (alquil inferior)-amidadas, di-(alquil inferior)-amidadas e hidroxiamidas. Restos de profármaco preferidos son ésteres de ácido propiónico y ésteres acílicos. También se incluyen profármacos que se convierten en formas activas a través de otros mecanismos *in vivo*. En aspectos, los compuestos de la invención son profármacos de Fórmula I.

El término "sujeto" se refiere a animales tales como mamíferos, incluyendo, pero no limitados a, primates (p. ej., 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", "uno(a)" y "el(la)" se refieren a "uno o más" cuando se usan en esta solicitud, incluyendo las reivindicaciones. Así, por ejemplo, la referencia a "una muestra" incluye una pluralidad de muestras, a menos que el contexto sea claramente contrario (p. ej., una pluralidad de muestras), etc.

A lo largo de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones, las palabras "comprenden" "comprende" y "que comprende(n)" se usan en un sentido no exclusivo, excepto cuando el contexto requiera otra cosa.

Según se usa en la presente, se entiende que el término "aproximadamente," cuando se refiere a un valor, abarca 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 $\pm 0,1\%$ desde la cantidad especificada, cuando estas variaciones sean apropiadas para realizar los métodos divulgados o emplear las composiciones divulgadas.

Se entiende que el uso de la palabra "inhibidor" en la presente significa una molécula que exhibe actividad para inhibir una metaloenzima. Por "inhibir" se entiende en la presente disminuir la actividad de una metaloenzima, en comparación con la actividad de una metaloenzima en ausencia del inhibidor. En algunas realizaciones, el término "inhibir" significa una disminución en la actividad de metaloenzima de al menos aproximadamente 5%, al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70%, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90% o al menos aproximadamente 95%. En otras realizaciones, inhibir significa una disminución en la actividad de metaloenzima de aproximadamente 5% a aproximadamente 25%, de aproximadamente 25% a aproximadamente 50%, de aproximadamente 50% a aproximadamente 75% o de aproximadamente 75% a 100%. En algunas realizaciones, inhibir significa una disminución en la actividad de metaloenzima de aproximadamente 95% a 100%, p. ej., una disminución en la actividad de 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o 100%. Estas disminuciones se pueden medir usando una variedad de técnicas que serían reconocibles para un experto en la especialidad. Se describen posteriormente ensayos particulares para medir la actividad individual.

5 Por otra parte, 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, diastereoisómero, racemato, epímero y enantiómero, se usarán en su contexto normal para describir la estereoquímica de las preparaciones.

10 Según se usa a lo largo de esta memoria descriptiva, el término 'R' se refiere al grupo que consiste en alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈ o alquino C₂₋₈, a menos que se indique otra cosa.

15 Según se usa en la presente, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificado que contiene de 1 a 12 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" se refiere a una cadena alquílica C₁-C₆. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *tert*-butilo y *n*-pentilo. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

20 El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con uno o más sustituyentes halo. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, bromometilo, clorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

El término "alqueno" se refiere a una cadena hidrocarbonada insaturada que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada, que contiene de 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.

25 El término "alquino" se refiere a una cadena hidrocarbonada insaturada que puede ser una cadena lineal o una cadena ramificada, que contiene de 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.

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

El término "alcoxi" se refiere a un sustituyente -OR.

35 Según se usa en la presente, el término "halógeno", "hal" o "halo" significa -F, -Cl, -Br o -I.

El término "haloalcoxi" se refiere a un sustituyente -OR donde R está totalmente o parcialmente sustituido con Cl, F, I o Br o cualquier combinación de los mismos. Ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi.

40 El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema anular hidrocarbonado 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 donde 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 por un sustituyente. Ejemplos representativos de grupo cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, cicloheptilo, cicloocteno, ciclooctadieno, ciclohexeno, ciclohexadieno y similares.

45 El término "arilo" se refiere a un sistema anular hidrocarbonado aromático 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 por un sustituyente. Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antraceno, fluoreno, indenilo, azuleno y similares.

50 El término "heteroarilo" se refiere a un sistema anular aromático monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 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 (con átomos de hidrógeno apropiados a menos que se indique otra cosa). 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, piridacilo, pirimidinilo, piracilo, triacilo, isoquinolinilo, indazolilo y similares.

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

65

5 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema anular no aromático monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 7-12 miembros o tricíclico de 10-14 miembros que comprende 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos seleccionados de O, N, S, B, P o Si, en donde el sistema anular no aromático está completamente saturado. Los grupos heterocicloalquilo pueden estar
 10 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, piperacinilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,3-dioxolano, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tiirenilo y similares.

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

Ácido y bases útiles en los métodos de la presente son conocidos en la especialidad. Los catalizadores ácidos son cualquier producto químico ácido, que puede ser de naturaleza inorgánica (p. ej., ácidos clorhídrico, sulfúrico, nítrico, tricloruro de aluminio) u orgánica (p. ej., ácido canforsulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido acético, triflato de
 20 iterbio). Los ácidos son útiles en cualesquiera cantidades bien catalíticas o bien estequiométricas para facilitar reacciones químicas. Las bases son cualquier producto químico básico, que puede ser de naturaleza inorgánica (p. ej., bicarbonato sódico, hidróxido potásico) u orgánica (p. ej., trietilamina, piridina). Las bases son útiles en cualesquiera cantidades bien catalíticas o bien estequiométricas para facilitar reacciones químicas.

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

35 En ciertas realizaciones, los sustituyentes en cualquier grupo (tal como, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo) pueden estar en cualquier átomo de ese grupo, en donde 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
 40 más sustituyentes (que pueden ser iguales o diferentes), reemplazando cada uno a un átomo de hidrógeno. Ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, alquilo, 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 arilamino-(arilo sustituido); arilalquilamino, aralquilaminocarbonilo, amido, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, imino, carbamido, carbamilo, tioureido, tiocianato, sulfoamido, sulfonilalquilo, sulfonilarilo, mercaptoalcoxi, *N*-hidroxiamidinilo o *N'*-arilo, *N''*-hidroxiamidinilo.

50 Los compuestos de la invención se pueden elaborar por medios conocidos en la especialidad de la síntesis orgánica. Se conocen en la especialidad métodos para optimizar las condiciones de reacción, si es necesario minimizando los subproductos competitivos. La optimización y el aumento a escala de la reacción pueden utilizar ventajosamente un equipo de síntesis en paralelo de alta velocidad y microrreactores controlados por ordenador (p. ej. Design and
 55 Optimization in Organic Synthesis, 2ª Edición, Carlson R, Ed, 2005; Elsevier Science Ltd.; Jähnisch, K y cols., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2004, 43, 406; y las referencias de allí). Esquemas de reacción y protocolos adicionales pueden ser determinados por el experto mediante el uso de un software de base de datos consultable por estructura, por ejemplo, SciFinder® (división Chemical Abstracts Service (CAS®) de the American Chemical Society) y CrossFire Beilstein® (Elsevier MDL), o mediante la búsqueda de una palabra clave apropiada usando un motor de búsqueda de Internet tal como Google® o bases de datos de palabras clave tales como la base de datos de textos de the US Patent and Trademark Office.

65 Los compuestos de la presente también pueden contener conexiones (p. ej., enlaces carbono-carbono) en las que la rotación del enlace está restringida alrededor de esa conexión particular, p. ej. una restricción resultante de la presencia de un anillo o un doble enlace. Por consiguiente, todos los isómeros *cis/trans* y *E/Z* se incluyen expresamente en la presente invención. Los presentes compuestos también se pueden representar en múltiples

formas tautómeras; en estos casos, la invención incluye expresamente todas las formas tautómeras de los compuestos descritos en la presente, aunque solo pueda estar representada una única forma tautómera. Todas estas formas isómeras de estos compuestos de la presente se incluyen expresamente en la presente invención. Todas las formas cristalinas y los polimorfos de los compuestos descritos en la presente se incluyen expresamente en la presente invención. También se incorporan extractos y fracciones que comprenden compuestos de la invención. El término "isómeros" está destinado a incluir diastereoisómeros, enantiómeros, regioisómeros, isómeros estructurales, isómeros rotacionales, tautómeros y similares. Para compuestos que contienen uno o más centros estereogénicos, p. ej., compuestos quirales, los métodos de la invención se pueden llevar a cabo con un compuesto enantiómeramente enriquecido, un racemato o una mezcla de diastereoisómeros.

Los compuestos enantiómeramente enriquecidos preferidos tienen un exceso enantiómero de 50% o más, más preferiblemente el compuesto tiene un exceso enantiómero de 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 98% o 99% o más. En realizaciones preferidas, se administra a células o a un sujeto un solo enantiómero o diastereoisómero de un compuesto quiral de la invención.

La invención se refiere además a un método para sintetizar un compuesto de Fórmula I como el descrito en la presente. Otra realización es un método para elaborar un compuesto de Fórmula I usando una cualquiera o combinaciones de, las reacciones esbozadas en la presente. El método puede incluir el uso de uno o más productos intermedios o reactivos químicos esbozados en la presente.

Métodos de tratamiento

La invención también se refiere a un compuesto de Fórmula I para el uso en la modulación de la actividad de metaloenzimas de una célula en un sujeto, que comprende poner en contacto al sujeto con un compuesto de Fórmula I, en una cantidad y bajo condiciones suficientes para modular la actividad de metaloenzimas.

En una realización, la modulación es inhibición.

La invención se refiere a un compuesto de Fórmula I para el uso en el tratamiento de un sujeto que sufre o es sensible a un trastorno o una enfermedad relacionados con metaloenzimas, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una composición farmacéutica o agrícola del mismo.

La invención se refiere a un compuesto de Fórmula I para el uso en el tratamiento de un sujeto que sufre o es sensible a un trastorno o una enfermedad relacionados con metaloenzimas, en donde se ha identificado que el sujeto tiene necesidad de tratamiento de un trastorno o una enfermedad relacionados con metaloenzimas, que comprende administrar a dicho sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una composición farmacéutica o agrícola del mismo, de modo que dicho sujeto sea tratado de dicho trastorno.

En ciertas realizaciones, la invención se refiere a un compuesto de Fórmula I para el uso en el tratamiento de una enfermedad, un trastorno o un síntoma de los mismos, en donde el trastorno es cáncer, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad infecciosa. En otras realizaciones, la enfermedad, el trastorno o el síntoma de los mismos es una enfermedad metabólica, una enfermedad oftalmológica, una enfermedad del sistema nervioso central (SNC), una enfermedad urológica o una enfermedad gastrointestinal. En ciertas realizaciones, la enfermedad puede ser cáncer de próstata, cáncer de mama, enteropatía inflamatoria, psoriasis, una infección fúngica sistémica, una infección fúngica de la estructura cutánea, una infección fúngica mucosa y onicomycosis.

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

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto para el uso que se describió anteriormente, en donde la cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I es como se describió anteriormente.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto para el uso que se describió anteriormente, en donde el compuesto de Fórmula I se administra intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente, intracerebroventricularmente, oralmente o tópicamente.

En otras realizaciones, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I para el uso que se describió anteriormente, en donde el compuesto de Fórmula I se administra solo o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos. En una realización más, el agente terapéutico adicional es un agente anticanceroso, un agente antifúngico, un agente cardiovascular, un agente antiinflamatorio, un agente quimioterapéutico, un agente antiangiogénico, un agente citotóxico, un agente antiproliferativo, un agente para enfermedades metabólicas, un agente para enfermedades oftalmológicas, un agente para enfermedades del sistema nervioso central (SNC), un agente para enfermedades urológicas o un agente para enfermedades gastrointestinales.

Otro objetivo de la presente invención es el uso de un compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para el uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad relacionados con metaloenzimas. Otro objetivo de la presente invención es el uso de un compuesto de Fórmula I para el uso en el tratamiento de un trastorno o una enfermedad relacionados con metaloenzimas. Otro objetivo de la presente invención es el uso de un compuesto de Fórmula I en la fabricación de una composición agrícola para el uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno o una enfermedad relacionados con metaloenzimas en entornos agrícolas o agrarios.

Composiciones farmacéuticas

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula I y un portador farmacéuticamente eficaz.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además un agente terapéutico adicional. En una realización adicional, el agente terapéutico adicional es un agente anticanceroso, un agente antifúngico, un agente cardiovascular, un agente antiinflamatorio, un agente quimioterapéutico, un agente antiangiogénico, un agente citotóxico, un agente antiproliferativo, un agente para enfermedades metabólicas, un agente para enfermedades oftalmológicas, un agente para enfermedades del sistema nervioso central (SNC), un agente para enfermedades urológicas o un agente para enfermedades gastrointestinales.

La invención se refiere además al uso de un compuesto de Fórmula I en un estuche que comprende una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I, en forma de dosificación unitaria, junto con instrucciones para administrar el compuesto a un sujeto que sufre o es sensible a una enfermedad o un trastorno mediados por metaloenzimas, incluyendo cáncer, un tumor sólido, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad infecciosa. En otras realizaciones, la enfermedad, el trastorno o el síntoma de los mismos es una enfermedad metabólica, una enfermedad oftalmológica, una enfermedad del sistema nervioso central (SNC), una enfermedad urológica o una enfermedad gastrointestinal.

Se entiende que el término "sales farmacéuticamente aceptables" o "portador farmacéuticamente aceptable" incluye sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente atóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en la presente. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales por adición de base al poner en contacto la forma neutra de estos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, bien pura o bien en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales por adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen una 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, se pueden obtener sales por adición de ácido al poner en contacto la forma neutra de estos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, bien puro o bien en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales por adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente atóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, *p*-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galacturónico y similares (véase, p. ej., Berge y cols., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales por adición bien de base o bien de ácido. Otros portadores farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos en la especialidad son adecuados para la presente invención.

Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar al poner en contacto la sal con una base o un ácido y aislar el compuesto original de modo convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas salinas en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los propósitos de la presente invención.

Además de las formas salinas, la presente invención proporciona compuestos que están en una forma de profármaco. Profármacos de los compuestos descritos en la presente son los compuestos que sufren fácilmente cambios químicos bajo condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los profármacos se pueden convertir en los compuestos de la presente invención por métodos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos se pueden convertir lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan de un depósito de parche transdérmico con una enzima o un reactivo químico.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se pretende que estén abarcadas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente

invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las forma físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención.

5 La invención también proporciona una composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente y un portador farmacéuticamente eficaz. En una realización, el compuesto se administra al sujeto usando una formulación farmacéuticamente eficaz, p. ej., una formulación farmacéuticamente aceptable que proporcione aporte sostenido 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.

10 Los niveles de dosificación y el transcurso del tiempo de administración reales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden variar a fin de obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para conseguir la respuesta terapéutica deseada para un paciente, una composición y un modo de administración particulares, sin ser tóxica (o inaceptablemente tóxica) para el paciente.

15 Durante el uso, al menos un compuesto según la presente invención se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz a un sujeto que lo necesite en un portador farmacéutico mediante inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea o intracerebroventricular o mediante administración oral o aplicación tópica. Según la presente invención, un compuesto de la invención se puede administrar solo o junto con un segundo agente terapéutico diferente. Por "junto con" se entiende conjuntamente, de forma sustancialmente simultánea o secuencialmente. En una realización, un compuesto de la invención se administra agudamente. Por lo tanto, el compuesto de la invención se puede administrar durante un corto transcurso de tratamiento, tal como durante de aproximadamente 1 día a aproximadamente 1 semana. En otra realización, el compuesto de la invención se puede administrar a lo largo de un período más prolongado para mejorar trastornos crónicos, tal como, por ejemplo, durante de aproximadamente una semana a varios meses dependiendo de la afección que se vaya a tratar.

20 Por "cantidad farmacéuticamente eficaz", según se usa en la presente, se entiende una cantidad de un compuesto de la invención suficientemente alta para modificar positivamente de forma significativa la afección que se va a tratar pero suficientemente baja para evitar efectos secundarios graves (con una relación beneficio/riesgo razonable), dentro del alcance del juicio médico razonable. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la invención variará con el objetivo particular que se ha de alcanzar, la edad y el estado físico del paciente que se trate, la gravedad de la enfermedad subyacente, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concomitante y el compuesto específico empleado. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención administrada a un niño o un neonato se reducirá proporcionalmente según el juicio médico razonable. La cantidad eficaz de un compuesto de la invención será así la cantidad mínima que proporcione el efecto deseado.

25 Una ventaja decidida de la presente invención es que el compuesto se puede administrar de un modo conveniente tal como mediante las vías de inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea, oral o intracerebroventricular o mediante aplicación tópica, tal como en cremas o geles. Dependiendo de la vía de administración, se puede requerir que los ingredientes activos que comprenden un compuesto de la invención se revistan en un material para proteger al compuesto de la acción de enzimas, ácidos y otras condiciones naturales que pueden inactivar el compuesto. A fin de administrar un compuesto de la invención mediante otra administración distinta a la parenteral, el compuesto puede revestirse mediante, o administrarse con, un material para prevenir la inactivación.

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

35 Algunos ejemplos de sustancias que pueden servir como portadores 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 magnésico; sulfato cálcico; aceites vegetales, tales aceites de cacahuete, aceite de semillas 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 alginicos; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; y solución de tampón de fosfato; leche desnatada en polvo; así como otras sustancias compatibles atóxicas usadas en formulaciones farmacéuticas tales como vitamina C, estrógeno y *Echinacea*, por ejemplo. humectantes y lubricantes tales como laurilsulfato sódico, así como también pueden estar presentes agentes colorantes, agentes saborizantes, lubricantes, excipientes, agentes de formación de comprimidos, estabilizantes, antioxidantes y conservantes. También se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la presente agentes solubilizantes, incluyendo, por ejemplo, Cremaphore y beta-ciclodextrinas.

40 Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos activos del asunto actualmente divulgado (o profármacos de los mismos) se pueden fabricar por medio de procedimientos de mezclado, disolución, granulación, elaboración de grageas, levigación, encapsulación, atrapamiento o liofilización convencionales. Las composiciones se pueden formular de modo convencional usando uno o más portadores, diluyentes, excipientes o

adyuvantes que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente.

5 Las composiciones farmacéuticas del asunto actualmente divulgado pueden tomar una forma adecuada virtualmente para cualquier modo de administración, incluyendo, por ejemplo, tópica, ocular, oral, bucal, sistémica, nasal, inyección, transdérmica, rectal, vaginal y similares, o una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflación.

10 Para la administración tópica, el compuesto o los compuestos activos o el profármaco o los profármacos se pueden formular como soluciones, geles, pomadas, cremas, suspensiones y similares.

15 Las formulaciones sistémicas incluyen las diseñadas para la administración mediante inyección, p. ej., inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, así como las diseñadas para la administración transdérmica, transmucosa, oral o pulmonar.

20 Preparaciones inyectables útiles incluyen suspensiones, soluciones o emulsiones estériles del compuesto o los compuestos activos en vehículos acuosos u oleosos. Las composiciones también pueden contener agentes de formulación, tales como un agente de suspensión, estabilización y/o dispersión. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria (p. ej., en ampollas o en recipientes de múltiples dosis) y pueden contener conservantes añadidos.

25 Alternativamente, la formulación inyectable se puede proporcionar en forma de polvo para la reconstitución con un vehículo adecuado, incluyendo, pero no limitado a, agua estéril libre de pirógenos, un tampón, solución de dextrosa y similares, antes del uso. A este fin, el compuesto o los compuestos activos pueden secarse mediante cualquier técnica conocida en la especialidad, tal como liofilización, y reconstituirse antes del uso.

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

30 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, pastillas para chupar, comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (p. ej., almidón de maíz, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); cargas (p. ej., lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato cálcico); lubricantes (p. ej., estearato magnésico, talco o sílice); desintegrantes (p. ej., almidón de patata o almidón-glicolato sódico); o agentes humectantes (p. ej., laurilsulfato sódico). Los comprimidos se pueden revestir mediante métodos muy conocidos en la especialidad con, por ejemplo, azúcares o revestimientos entéricos.

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

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

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

55 Para las vías de administración rectal y vaginal, el compuesto o los compuestos activos se pueden formular como soluciones (para enemas de retención), supositorios o pomadas que contienen bases para supositorios adecuadas, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

60 Para la administración nasal o la administración mediante inhalación o insuflación, el compuesto o los compuestos activos o el profármaco o los profármacos se pueden aportar convenientemente en la forma de una pulverización de aerosol desde envases presurizados o un nebulizador con el uso de un propelente adecuado, p. ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, fluorocarbonos, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar al proporcionar una válvula para aportar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos para el uso en un inhalador o insuflador (por ejemplo cápsulas y cartuchos comprendidos por gelatina) que contiene una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

65

Un ejemplo específico de una formulación en suspensión adecuada para la administración nasal usando dispositivos de pulverización nasal disponibles comercialmente incluye los siguientes ingredientes: 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 se puede ajustar para variar de aproximadamente pH 5 a pH 7, siendo típico un pH de aproximadamente pH 5,5.

Para la administración ocular, el compuesto o los compuestos activos o el profármaco o los profármacos se pueden formular como una solución, emulsión, suspensión y similares, adecuadas para la administración ocular. Se conoce en la especialidad una variedad de vehículos para administrar compuestos ocularmente. Ejemplos no limitativos específicos se describen en la Patente de EE. UU. N° 6.261.547, la Patente de EE. UU. N° 6.197.934, la Patente de EE. UU. N° 6.056.950, la Patente de EE. UU. N° 5.800.807, la Patente de EE. UU. N° 5.776.445, la Patente de EE. UU. N° 5.698.219, la Patente de EE. UU. N° 5.521.222, la Patente de EE. UU. N° 5.403.841, la Patente de EE. UU. N° 5.077.033, la Patente de EE. UU. N° 4.882.150 y la Patente de EE. UU. N° 4.738.851.

Para un aporte prolongado, el compuesto o los compuestos activos o el profármaco o los profármacos se pueden formular como una preparación de depósito para la administración mediante implantación o inyección intramuscular. El ingrediente activo se puede formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (p. ej., como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, p. ej., como una sal poco soluble. Alternativamente, se pueden usar sistemas de aporte transdérmico fabricados como un disco adhesivo o parche que libera lentamente el compuesto o los compuestos activos para la absorción percutánea. A este fin, se pueden usar potenciadores de la penetración para facilitar la penetración transdérmica del compuesto o los compuestos activos. Parches transdérmicos adecuados se describen, por ejemplo, en la Patente de EE. UU. N° 5.407.713, la Patente de EE. UU. N° 5.352.456, la Patente de EE. UU. N° 5.332.213, la Patente de EE. UU. N° 5.336.168, la Patente de EE. UU. N° 5.290.561, la Patente de EE. UU. N° 5.254.346, la Patente de EE. UU. N° 5.164.189, la Patente de EE. UU. N° 5.163.899, la Patente de EE. UU. N° 5.088.977, la Patente de EE. UU. N° 5.087.240, la Patente de EE. UU. N° 5.008.110 y la Patente de EE. UU. N° 4.921.475.

Alternativamente, se pueden emplear otros sistemas de aporte farmacéutico. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos muy conocidos de vehículos de aporte que se pueden usar para el aporte del compuesto o los compuestos activos o el profármaco o los profármacos. También se pueden emplear ciertos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido (DMSO).

Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar, si se desea, en un envase o dispositivo distribuidor que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el compuesto o los compuestos activos. El envase puede comprender, por ejemplo, una lámina metálica o plástica, tal como un blíster. El envase o el dispositivo distribuidor puede estar acompañado por instrucciones para la administración.

El compuesto o los compuestos activos o el profármaco o los profármacos del asunto actualmente divulgado, o composiciones de los mismos, se usarán generalmente en una cantidad eficaz para conseguir el resultado pretendido, por ejemplo en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la enfermedad particular que se trate. El compuesto o los compuestos se pueden administrar terapéuticamente para conseguir un beneficio terapéutico o profilácticamente para conseguir un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o la mejora del trastorno subyacente que se trata y/o la erradicación o la mejora de uno o más de los síntomas asociados con el trastorno subyacente de modo que el paciente presente una mejora en la sensación o la afección, a pesar de que el paciente todavía pueda estar afectado por el trastorno subyacente. Por ejemplo, la administración de un compuesto a un paciente que sufre una alergia proporciona un beneficio terapéutico no solo cuando la respuesta alérgica subyacente se erradica o mejora, sino también cuando el paciente presenta una disminución en la gravedad o la duración de los síntomas asociados con la alergia después de la exposición al alérgeno. Como otro ejemplo, un beneficio terapéutico en el contexto del asma incluye una mejora en la respiración después del inicio de un ataque asmático, o una reducción en la frecuencia o la gravedad de los episodios asmáticos. El beneficio terapéutico también incluye detener o frenar el avance de la enfermedad, independientemente de si se consigue la mejora.

Para la administración profiláctica, el compuesto se puede administrar a un paciente con riesgo de desarrollar una de las enfermedades previamente descritas. Un paciente con riesgo de desarrollar una enfermedad puede ser un paciente que tiene características que sitúan al paciente en un grupo indicado de pacientes de riesgo, según se define por un profesional médico o grupo apropiado. Un paciente de riesgo también puede ser un paciente que está comúnmente o habitualmente en un entorno en el que se producirá la enfermedad subyacente que se puede tratar mediante la administración de un inhibidor de metaloenzima según la invención. En otras palabras, el paciente de riesgo es uno que comúnmente o habitualmente está expuesto a las condiciones que provocan la enfermedad o la dolencia o puede estar expuesto agudamente durante un tiempo limitado. Alternativamente, se puede aplicar la administración profiláctica para evitar el comienzo de los síntomas en un paciente diagnosticado del trastorno subyacente.

La cantidad de compuesto administrada dependerá de una variedad de factores, incluyendo, por ejemplo, la indicación particular que se trate, el modo de administración, si el beneficio deseado es profiláctico o terapéutico, la

gravedad de la indicación que se trate y la edad y el peso del paciente, la biodisponibilidad del compuesto activo particular y similares. La determinación de una dosificación eficaz está totalmente dentro de las capacidades de los expertos en la especialidad.

5 Las dosificaciones eficaces se pueden estimar inicialmente a partir de ensayos *in vitro*. Por ejemplo, una dosificación inicial para uso en animales se puede formular para alcanzar una concentración en sangre o suero circulatorios de compuesto activo que está en o por encima de una IC₅₀ del compuesto particular según se mide como en un ensayo *in vitro*, tal como la concentración MIC fúngica o la concentración fungicida mínima (MFC) *in vitro* y otros ensayos *in vitro* descritos en la sección de Ejemplos. Calcular las dosificaciones para alcanzar estas concentraciones en sangre
10 o suero circulatorios teniendo en cuenta la biodisponibilidad del compuesto particular está totalmente dentro de las capacidades de los expertos. Para una guía, véase Fingl & Woodbury, "General Principles," En: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Capítulo 1, pp. 1-46, 12ª edición, McGraw-Hill Professional.

15 Las dosificaciones iniciales también se pueden estimar 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 especialidad.

20 Las cantidades de dosificación estarán típicamente 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 mayores o menores, dependiendo, entre otros factores, de la actividad del compuesto, su biodisponibilidad, el modo de administración y diversos factores analizados anteriormente. La cantidad y el intervalo de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles plasmáticos del compuesto o los compuestos que sean suficientes para mantener el efecto terapéutico o profiláctico. En casos de administración local o captación selectiva, tal como administración tópica, la
25 concentración local eficaz del compuesto o los compuestos activos no se puede relacionar con la concentración plasmática. Los expertos serán capaces de optimizar las dosificaciones locales eficaces sin una experimentación excesiva.

30 El compuesto o los compuestos se pueden administrar una vez al día, una pocas o varias veces al día, o incluso múltiples veces al día, dependiendo, entre otras cosas, de la indicación que se trate y del juicio del médico responsable.

35 Preferiblemente, el compuesto o los compuestos proporcionarán un beneficio terapéutico o profiláctico sin provocar una toxicidad sustancial. La toxicidad del compuesto o los compuestos se puede determinar usando procedimientos farmacéuticos estándar. La relación de dosis entre el efecto tóxico y terapéutico (o profiláctico) es el índice terapéutico. Se prefieren un compuesto o compuestos que exhiban altos índices terapéuticos.

40 La cita de un listado de grupos químicos en cualquier definición de una variable en la presente incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo individual o combinación de grupos listados. La cita de una realización para una variable en la presente incluye esa realización como cualquier realización individual o en combinación con cualesquiera otras realizaciones o porciones de las mismas. La cita de una realización en la presente incluye esa realización como cualquier realización individual o en combinación con cualesquiera otras realizaciones o porciones de las mismas.

Aplicaciones agrícolas

45 Los compuestos de Fórmula I se pueden formular como sales por adición de ácido agrícolamente aceptables. A modo de ejemplo no limitativo, una función amina puede formar sales con ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, benzoico, cítrico, malónico, salicílico, málico, fumárico, oxálico, succínico, tartárico, láctico, glucónico, ascórbico, maleico, aspártico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, hidroximetanosulfónico, e hidroxietanosulfónico. Adicionalmente, a modo de ejemplo no limitativo, una función ácido puede formar sales incluyendo las derivadas de metales alcalinos o alcalinotérreos y las derivadas de amoníaco y aminas. Ejemplos de
50 cationes preferidos incluyen sodio, potasio y magnesio.

55 Los compuestos de Fórmula I se pueden formular como derivados salinos. A modo de ejemplo no limitativo, un derivado salino se puede preparar al poner en contacto una base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal. Una base libre se puede regenerar al tratar la sal con una solución acuosa diluida de base adecuada tal como hidróxido sódico (NaOH), carbonato potásico, amoníaco y bicarbonato sódico acuosos diluidos. Como un ejemplo, en muchos casos, un plaguicida, tal como 2,4-D, se hace más hidrosoluble al convertirlo en su sal de dimetilamina.

60 Sales adecuadas incluyen las derivadas de metales alcalinos o alcalinotérreos y las derivadas de amoníaco y amina. Cationes preferidos incluyen cationes sodio, potasio, magnesio y aminio de la fórmula:



en la que R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ representa cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁-C₁₂, alqueno C₃-C₁₂ o alquino C₃-C₁₂, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, alquiltio C₁-C₄ o fenilo, con la condición de que R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ sean estéricamente compatibles. Adicionalmente, dos cualesquiera de R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ juntos pueden representar un resto difuncional alifático que contiene de uno a doce átomos de carbono y hasta dos átomos de oxígeno o azufre. Se pueden preparar sales de los compuestos de Fórmula I mediante el tratamiento de compuestos de Fórmula I con un hidróxido metálico, tal como hidróxido sódico, con una amina, tal como amoníaco, trimetilamina, dietanolamina, 2-metilpropilamina, bisalilamina, 2-butoxietilamina, morfolina, ciclododecilamina o bencilamina o con un hidróxido de tetraalquilamonio, tal como hidróxido de tetrametilamonio o hidróxido de colina. Las sales de amina son a menudo formas preferidas de los compuestos de Fórmula I debido a que son hidrosolubles y conducen a la preparación de composiciones herbicidas a base de agua.

Los compuestos y las composiciones presentes se pueden usar en métodos para modular la actividad de metaloenzimas en un microorganismo sobre una planta, que comprende poner en contacto un compuesto de la presente con la planta (p. ej., semillas, plántula, hierba, mala hierba, cereal). Los compuestos y las composiciones presentes se pueden usar para tratar una planta, un prado u otra zona agrícola (p. ej., como herbicidas, plaguicidas, reguladores del crecimiento, etc.) al administrar el compuesto o la composición (p. ej., poner en contacto, aplicar, pulverizar, atomizar, espolvorear, etc.) a la planta, el prado u otra zona agrícola en cuestión. La administración puede ser bien pre- o bien posemergente. La administración puede ser bien como un tratamiento o bien como un régimen preventivo.

Un aspecto es un método para tratar o prevenir una enfermedad o un trastorno fúngico en o sobre una planta que comprende poner en contacto un compuesto (o una composición) de Fórmula I con la planta. Otro aspecto es un método para tratar o prevenir el crecimiento fúngico en o sobre una planta, que comprende poner en contacto un compuesto (o una composición) de Fórmula I con la planta. Otro aspecto es un método para inhibir microorganismos en o sobre una planta que comprende poner en contacto un compuesto (o una composición) de Fórmula I con la planta.

Los compuestos y las composiciones presentes se pueden usar en métodos para prevenir o controlar enfermedades inducidas por patógenos sobre una planta, que comprende poner en contacto un compuesto de la presente con la planta (p. ej., semillas, plántula, hierba, mala hierba, cereal) o una zona adyacente a la planta. Los compuestos y las composiciones presentes se pueden usar para tratar una planta, un prado u otra zona agrícola al administrar el compuesto o la composición (p. ej., poner en contacto, aplicar, pulverizar, atomizar, espolvorear, etc.) a la planta, el prado o la otra zona agrícola en cuestión. La administración puede ser bien pre- o bien posemergente. La administración puede ser bien como un tratamiento o bien como un régimen preventivo. Como tales, los compuestos, las composiciones y los usos agrícolas incluyen aplicaciones a césped, turba, vegetación ornamental, casa y jardín, labranza, dehesas y pastos. El patógeno puede ser cualquiera en una planta e incluye los esbozados en la presente.

Una realización de la presente divulgación es un uso de un compuesto de Fórmula I, para la protección de una planta contra el ataque por un organismo fitopatógeno o el tratamiento de una planta infestada por un organismo fitopatógeno, que comprende la aplicación de un compuesto de Fórmula I, o una composición que comprende el compuesto a un suelo, una planta, una parte de una planta, el follaje y/o las semillas.

Adicionalmente, otra realización de la presente divulgación es una composición útil para proteger a una planta contra el ataque por un organismo fitopatógeno y/o el tratamiento de una planta infestada por un organismo fitopatógeno que comprende un compuesto de Fórmula I y un material portador fitológicamente aceptable.

Los compuestos de la presente divulgación se pueden aplicar mediante cualquiera de una variedad de técnicas conocidas, bien como los compuestos o bien como formulaciones que comprenden los compuestos. Por ejemplo, los compuestos se pueden aplicar a las raíces, las semillas o el follaje de las plantas para el control de diversos hongos, sin dañar el valor comercial de las plantas.

Los presentes compuestos se pueden usar solos o en combinación con otros agentes agrícolamente activos. El uso de los compuestos o las composiciones (y las composiciones) de la presente puede comprender además un agente activo adicional tal como un fungicida azólico seleccionado de epoxiconazol, tebuconazol, fluquinconazol, flutriafol, metconazol, miclobutanilo, ciproconazol, protioconazol y propiconazol.

El uso de los compuestos o las composiciones (y las composiciones) de la presente puede comprender además un agente activo adicional tal como un fungicida azólico seleccionado del grupo trifloxistrobina, piraclostrobina, orisastrobina, fluoxastrobina y azoxistrobina.

Preferiblemente, los compuestos de la presente divulgación se aplican en la forma de una formulación, que comprende uno o más de los compuestos de Fórmula I con un portador agrícolamente o fitológicamente aceptable. Las composiciones que comprenden los compuestos de la presente se pueden emplear, por ejemplo, en la forma de soluciones acuosas directamente pulverizables, polvos, suspensiones, también suspensiones o dispersiones

acuosas, oleosas u otras altamente concentradas, emulsiones, dispersiones oleosas, pastas, polvos espolvoreables, materiales para extensión o gránulos, por medio de pulverización, atomización, espolvoreo, extensión o vertido.

La presente divulgación contempla todos los vehículos mediante los cuales se pueden formular uno o más de los compuestos para el aporte y el uso como un fungicida. Típicamente, las formulaciones se aplican como suspensiones o emulsiones acuosas. Las formas de uso acuosas se pueden preparar a partir de concentrados en emulsión, suspensiones, pastas, polvos humectables o gránulos hidrodispersables al añadir agua. Para preparar emulsiones, pastas o dispersiones oleosas, las sustancias, como tales o disueltas en un aceite o un disolvente, se pueden homogeneizar en agua por medio de un agente humectante, un adherente, un dispersante o un emulsionante. Sin embargo, también es posible preparar concentrados compuestos por sustancia activa, agente humectante, adherente, dispersante o emulsionante y, si es apropiado, disolvente o aceite, y estos concentrados son adecuados para la dilución con agua.

Los polvos humectables, que se pueden compactar para formar gránulos hidrodispersables, comprenden una mezcla íntima de uno o más de los compuestos de Fórmula I, un portador inerte y surfactantes. La concentración del compuesto en el polvo humectable puede ser de aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 90 por ciento en peso basado en el peso total del polvo humectable, más preferiblemente de aproximadamente 25 por ciento en peso a aproximadamente 75 por ciento en peso. En la preparación de formulaciones de polvo humectable, los compuestos se pueden combinar con cualquier sólido finamente dividido, tal como pirofilita, talco, creta, yeso, tierra de Fuller, bentonita, atapulgita, almidón, caseína, gluten, arcillas montmorilloníticas, tierras de diatomeas, silicatos purificados o similares. En estas operaciones, el portador finamente dividido y los surfactantes se combinan típicamente con el compuesto o los compuestos y se muelen.

Los gránulos, p. ej. gránulos revestidos, gránulos impregnados y gránulos homogéneos, se pueden preparar al unir los ingredientes activos (p. ej., los compuestos de la presente) a portadores sólidos. Los portadores sólidos son tierras minerales tales como sílices, geles de sílice, silicatos, talco, caolín, piedra caliza, cal, creta, tierra bolar, loes, arcilla, dolomita, tierra de diatomeas, sulfato cálcico, sulfato magnésico, óxido magnésico, material sintético triturado, fertilizantes tales como sulfato amónico, fosfato amónico, nitrato amónico, ureas y productos de origen vegetal tales como harina de cereales, harina de corteza de árbol, harina de madera y harina de cáscaras de nuez, polvos de celulosa u otros portadores sólidos.

Los presentes compuestos se pueden formular como comprimidos, cápsulas, sólidos, líquidos, emulsiones, lechadas, aceites, gránulos finos o polvos normales, que sean adecuados para la administración a plantas, prados u otras zonas agrícolas. En realizaciones preferidas, la preparación incluye entre 1 y 95% (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 25%, 75%, 80%, 90%, 95%) de un compuesto de la presente en un portador o diluyente. Las composiciones esbozadas en la presente incluyen los compuestos de Fórmula I esbozados en la presente, así como agentes agrícolas adicionales, si están presentes, en cantidades eficaces para controlar (p. ej., modular, inhibir) una enfermedad o un trastorno mediados por metaloenzimas.

En un enfoque, se proporciona un compuesto de la presente en una formulación encapsulada (líquido o polvo). Materiales específicos adecuados para el uso en materiales para cápsulas incluyen, pero no se limitan a, materiales en partículas o sustratos porosos tales como sílice, perlita, talco, arcilla, pirofilita, tierra de diatomeas, gelatina y geles, polímeros (p. ej., poliurea, poliuretano, poliamida, poliéster, etc.), partículas poliméricas o celulosa. Estos incluyen, por ejemplo, fibras huecas, tubos huecos o tubos que liberan un compuesto especificado en la presente a través de las paredes, un tubo capilar que libera el compuesto de una abertura del tubo, bloques poliméricos de diferentes conformaciones, p. ej., tiras, bloques, comprimidos, discos, que liberan el compuesto fuera de la matriz polimérica, sistemas membranosos que contienen el compuesto dentro de un recipiente impermeable y lo liberan a través de una membrana permeable medida, y combinaciones de los precedentes. Ejemplos de estas composiciones distribuidoras son estratificados poliméricos, pellas de poli(cloruro de vinilo) y microcapilares.

Los procedimientos de encapsulación se clasifican típicamente como químicos o mecánicos. Ejemplos de procedimientos 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, procedimientos químicos basados en almidón, atrapamiento en ciclodextrinas y formación de liposomas. Ejemplos de procedimientos mecánicos para la encapsulación incluyen, pero no se limitan a, secado por pulverización, enfriamiento por pulverización, lecho fluidizado, deposición electrostática, extrusión centrífuga, separación con disco giratorio o suspensión rotatoria, encapsulación con chorro anular, polimerización en la interfase líquido-gas o sólido-gas, evaporación del disolvente, extrusión a presión o pulverización en baño de extracción de disolvente.

Las microcápsulas también son adecuadas para la liberación a largo plazo de un compuesto activo de la presente. Las microcápsulas son partículas pequeñas que contienen un material nuclear o ingrediente activo rodeado por un revestimiento o envuelta. El tamaño de la microcápsula varía típicamente de 1 a 1000 micras con las cápsulas menores de 1 micra clasificadas como nanocápsulas y las cápsulas mayores de 1000 micras como macrocápsulas. La carga útil nuclear varía de 0,1 a 98 por ciento en peso. Las microcápsulas pueden tener una variedad de

estructuras (núcleo/envuelta continuos, multinuclear o monolítica) y tienen conformaciones irregulares o geométricas.

5 En otro enfoque, el compuesto de la presente se proporciona en un sistema de aporte basado en aceite. Sustratos de liberación de aceite incluyen aceites vegetales y/o minerales. En una realización, el sustrato también contiene un agente tensioactivo que hace a la composición fácilmente dispersable en agua; estos agentes incluyen agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes dispersantes y similares.

10 Los compuestos de la invención también se pueden proporcionar como emulsiones. Las formulaciones en emulsión se pueden encontrar como agua en aceite (w/o) o aceite en agua (o/w). El tamaño de las gotículas puede variar de la escala nanométrica (dispersión coloidal) a varios cientos de micras. Una variedad de surfactantes y espesantes se incorpora habitualmente en la formulación para modificar el tamaño de las gotículas, estabilizar la emulsión y modificar la liberación.

15 Los concentrados emulsionables de los compuestos de Fórmula I pueden comprender una concentración conveniente, tal como de aproximadamente 10 por ciento en peso a aproximadamente 50 por ciento en peso, del compuesto, en un líquido adecuado, basado en el peso total del concentrado. Los compuestos se pueden disolver en un portador inerte, que es bien un disolvente miscible con agua o bien una mezcla de disolventes orgánicos inmiscibles con agua, y emulsionantes. Los concentrados se pueden diluir con agua y aceite para formar mezclas de pulverización en la forma de emulsiones de aceite en agua. Disolventes orgánicos útiles incluyen compuestos aromáticos, especialmente las porciones de petróleo naftalénicas y olefinicas de alto punto de ebullición tales como nafta aromática pesada. También se pueden usar otros disolventes orgánicos, por ejemplo, disolventes terpénicos, incluyendo derivados de colofonia, cetonas alifáticas, tales como ciclohexanona, y alcoholes complejos, tales como 2-etoxietanol.

20 Los emulsionantes que se pueden emplear ventajosamente en la presente pueden ser fácilmente determinados por los expertos en la especialidad e incluyen diversos emulsionantes no iónicos, aniónicos, catiónicos y anfóteros, o una combinación de uno o más emulsionantes. Ejemplos de emulsionantes no iónicos útiles en la preparación de los concentrados emulsionables incluyen los éteres de polialquilenglicol y los productos de condensación de alquil- y arilfenoles, alcoholes alifáticos, aminas alifáticas o ácidos grasos con óxido de etileno, óxidos de propileno tales como los alquilfenoles etoxilados, y ésteres carboxílicos solubilizados con el poliol o polioxilalquileo. Los emulsionantes catiónicos incluyen compuestos de amonio cuaternario y sales de aminas grasas. Los emulsionantes aniónicos incluyen las sales liposolubles (p. ej., calcio) de ácidos alquilarilsulfónicos, sales liposolubles o éteres poliglicólicos sulfatados y sales apropiadas de éter poliglicólico fosfatado.

35 Líquidos orgánicos representativos que se pueden emplear al preparar los concentrados emulsionables de los compuestos de la presente invención son los líquidos aromáticos tales como xileno, fracciones de propilbenceno; o fracciones de naftaleno mixtas, aceites minerales, líquidos orgánicos aromáticos sustituidos tales como ftalato de dioctilo; queroseno; dialquilamidas de diversos ácidos grasos, particularmente las dimetilamidas de glicoles grasos y derivados glicólicos tales como el éter *n*-butílico, el éter etílico o el éter metílico de dietilenglicol, el éter metílico de trietilenglicol, fracciones de petróleo o hidrocarburos tales como aceite mineral, disolventes aromáticos, aceites parafínicos y similares; aceites vegetales tales como aceite de soja, aceite de colza, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de girasol, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de linaza, aceite de palma, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de tung y similares; ésteres de los aceites vegetales anteriores; y similares. También se pueden emplear mezclas de dos o más líquidos orgánicos en la preparación del concentrado emulsionable. Los líquidos orgánicos incluyen xileno y fracciones de propilbenceno, siendo el xileno el más preferido en algunos casos. Los agentes dispersantes tensioactivos se emplean típicamente en formulaciones líquidas y en una cantidad de 0,1 a 20 por ciento en peso basada en el peso combinado del agente dispersante con uno o más de los compuestos. Las formulaciones también pueden contener otros aditivos compatibles, por ejemplo, reguladores del crecimiento de las plantas y otros compuestos biológicamente activos usados en la agricultura.

50 Las suspensiones acuosas comprenden suspensiones de uno o más compuestos insolubles en agua de Fórmula I, dispersados en un vehículo acuoso a una concentración en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 55 por ciento en peso, basado en el peso total de la suspensión acuosa. Las suspensiones se preparan al triturar finamente uno o más de los compuestos y mezclar vigorosamente el material triturado en un vehículo comprendido por agua y surfactantes elegidos de los mismos tipos analizados anteriormente. También se pueden añadir otros componentes, tales como sales inorgánicas y gomas sintéticas o naturales, para incrementar la densidad y la viscosidad del vehículo acuoso. A menudo, lo más eficaz es triturar y mezclar al mismo tiempo al preparar la mezcla acuosa y homogeneizarla en un instrumento tal como un molino de arena, un molino de bolas o un homogeneizador de tipo pistón.

60 Las emulsiones acuosas comprenden emulsiones de uno o más ingredientes plaguicidamente activos insolubles en agua emulsionados en un vehículo acuoso a una concentración típicamente en el intervalo de aproximadamente 5 a 65 aproximadamente 50 por ciento en peso, basado en el peso total de la emulsión acuosa. Si el ingrediente plaguicidamente activo es un sólido, se debe disolver en un disolvente inmiscible con agua adecuado antes de la

preparación de la emulsión acuosa. Las emulsiones se preparan al emulsionar el ingrediente plaguicidamente eficaz líquido o una solución inmiscible con agua del mismo en un medio acuoso típicamente con la inclusión de surfactantes que ayudan a la formación y la estabilización de la emulsión según se describe anteriormente. A menudo, esto se efectúa con la ayuda de mezcladura vigorosa proporcionada por mezcladores u homogeneizadores de alta cizalladura.

Los compuestos de Fórmula I también se pueden aplicar como formulaciones granulares, que son particularmente útiles para aplicaciones al suelo. Las formulaciones granulares contienen generalmente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 por ciento en peso, basado en el peso total de la formulación granular del compuesto o los compuestos, dispersado en un portador inerte que consiste totalmente o en gran parte en material inerte gruesamente dividido tal como atapulgita, bentonita, diatomita, arcilla o una sustancia económica similar. Estas formulaciones se preparan habitualmente al disolver los compuestos en un disolvente adecuado y aplicarlo a un portador granular que se ha preformado hasta el tamaño de partícula apropiado, en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 mm. Un disolvente adecuado es un disolvente en el que el compuesto es sustancialmente o completamente soluble. Estas formulaciones también se pueden preparar al elaborar una masa o pasta del portador y el compuesto y disolvente, y triturar y secar para obtener la partícula granular deseada.

Alternativamente, los compuestos de la invención también se pueden formular en un comprimido sólido y comprenden (y preferiblemente consisten esencialmente en) un aceite, un material de proteína/carbohidrato (preferiblemente basado en vegetales), un edulcorante y un ingrediente activo útil en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno agrícolas mediados por metaloenzimas. En una realización, la invención proporciona un comprimido sólido y comprende (y preferiblemente consiste esencialmente en) un aceite, un material de proteína/carbohidrato (preferiblemente basado en vegetales), un edulcorante y un ingrediente activo (p. ej., un compuesto de la presente o combinaciones o derivados del mismo) útil en la prevención o el tratamiento de una enfermedad o un trastorno agrícolas mediados por metaloenzimas. Típicamente, los comprimidos contienen aproximadamente 4-40% (p. ej., 5%, 10%, 20%, 30%, 40%) en peso de un aceite (p. ej., aceite de plantas, tal como aceites de maíz, girasol, cacahuete, oliva, semillas de uva, tung, nabo, soja, semillas de algodón, nuez, palma, ricino, chufa, avellana, aguacate, sésamo, piñón de Indias, cacao, linaza, colza y Canola y sus derivados hidrogenados; aceites derivados del petróleo (p. ej., parafinas y vaselina) y otros hidrocarburos inmiscibles con agua (p. ej., parafinas). Los comprimidos contienen además de aproximadamente 5-40% (p. ej., 5%, 10%, 20%, 30%, 40%) en peso de material de proteína/carbohidrato basado en vegetales. El material contiene tanto una porción de carbohidrato (p. ej., derivada de granos de cereales, tales como trigo, centeno, cebada, avena, maíz, arroz, mijo, sorgo, alpiste, alforfón, alfalfa, mielga, harina de maíz, harina de soja, harina de cereales, intermedios de trigo, salvado de trigo, harina de gluten de maíz, harina de algas, levadura desecada, habas, arroz) y una porción de proteína.

Opcionalmente, se pueden usar diversos excipientes y aglutinantes a fin de ayudar al aporte del ingrediente activo o proporcionar la estructura apropiada al comprimido. Excipientes y aglutinantes preferidos incluyen lactosa anhidra, celulosa microcristalina, almidón de maíz, estearato magnésico, estearato cálcico, estearato de cinc, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y mezclas de los mismos.

Polvos de espolvoreo que contienen los compuestos de Fórmula I se pueden preparar al mezclar íntimamente uno o más de los compuestos en forma de polvo con un portador agrícola pulverulento adecuado, tal como, por ejemplo, arcilla caolínica, roca volcánica triturada y similares. Los polvos de espolvoreo pueden contener adecuadamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 por ciento en peso de los compuestos, basado en el peso total del polvo de espolvoreo.

Las formulaciones pueden contener adicionalmente surfactantes adyuvantes para potenciar la deposición, el humedecimiento y la penetración de los compuestos en el cultivo y el organismo elegidos. Estos surfactantes adyuvantes se pueden emplear opcionalmente como un componente de la formulación o como una mezcla en depósito. La cantidad de surfactante adyuvante variará típicamente de 0,01 a 1,0 por ciento en volumen, basado en un volumen de pulverización de agua, preferiblemente de 0,05 a 0,5 por ciento en volumen. Surfactantes adyuvantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, nonilfenoles etoxilados, alcoholes sintéticos o naturales etoxilados, sales de los ésteres o ácidos sulfosuccínicos, organosiliconas etoxiladas, aminas grasas etoxiladas, combinaciones de tensioactivos con aceites minerales o vegetales, un concentrado de aceite de cultivo (aceite mineral (85%) + emulsionantes (15%)); etoxilato de nonilfenol; sal de bencilcocoalquildimetil-amonio cuaternario; una combinación de hidrocarburo de petróleo, ésteres alquílicos, un ácido orgánico y un surfactante aniónico; alquil(C₉-C₁₁)-poliglicósido; un etoxilato de alcohol fosfatado; un etoxilato de alcohol (C₁₂-C₁₆) primario natural; un copolímero de bloques de di-sec-butilfenol-EO-PO; una protección de polisiloxano-metilo; etoxilato de nonilfenol + nitrato amónico de urea; aceite de semillas metilado emulsionado; etoxilato (8 EO) de alcohol tridecílico (sintético); etoxilato de seboamina (15 EO); dioleato de PEG(400)-99. Las formulaciones también pueden incluir emulsiones de aceite en agua tales como las divulgadas en la Solicitud de Patente de EE. UU. N° de Serie 11/495.228.

Las formulaciones pueden incluir opcionalmente combinaciones que contienen otros compuestos plaguicidas. Estos compuestos plaguicidas adicionales pueden ser fungicidas, insecticidas, herbicidas, nematocidas, miticidas, artropodicidas, bactericidas o combinaciones de los mismos de modo que sean compatibles con los compuestos de

la presente invención en el medio seleccionado para la aplicación, y no antagonistas con la actividad de los presentes compuestos. Por consiguiente, en estas realizaciones, el otro compuesto plaguicida se emplea como un tóxico complementario para el mismo uso plaguicida o uno diferente. Los compuestos de Fórmula I y el compuesto plaguicida en la combinación pueden estar presentes generalmente en una relación en peso de 1:100 a 100:1.

5 Los compuestos de la presente divulgación también se pueden combinar con otros fungicidas para formar mezclas fungicidas y mezclas sinérgicas de los mismos. Los compuestos fungicidas de la presente divulgación se aplican a menudo junto con uno o más de otros fungicidas para controlar una variedad más amplia de enfermedades no deseables. Cuando se usan junto con otro fungicida o fungicidas, los compuestos actualmente reivindicados pueden formularse con el otro o los otros fungicidas, mezclarse en depósito con el otro o los otros fungicidas o aplicarse secuencialmente con el otro o los otros fungicidas. Estos otros fungicidas pueden incluir 2-(tiocianatometil)-benzotiazol, 2-fenilfenol, sulfato de 8-hidroxiquinolina, ametoctradina, amisulbrom, antimicina, *Ampelomyces quisqualis*, azaconazol, azoxistrobina, *Bacillus subtilis*, benalaxilo, benomilo, bentiavalcarb-isopropilo, sal de sulfonato de bencilaminobenceno (BABS), bicarbonatos, bifenilo, bismertiazol, bitertanol, bixafeno, blastidina-S, bórax, mezcla de Burdeos, boscalida, bromuconazol, bupirimato, polisulfuro cálcico, captan, captano, carbendazim, carboxina, carpropamida, carvona, cloroneb, clortalonilo, clozolinato, *Coniothyrium minitans*, hidróxido de cobre, octanoato de cobre, oxiclورو de cobre, sulfato de cobre, sulfato de cobre (tribásico), óxido cuproso, ciazofamida, ciflufenamida, cimoxanilo, ciproconazol, ciprodinilo, dazomet, debacarb, etilenbis-(ditiocarbamato) diamónico, diclofluanida, diclorofeno, diclocimet, diclomecina, diclorano, dietofencarb, difenoconazol, ion difenzocuat, diflumetorim, dimetomorf, dimoxistrobina, diniconazol, diniconazol-M, dinobutona, dinocap, difenilamina, ditianona, dodemorf, acetato de dodemorf, dodina, base libre de dodina, edifenfós, enestrobina, epoxiconazol, etaboxam, etoxiquina, etridiazol, famoxadona, fenamidona, fenarimol, fenbuconazol, fenfuram, fenhexamida, fenoxanilo, fenpiclonilo, fenpropidina, fenpropimorf, fenpirazamina, fentina, acetato de fentina, hidróxido de fentina, ferbam, ferimzona, fluacinam, fludioxonilo, flumorf, fluopicolida, fluopiram, fluoroimida, fluoxastrobina, fluquinconazol, flusilazol, flusulfamida, flutianilo, flutolanilo, flutriafol, fluxapiraxad, folpet, formaldehído, fosetilo, fosetilo-aluminio, fuberidazol, furalaxilo, furametpir, guazatina, acetatos de guazatina, GY-81, hexaclorobenceno, hexaconazol, himexazol, imazalilo, sulfato de imazalilo, imibenconazol, iminoctadina, triacetato de iminoctadina, tris(albesilato) de iminoctadina, iodicarb, ipconazol, ipfenpirazolona, iprobenfós, iprodiona, iprovalicarb, isoprotiolano, isopirazam, isotianilo, laminarina, kasugamicina, hidrato de hidrocloreto de kasugamicina, kresoxim-metilo, mancozeb, mancozeb, mandipropamida, maneb, mefenoxam, mepanipirim, mepronilo, meptilo-dinocap, cloruro mercúrico, óxido mercúrico, cloruro mercurioso, metalaxilo, metalaxilo-M, metam, metam-amonio, metam-potasio, metam-sodio, metconazol, metasulfocarb, yoduro de metilo, isotiocianato de metilo, metiram, metominostrobina, metrafenona, mildiomicina, miclobutanilo, nabam, nitroal-isopropilo, nuarimol, octilnona, ofurace, ácido oleico (ácidos grasos), orisastrobina, oxadixilo, oxina-cobre, fumarato de oxpoconazol, oxicarboxina, pefurazoato, penconazol, pencicurona, penflufeno, pentaclorofenol, laurato de pentaclorofenilo, pentiopirad, acetato de fenilmercurio, ácido fosfónico, fltada, picoxistrobina, polioxina B, polioxinas, polioxorim, bicarbonato potásico, sulfato de potasio-hidroxiquinolina, probenazol, procloraz, procimidona, propamocarb, hidrocloreto de propamocarb, propiconazol, propineb, proquinazida, protioconazol, piraclostrobina, pirametostrobina, piraoxistrobina, pirazofós, piribencarb, piributicarb, pirifenox, pirimetanilo, piriofenona, piroquilona, quinoclamina, quinoxifeno, quintozeno, extracto de *Reynoutria sachalinensis*, sedaxano, siltiofam, simeconazol, 2-fenilfenóxido sódico, bicarbonato sódico, pentaclorofenóxido sódico, espiroxamina, azufre, SYP-Z071, SYP-Z048, aceites alquitranosos, tebuconazol, tebufloquina, tecnazeno, tetraconazol, tiabendazol, tifuluzamida, tiofanato-metilo, tiram, tiadinilo, tolclófós-metilo, toliifluanida, triadimefona, triadimenol, triazóxido, triciclazol, tridemorf, trifloxistrobina, triflumizol, triforina, triticonazol, validamicina, valifenalato, valifenal, vinclozolina, zineb, ziram, zoxamida, *Candida oleophila*, *Fusarium oxysporum*, *Gliocladium* spp., *Phlebiopsis gigantea*, *Streptomyces griseoviridis*, *Trichoderma* spp., (RS)-N-(3,5-diclorofenil)-2-(metoximetil)-succinimida, 1,2-dicloropropano, hidrato de 1,3-dicloro-1,1,3,3-tetrafluoroacetona, 1-cloro-2,4-dinitronaftaleno, 1-cloro-2-nitropropano, 2-(2-heptadecil-2-imidazolin-1-il)etanol, 1,1,4,4-tetraóxido de 2,3-dihidro-5-fenil-1,4-ditina, acetato de 2-metoxietilmercurio, cloruro de 2-metoxietilmercurio, silicato de 2-metoxietilmercurio, 3-(4-clorofenil)-5-metilrodanina, 4-(2-nitroprop-1-enil)fenil-tiocianatemo, ampropilfós, anilacina, azitiram, polisulfuro de bario, Bayer 32394, benodanilo, benquinox, bentalurona, benzamacrilo, benzamacrilo-isobutilo, benzamorf, binapacril, sulfato de bis(metilmercurio), óxido de bis(tributilestaño), butiobato, cromato-sulfato de cadmio-calcio-cobre-cinc, carbamorf, CECA, clobentiazona, cloranifometano, clorfenazol, clorquinox, climbazol, ciclafuramida, cipendazol, ciprofuram, decafenina, diclona, diclozolina, diclobutrazol, dimetirimol, dinocetona, dinosulfona, dinoterbona, dipiritiona, ditalimfós, dodicina, draxoxolona, EBP, ESBP, etaconazol, etem, etirim, fenaminosulf, fenapanilo, fenitropano, fluotrimazol, furcarbanilo, furconazol, furconazol-cis, furmeciclox, furofanato, gliodina, griseofulvina, halacrinato, Hercules 3944, hexiltiofós, ICIA0858, isopamfós, isovallediona, mebenilo, mecarbinzida, metazolona, metfuroxam, diciandiamida de metilmercurio, metsulfovax, milneb, anhídrido mucoclórico, miclozolina, N-3,5-diclorofenil-succinimida, N-3-nitrofenilitaconimida, natamicina, N-etilmercurio-4-toluenosulfonanilida, bis(dimetilditiocarbamato) de níquel, OCH, dimetilditiocarbamato de fenilmercurio, nitrato de fenilmercurio, fosdifeno, picolinamida UK-2A y derivados de la misma, protiocarb; hidrocloreto de protiocarb, piracarbolido, piridinitrilo, piroxicloro, piroxifur, quinacetol, sulfato de quinacetol, quinazamida, quinconazol, rabenzazol, salicilanilida, SSF-109, sultropeno, tecoram, tiadifluoro, ticiofeno, tioclorfenim, tiofanato, tioquinox, tioximida, triamifós, triarimol, triazbutilo, triclamida, urbacida y zarilamida, y cualesquiera combinaciones de los mismos.

65 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con otros plaguicidas, incluyendo insecticidas, nematocidas, miticidas, artropodocidas, bactericidas o combinaciones de los mismos que sean

compatibles con los compuestos de la presente invención en el medio seleccionado para la aplicación, y no antagonistas con la actividad de los presentes compuestos para formar mezclas plaguicidas y mezclas sinérgicas de los mismos. Los compuestos fungicidas de la presente divulgación se pueden aplicar junto con uno o más de otros plaguicidas para controlar una amplia variedad de plagas no deseables. Cuando se usan junto con otros plaguicidas, los compuestos ahora reivindicados puede formularse con el otro o los otros plaguicidas, mezclarse en depósito con el otro o los otros plaguicidas o aplicarse secuencialmente con el otro o los otros plaguicidas. Insecticidas típicos incluyen, pero no se limitan a: 1,2-dicloropropano, abamectina, acefato, acetamiprida, acetona, acetoprol, acrinatrina, acrilonitrilo, alanicarb, aldicarb, aldoxicarb, aldrina, aletrina, alosamidina, alixicarb, alfa-cipermetrina, alfa-ecdisona, alfa-endosulfano, amiditiona, aminocarb, amitona, oxalato de amitona, amitraz, anabasina, atidationa, azadiractina, azametifós, acinfós-etilo, acinfós-metilo, azotoato, hexafluorosilicato bórico, bartrina, bendiocarb, benfuracarb, bensultap, beta-ciflutrina, beta-cipermetrina, bifentrina, bioaletrina, bioetanometrina, biopermetrina, bistriflurona, bórax, ácido bórico, bromfenvinfós, bromociclono, bromo-DDT, bromofós, bromofós-etilo, bufencarb, buprofecina, butacarb, butatiofós, butocarboxim, butonato, butoxicarboxim, cadusafós, arseniato cálcico, polisulfuro cálcico, canfecloro, carbanolato, carbarilo, carbofurano, disulfuro de carbono, tetracloruro de carbono, carbofenotiona, carbosulfano, cartap, hidrocloreuro de cartap, clorfantriliprol, clorbiciclono, clordano, clordecona, clordimeform, hidrocloreuro de clordimeform, cloretoxifós, clorfenapir, clorfenvinfós, clorfluazurona, clormefós, cloroformo, cloropicrina, clorfoxim, clorprazofós, clorpirifós, clorpirifós-metilo, clortiofós, cromafenozida, cinerina I, cinerina II, cinerinas, cismetrina, cloetocarb, closantel, clotianidina, acetoarseniato de cobre, arseniato de cobre, naftanato de cobre, oleato de cobre, coumafós, coumitoato, crotamitona, crotoxifós, crufomato, criolita, cianofenós, cianofós, ciantoato, ciantraniliprol, cicletrina, cicloprotrina, ciflutrina, cihalotrina, cipermetrina, cifenotrina, cromacina, citioato, DDT, decarbofurano, deltametrina, demefiona, demefiona-O, demefiona-S, demetona, demetona-metilo, demetona-O, demetona-O-metilo, demetona-S, demetona-S-metilo, demetona-S-metilsulfona, diafentiurona, dialifós, tierra de diatomeas, diacinona, dicaptona, diclofentona, diclorvós, dicresilo, dicrotofós, diciclanilo, dieldrina, diflubenzurona, dilor, dimeflutrina, dimefox, dimetano, dimetoato, dimetrina, dimetilvinfós, dimetilano, dinex, dinex-diclexina, dinoprop, dinosam, dinotefurano, diofenolano, dioxabenzofós, dioxacarb, dioxationa, disulfotona, diticrofós, d-limoneno, DNOC, DNOC-amonio, DNOC-potasio, DNOC-sodio, doramectina, ecdisterona, emamectina, benzoato de emamectina, EMPC, empentrina, endosulfano, endotiona, endrina, EPN, epofenonano, eprinomectina, esdepaletina, esfenvalerato, etafós, etiofencarb, etiona, etiprol, etoato-metilo, etoprofós, formiato de etilo, etil-DDD, dibromuro de etileno, dicloruro de etileno, óxido de etileno, etofenprox, etrimfós, EXD, famfur, fenamifós, fenazaflor, fenclorifós, fenetacarb, fenflutrina, fenitrotiona, fenobucarb, fenoxacrim, fenoxicarb, fempirtrina, fenpropatrina, fensulfotona, fentiona, fentiona-etilo, fenvalerato, fipronilo, flometoquina, flonicamida, flubendiamida, flucofurona, flucicloخورona, flucitrinato, flufenerim, flufenoxurona, flufenprox, flufiprol, flupiradifurona, fluvalinato, fonofós, formetanato, hidrocloreuro de formetanato, formotiona, formparanato, hidrocloreuro de formparanato, fosmetilano, fospirato, fostietano, furatiocarb, furetrina, gamma-cihalotrina, gamma-HCH, halfenprox, halofenozida, HCH, HEO, heptacloro, heptenofós, heterofós, hexaflumurona, HDDN, hidrametilnona, cianuro de hidrógeno, hidropreno, hiquincarb, imidacloprida, imiprotrina, indoxacarb, iodometano, IPSP, isazofós, isobenzano, isocarbofós, isodrina, isofenofós, isofenofós-metilo, isoprocarb, isoprotiolano, isotioato, isoxationa, ivermectina, jasmolina I, jasmolina II, jodfenfós, hormona juvenil I, hormona juvenil II, hormona juvenil III, quelevano, quinopreno, lambda-cihalotrina, arseniato de plomo, lepimectina, leptofós, lindano, lirimfós, lufenurona, litidationa, malationa, malonobeno, mazidox, mecarbam, mecarfona, menazona, meperflutrina, mefosfolano, cloruro mercurioso, mesulfenofós, metaflumizona, metacrifós, metamidofós, metidationa, metiocarb, metocrotofós, metomilo, metopreno, metoxicloro, metoxifenozida, bromuro de metilo, isotiocianato de metilo, metilcloroformo, cloruro de metileno, metoflutrina, metolcarb, metoxadiazona, mevinfós, mexacarbato, milbemectina, oxima de milbemicina, mipafox, mirex, molosultap, monocrotofós, monomehipo, monosultap, morfotona, moxidectina, naftalofós, naled, naftaleno, nicotina, nifluridida, nitenpiram, nitiacina, nitrilacarb, novalurona, noviflumurona, ometoato, oxamilo, oxidemetona-metilo, oxideprofós, oxidisulfotona, para-diclorobenceno, parationa, parationa-metilo, penflurona, pentaclorofenol, permetrina, fenkaptona, fenotrina, fentoato, forato, fosalona, fosfolano, fosmet, fosnicloro, fosamidona, fosfina, foxim, foxim-metilo, pirimetafós, pirimicarb, pirimifós-etilo, pirimifós-metilo, arseniato potásico, tiocianato potásico, pp'-DDT, praletrina, precoceno I, precoceno II, precoceno III, primidofós, profenofós, profluralina, promacilo, promecarb, propafós, propetamfós, propoxur, protidationa, protiofós, protoato, protrifenbuto, piraclorofós, pirafluprol, pirazofós, piresmetrina, piretrina I, piretrina II, piretrinas, piridabeno, piridalilo, piridafentona, pirifluquinazona, pirimidifeno, pirimitato, piriprol, piriproxifeno, quassia, quinalfós, quinalfós-metilo, quinotiona, rafoxanida, resmetrina, rotenona, ryania, sabadilla, esradano, selamectina, silafluofeno, gel de sílice, arseniato sódico, fluoruro sódico, hexafluorosilicato sódico, tiocianato sódico, sofamida, espinetoram, espinosad, espiromesifeno, espirotetramato, sulcofurona, sulcofurona-sodio, sulfloramida, sulfotep, sulfoxaflor, fluoruro de sulfurilo, sulprofós, tau-fluvalinato, tazimcarb, TDE, tebufenozida, tebufenpirad, tebupirimfós, teflubenzurona, teflutrina, temefós, TEPP, teraletrina, terbufós, tetracloroetano, tetraclorvinfós, tetrametrina, tetrametilflutrina, teta-cipermetrina, tiacloprida, tiametoxam, ticrofós, tiocarboxima, tiociclam, oxalato de tiociclam, tiodicarb, tiofanox, tiometona, tiosultap, tiosultap-disodio, tiosultap-monosodio, turingiensina, tolfenpirad, tralometrina, transflutrina, transpermetrina, triaratenó, triazamato, triazofós, triclorfona, triclormetafos-3, tricloronato, trifenofós, triflumurona, trimetacarb, tripreno, vamidotona, vaniliprol, XMC, xililcarb, zeta-cipermetrina, zolapofós y cualesquiera combinaciones de los mismos.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con herbicidas que sean compatibles con los compuestos de la presente invención en el medio seleccionado para la aplicación, y no antagonistas con la actividad de los presentes compuestos para formar mezclas plaguicidas y mezclas sinérgicas de los mismos. Los compuestos fungicidas de la presente divulgación se pueden aplicar junto con uno o más herbicidas para controlar

una amplia variedad de plantas no deseables. Cuando se usan junto con herbicidas, los compuestos ahora reivindicados pueden formularse con el herbicida o los herbicidas, mezclarse en depósito con el herbicida o los herbicidas o aplicarse secuencialmente con el herbicida o los herbicidas. Herbicidas típicos incluyen, pero no se limitan a: 4-CPA; 4-CPB; 4-CPD; 2,4-D; 3,4-DA; 2,4-DB; 3,4-DB; 2,4-DEB; 2,4-DEP; 3,4-DP; 2,3,6-TBA; 2,4,5-T; 2,4,5-TB; acetocloro, acifluorfenol, aclonifeno, acroleína, alacloro, alidocloro, aloxidim, alcohol alílico, aloraco, ametrudiona, ametrina, amibucina, amicarbazona, amidosulfurona, aminociclopiracloro, aminopirralida, amiprofós-metilo, amitrol, sulfamato amónico, anilofós, anisurona, asulam, atratona, atracina, azafenidina, azimsulfurona, aziprotina, barbano, BCPC, beflubutamida, benazolina, bencarbazona, benfluralina, benfuresato, bensulfurona, bensulida, bentazona, benzadox, benzfendizona, bencipram, benzobiciclona, benzofenap, benzofluoro, benzoilprop, benzotiazurona, biciclopirona, bifenox, bilanafós, bispiribaco, bórax, bromacilo, bromobonilo, bromobutida, bromofenoxim, bromoxinilo, brompirazona, butacloro, butafenacilo, butamifós, butenacloro, butidazol, butiurona, butralina, butroxidim, buturona, butilato, ácido cacodílico, cafenstrol, clorato cálcico, cianamida cálcica, cambendicloro, carbasulam, carbetamida, carboxazol-clorprocarb, carfentrazona, CDEA, CEPC, clometoxifeno, clorambeno, cloranocriol, clorazifop, cloracina, clorbromurona, clorbufam, cloreturona, clorfenaco, clorfenop, clorfenazol, clorflurenol, cloridazona, clorimurona, clornitrofenol, cloropona, clorotolurona, cloroxurona, cloroxinilo, clorprofam, clorsulfurona, clortal, clortiamida, cinidona-etilo, cinmetilina, cinosulfurona, cisanilida, cletodim, clidinato, clodinafop, clofop, clomazona, clomeprop, cloprop, cloproxidim, clopiralida, cloransulam, CMA, sulfato de cobre, CPMF, CPPC, credacina, cresol, cumilurona, cianatrina, cianacina, cicloato, ciclosulfamurona, cicloxidim, ciclurona, cihalofop, ciperquat, cipracina, ciprazol, cipromida, daimurona, dalapona, dazomet, delacloro, desmedifam, desmetrina, di-alato, dicamba, diclobenilo, dicloralurea, diclormato, diclorprop, diclorprop-P, diclofop, diclosulam, dietamquat, dietatilo, difenopenteno, difenoxurona, difenzocuat, diflufenicano, diflufenopir, dimefurona, dimepiperato, dimetacloro, dimetametrina, dimetenamida, dimetenamida-P, dimexano, dimidazona, dinitramina, dinofenato, dinoprop, dinosam, dinoseb, dinoterb, difenamida, dipropetrina, dicuat, disul, ditiopir, diurona, DMPA, DNOC, DSMA, EBEP, eglinacina, endotal, epronaz, EPTC, erbona, esprocarb, etalfluralina, etametsulfurona, etidimurona, etiolato, etofumesato, etoxifeno, etoxisulfurona, etinofeno, etnipromida, etobenzanida, EXD, fenasulam, fenoprop, fenoxaprop, fenoxaprop-P, fenoxasulfona, fenteracol, fentiaprop, fentrazamida, fenurona, sulfato ferroso, flamprop, flamprop-M, flazasulfurona, florasulam, fluazifop, fluazifop-P, fluazolato, flucarbazona, flucetosulfurona, flucloralina, flufenacet, flufenicano, flufenpir, flumetsulam, flumecina, flumicloraco, flumioxacina, flumipropina, fluometurona, fluorodifeno, fluoroglicofeno, fluoromidina, fluoronitrofenol, fluotiurona, flupoxam, fluproacilo, flupropanato, flupirsulfurona, fluridona, fluoroaldrin, fluroxipir, flurtamona, flutiaceto, fomesafeno, foramsulfurona, fosamina, furiloxifeno, glufosinato, glufosinato-P, glifosato, halosafeno, halosulfurona, haloxidina, haloxifop, haloxifop-P, hexacloroacetona, hexaflurato, hexacinona, imazametabenz, imazamox, imazapico, imazapir, imazaquina, imazetapir, imazosulfurona, indanofano, indaziflam, yodobonilo, yodometano, yodosulfurona, iofensulfurona, ioxinilo, ipacina, ipfencarbazona, iprimidam, isocarbamida, isocilo, isometiocina, isonorurona, isopolinilo, isopropalina, isoproturona, isourona, isoxabeno, isoxaclortol, isoxaflutol, isoxapirifop, karbutilato, quetospiradox, lactofeno, lenacilo, linurona, MAA, MAMA, MCPA, MCPA-tioetilo, MCPB, mecoprop, mecoprop-P, medinoterb, mefenacet, mefluidida, mesopracina, mesosulfurona, mesotriona, metam, metamifop, metamitrona, metazacloro, metazosulfurona, metflurazona, metabenzotiazurona, metalpropalina, metazol, metiobencarb, metiozolina, metiurona, metometona, metoprotina, bromuro de metilo, isotiocianato de metilo, metildimurona, metobenzurona, metobromurona, metolacloro, metosulam, metoxurona, metribucina, metsulfurona, molinato, monalida, monisourona, ácido monocloroacético, monolinurona, monurona, morfamcuato, MSMA, naproanilida, napropamida, naptalam, neburona, nicosulfurona, nipraclofenol, nitalina, nitrofenol, nitrofluorfenol, norflurazona, norurona, OCH, orbencarb, *orto*-diclorobenceno, ortosulfamurona, orizalina, oxadiargilo, oxadiazona, oxapirazona, oxasulfurona, oxaziclonofeno, oxifluorfenol, paraflurona, paraquat, pebulato, ácido pelargónico, pendimetalina, penoxsulam, pentaclorofenol, pentanocloro, pentoxazona, perfluidona, petoxamida, fenisofam, fenmedifam, fenmedifam-etilo, fenobenzurona, acetato de fenilmercurio, picloram, picolinafeno, pinoxadeno, piperofós, arseniato potásico, azida potásica, cianato potásico, pretilacloro, primisulfurona, prociacina, prodiamina, profluzol, profluralina, profoxidim, proglinacina, prometona, prometrina, propacloro, propanilo, propaquizafop, propacina, profam, propisocloro, propoxicarbazona, propirisulfurona, propizamida, prosulfalina, prosulfocarb, prosulfurona, proxano, prinacloro, pidanona, piraclonilo, piraflufeno, pirasulfotol, pirazolinato, pirazosulfurona, pirazoxifeno, piribenzoxim, piributicarb, piricloro, piridafol, piridato, pirifalida, piriminobaco, pirimisulfano, piritiobaco, piroxasulfona, piroxsulam, quincloraco, quinmeraco, quinoclamina, quinonamida, quizalofop, quizalofop-P, rodetanilo, rimsulfurona, saflufenacilo, S-metolacloro, sebutilacina, sebumetona, setoxidim, sidurona, simacina, simetona, simetrina, SMA, arseniato sódico, azida sódica, clorato sódico, sulcotriona, sulfalato, sulfentrazona, sulfometurona, sulfosulfurona, ácido sulfúrico, sulglipacina, swep, TCA, tebutam, tebutiurona, tefuriltriona, tembotriona, tepraloxidim, terbacilo, terbucarb, terbucloro, terbumetona, terbutilacina, terbutrina, tetraflurona, tenilcloro, tiazafurona, tiazopir, tidiazimin, tidiazurona, tiencarbazona-metilo, tifensulfurona, tiobencarb, tiocarbacilo, tioclorim, topramezona, talcoxidim, triafamona, tri-alato, triasulfurona, tribenurona, tricamba, triclorpir, tridifano, trietacina, trifloxisulfurona, trifluralina, triflusalurona, trifop, trifopsima, trihidroxitriacina, trimeturona, tripropindano, tritac tritosulfurona, vernolato y xilacloro.

Otra realización de la presente divulgación es un método para el control o la prevención del ataque fúngico. Este método comprende aplicar al suelo, la planta, las raíces, el follaje, las semillas o el emplazamiento del hongo, o a un emplazamiento en el que se ha de prevenir la infestación (por ejemplo aplicando a plantas de cereales), una cantidad funcionalmente eficaz de uno o más de los compuestos de Fórmula I. Los compuestos son adecuados para

el tratamiento de diversas plantas a niveles fungicidas, mientras que exhiben baja fitotoxicidad. Los compuestos pueden ser útiles tanto de un modo tanto protector como/o erradicador.

Se ha encontrado que los compuestos tienen un efecto fungicida significativo particularmente para el uso agrícola. Muchos de los compuestos son particularmente eficaces para el uso en cultivos agrícolas y plantas hortícolas. Beneficios adicionales pueden incluir, pero no se limitan a, mejorar la salud de una planta; mejorar el rendimiento de una planta (p. ej., incremento de biomasa y/o incremento del contenido de ingredientes valiosos); mejorar el vigor de una planta (p. ej., mejora del crecimiento de la planta y/u hojas más verdes); mejorar la calidad de una planta (p. ej. mejora del contenido o la composición de ciertos ingredientes); y mejorar la tolerancia al estrés abiótico y/o biótico de la planta.

Las composiciones de Fórmula I pueden ser eficaces contra enfermedades inducidas por patógenos en las que el patógeno fúngico pertenece a al menos un género seleccionado de *Blumeria*, *Podosphaera*, *Sphaerotheca*, *Uncinula*, *Erysiphe*, *Puccinia*, *Phakopsora*, *Gymnosporangium*, *Hemileia*, *Uromyces*, *Alternaria*, *Cercospora*, *Cladosporium*, *Cochliobolus*, *Colletotrichum*, *Magnaporthe*, *Mycosphaerella*, *Phaeosphaeria*, *Pyrenophora*, *Ramularia*, *Rhynchosporium*, *Septoria*, *Venturia*, *Ustilago*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Drechslera*, *Fusarium*, *Botrytis*, *Gibberella*, *Rhizoctonia*, *Pseudocercospora*, *Sclerotinia*, *Helminthosporium*, *Stagonospora*, *Exserohilum* y *Pyricularia*. Patógenos tales como *Venturia inaequalis*, *Septoria tritici*, *Cercospora beticola*, *Cercospora arachidicola*, *Colletotrichum lagenarium*, *Puccinia graminis f. sp. tritici*, *Puccinia recondita tritici*, *Uncinula necator*, *Blumeria graminis* y *Mycosphaerella fijiensis* pueden ser controlados por composiciones de Fórmula I. Adicionalmente, las composiciones de Fórmula I pueden ser eficaces para prevenir o controlar enfermedades incluyendo roña de la manzana, mancha foliar moteada del trigo, septorios de las remolachas azucareras, septorios del cacahuete, antracnosis del pepino, roya foliar del trigo, mildiú polvoriento de la vid, mildiú polvoriento del trigo y sigatoka negra.

La invención se refiere al compuesto de Fórmula I para el uso en estuches para el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos agrícolas o de plantas. En una realización, el estuche incluye una composición que contiene una cantidad eficaz de un compuesto de la presente en una forma adecuada para el aporte a una planta in situ. En algunas realizaciones, el estuche comprende un recipiente que contiene un compuesto de Fórmula I; estos recipientes pueden ser cajas, ampollas, botellas, viales, tubos, bolsas, sacos, blísteres u otras formas de recipiente adecuadas conocidas en la especialidad. Estos recipientes pueden estar hechos de plástico, vidrio, papel estratificado, papel metalizado u otros materiales adecuados para contener compuestos.

Si se desea, el compuesto o los compuestos de la invención se proporcionan junto con instrucciones para administrarlo a una planta, un prado u otra zona agrícola. Las instrucciones incluirán generalmente información acerca del uso de la composición para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno mediados por metaloenzimas. En otras realizaciones, las instrucciones incluyen al menos uno de los siguientes: descripción del compuesto; esquema de dosificación y administración para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o un trastorno agrícolas mediados por metaloenzimas; precauciones; advertencias; descripción de estudios de investigación; y/o referencias. Las instrucciones pueden estar impresas directamente en el recipiente (cuando esté presente) o como una etiqueta aplicada al recipiente, o como una hoja, un folleto, una tarjeta o una carpeta suministrada en o dentro del recipiente.

Los compuestos de la presente divulgación pueden ser eficaces en el uso con plantas en una cantidad inhibitoria de la enfermedad y fisiológicamente aceptable. El término "cantidad inhibitoria de la enfermedad y fisiológicamente aceptable" se refiere a una cantidad de un compuesto que destruye o inhibe la enfermedad de la planta para la que se desea el control, pero no es significativamente tóxica para la planta. Esta cantidad será generalmente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 ppm (partes por millón), prefiriéndose de 1 a 500 ppm. La cantidad exacta de un compuesto requerida varía con la enfermedad fúngica que se va a controlar, el tipo de formulación empleado, el método de aplicación, la especie de planta particular, las condiciones climáticas y similares. Un grado de aplicación adecuado está típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,01 a 0,45 gramos por metro cuadrado, g/m² (de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 4 libras/acre).

Cualquier intervalo o valor deseado dado en la presente se puede extender o alterar sin perder los efectos buscados, como es evidente para el experto para una comprensión de las enseñanzas de la presente.

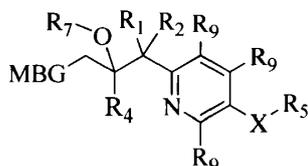
Ejemplos

La presente invención se mostrará ahora usando ejemplos específicos que no se deben considerar limitativos.

Procedimientos experimentales generales

Las definiciones de variables en las estructuras en los esquemas de la presente están de acuerdo con las de las posiciones correspondientes en las fórmulas esbozadas en la presente.

Síntesis de objetivos azólicos

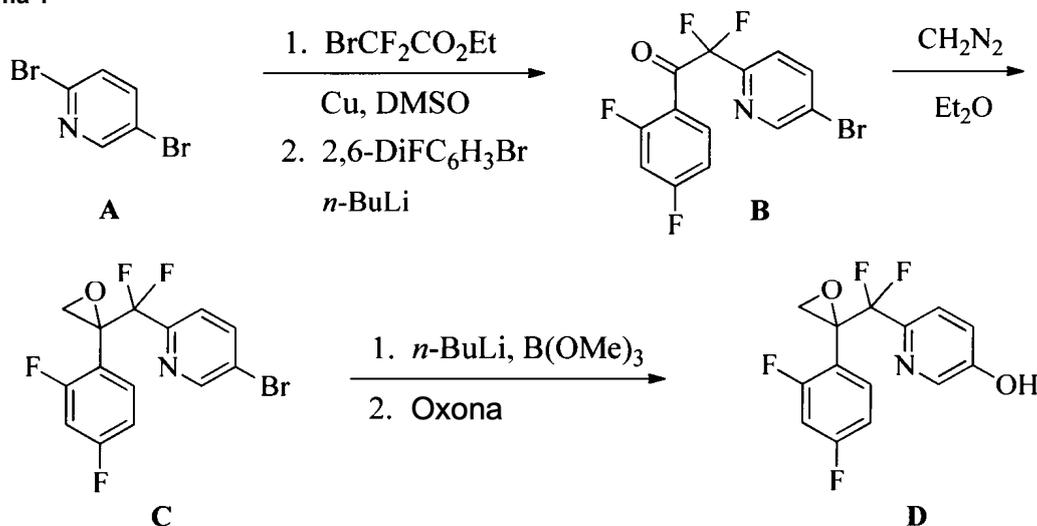


Fórmula I

La síntesis de objetivos azólicos (Fórmula I) se puede efectuar usando la síntesis ejemplar que se muestra posteriormente (Esquema 1). Una amplia gama de arenos y heterociclos, además del ejemplo de la 2-piridina posterior (D), se puede preparar partiendo de materias primas haloaromáticas funcionalizadas (p. ej. A). Para los propósitos de este ejemplo, R₄ en la Fórmula I es un resto bencénico halogenado.

Una síntesis ejemplar de objetivos de Fórmula I comienza con la condensación de A con un α-bromoacetato de etilo activado con cobre seguida por la condensación del producto de éster etílico incipiente con bromodifluorobenceno litiado para producir la cetona B (Esquema 1). La cetona se epoxida con diazometano para proporcionar C. El producto alcohólico D se obtiene al abrir el epóxido C con *n*-butil-litio/borato de trimetilo para proporcionar con tratamiento acuoso el ácido borónico correspondiente; este producto intermedio se convierte en el alcohol a través de oxidación con oxona. El producto intermedio alcohólico D se puede convertir en los éteres (X = O) correspondientes a través de alquilación usando los bromuros de bencilo requeridos (R₅-Br; éteres bencílicos sustituidos) o acoplamientos con ácido arilborónico (éteres fenílicos sustituidos). A continuación, el epóxido de abre con un azol para proporcionar los productos finales de Fórmula I.

Esquema 1



20

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

Se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (2,70 ml, 21,10 mmol) a una suspensión de polvo de cobre (2,68 gramos (g), 42,2 milimoles (mmol)) en dimetilsulfóxido (DMSO; 35 mililitros (ml)) y la mezcla se agitó durante 1 hora (h) a temperatura ambiente (TA). A continuación, se añadió 2,5-dibromopiridina (2,50 g, 10,55 mmol) y la agitación se continuó durante 15 h a TA. La mezcla de reacción se desactivó con cloruro amónico (NH₄Cl) acuoso (ac) y se extrajo con diclorometano (CH₂Cl₂; 3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (H₂O), se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro (Na₂SO₄) y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar la mezcla de productos en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna (eluyendo con acetato de etilo (EtOAc)/hexano) proporcionaba el producto intermedio de éster etílico (2,40 g, 8,57 mmol, 81%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.71 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.42-4.35 (m, 2H), 1.39-1.31 (m, 3H).

Se añadieron secuencialmente *n*-butil-litio (*n*-BuLi, 2,3 Molar (M)) en hexano; 3,70 ml, 8,57 mmol) a -70°C y el éster anterior (2,40 g, 8,57 mmol) en Et₂O (5 ml) después de 15 minutos (min) a una solución agitada de 1-bromo-2,4-difluorobenceno (1,65 g, 8,57 mmol) en éter dietílico (Et₂O; 10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -

35

70°C, se calentó hasta TA y se agitó durante otras 2 h. La mezcla de reacción se desactivó con solución ac de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El compuesto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc/hexano) para proporcionar la cetona **B** (1,30 g, 3,73 mmol, 43%) como un líquido amarillo. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.62 (s, 1H), 8.08-8.04 (m, 2H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 6.88-6.78 (m, 1H). MS(ESI): *m/z* 347, 349 [(M⁺+1)+2].

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

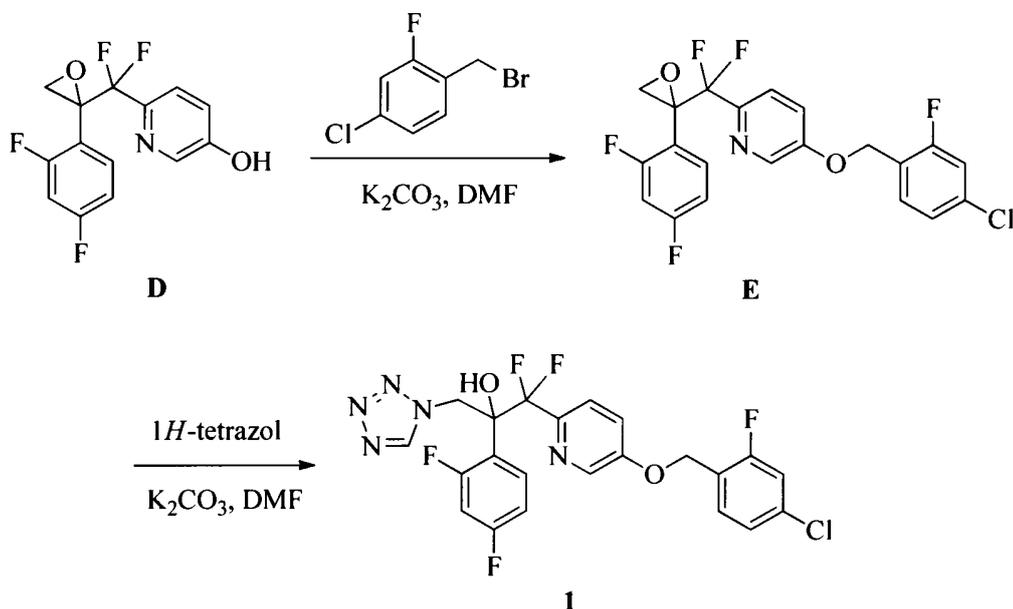
Se añadió diazometano recientemente preparado a 0°C a una solución agitada de la cetona **B** (1,30 g, 3,73 mmol) en Et₂O (300 ml) y la mezcla se calentó hasta TA. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Las materias volátiles se retiraron bajo presión reducida para proporcionar una mezcla de productos en bruto. La cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc/hexano) proporcionaba el oxirano **C** (800 mg, 2,20 mmol, 59%) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.72 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 2H), 6.86-6.83 (m, 1H), 6.77-6.74 (m, 1H), 3.44 (s, 1H), 2.98 (s, 1H). MS(ESI): *m/z* 362, 364 [(M⁺+1)+2].

6-((2-(2,4-Difluorofenil)oxiran-2-il) difluorometil)piridin-3-ol (D)

Se añadió una solución de compuesto **C** (8 g, 22,09 mmol) en Et₂O (50 ml) a -78°C a una solución agitada de *n*-BuLi (1,5 M en hexano; 21 ml, 33,13 mmol) en Et₂O seco (250 ml). Después se agitaron durante 30 min, se añadió a la mezcla de reacción a -78°C borato de trimetilo (5 ml, 44,19 mmol) y la agitación se continuó durante otros 10 min. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se desactivó con ácido acético (HOAc; 40 ml), se diluyó con H₂O (120 ml) y se agitó durante 1 h a TA. La mezcla de reacción se basificó (pH~12) mediante la adición de hidróxido sódico (NaOH) 2 normal (N), la capa orgánica se separó y la capa acuosa se acidificó (pH~6) con ácido clorhídrico (HCl) 1 N. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el ácido borónico correspondiente (7 g, 21,4 mmol, 97%) como un sólido pardo. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.81 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.36-7.35 (m, 1H), 6.93-6.87 (m, 2H), 3.42 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.99-2.98 (m, 1H). MS(ESI): *m/z* 328.1 [M⁺+1].

Se añadió una solución de persulfato potásico (K₂S₂O₈; 1,12 g, 1,83 mmol) en H₂O (5 ml) a TA a una solución agitada del ácido borónico (0,6 g, 1,83 mmol) en acetona (5 ml) y la mezcla se agitó durante 16 h. Después del consumo de la materia prima (mediante cromatografía en capa fina (TLC)), las materias volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada (sat) de bicarbonato sódico (NaHCO₃) (5 ml) y salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para obtener el material en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna (SiO₂, malla 100-200; eluyendo con EtOAc al 10%/hexano) proporcionaba el alcohol **D** (0,3 g, 1,0 mmol, 54,6%) como un sólido blanco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.81 (s, 1H), 7.36-7.35 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.84 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H). MS(ESI): *m/z* 299 [M⁺+1].

Ejemplo 1

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

5 Se preparó 1-(bromometil)-4-cloro-2-fluorobenceno usando el siguiente procedimiento en dos etapas. Se añadió borohidruro sódico (NaBH₄; 0,47 g, 12,6 mmol) a 0°C a una solución agitada de 4-cloro-2-fluorobenzaldehído (1,0 g, 6,31 mmol) en alcohol metílico (CH₃OH; 15 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 1 h. Después del consumo de la materia prima (mediante TLC), la mezcla de reacción se desactivó con trozos de hielo y los materiales volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se diluyó con H₂O (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, malla 100-200) para proporcionar el alcohol correspondiente (0,8 g, 5,0 mmol, 78,7%) como un semisólido. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.41 (q, J = 8.0, 15.6 Hz, 1H), 7.17-7.05 (m, 2H), 4.73 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 1.83 (t, J = 6.2 Hz, 1H).

15 Se añadió tribromuro de fósforo (PBr₃; 0,33 ml, 3,5 mmol) a 0°C a una solución agitada de alcohol (0,8 g, 5,0 mol) en Et₂O seco (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. Después del consumo de la materia prima (por TLC), la mezcla de reacción se desactivó con trozos de hielo y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaHCO₃, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 1-(bromometil)-4-cloro-2-fluorobenceno (0,6 g, 2,7 mmol, 54%) como un líquido amarillo claro. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.41 (q, J = 14.5, 16.6 Hz, 1H), 7.15-7.07 (m, 2H), 4.46 (s, 2H).

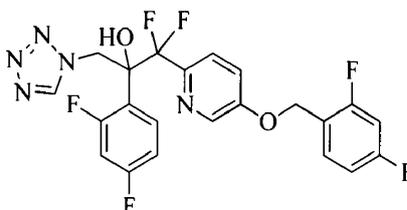
25 Se añadieron 1-(bromometil)-4-cloro-2-fluorobenceno (0,14 g, 0,66 mmol) y carbonato potásico (K₂CO₃; 0,09 g, 0,66 mmol) a TA a una solución agitada del alcohol **D** (0,2 g, 0,66 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (DMF; 3 ml). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta 70°C y se agitó durante 2 h. Después del consumo de la materia prima (por TLC), la mezcla de reacción se desactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, malla 100-200; eluyendo con EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto **E** (0,25 g, 0,56 mmol, 85%) como un sólido blanco. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 8.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.46-7.27 (m, 4H), 7.25-7.17 (m, 2H), 6.88-6.68 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.43 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 5.2 Hz, 1H).

35 Se añadió 1H-tetrazol (0,05 g, 0,85 mmol) seguido por K₂CO₃ (0,07 g, 0,56 mmol) a TA bajo una atmósfera inerte a una solución agitada del compuesto **E** (0,25 g, 0,56 mmol) en DMF (4 ml). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta 65°C y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se desactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron bajo presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, malla 100-200; eluyendo con EtOAc/hexanos) para proporcionar **1** (0,07 g, 0,15 mmol, 26%) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.41-7.30 (m, 3H),

7.20-7.16 (m, 2H), 6.77-6.73 (m, 1H), 6.67 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.08 (d, $J = 14$ Hz, 1H). MS(ESI): m/z 512.1 [$M^+ + 1$], HPLC: 98.07%.

- 5 Los compuestos **19-74**, **83** y **113-118** de la Tabla 1 se prepararon usando las mismas condiciones que el compuesto **1** (Ejemplo 1) a partir del producto intermedio **D** y haluros de bencilo o alquilo disponibles comercialmente o preparados (véase la Tabla 1 Material de partida) y azoles disponibles comercialmente.

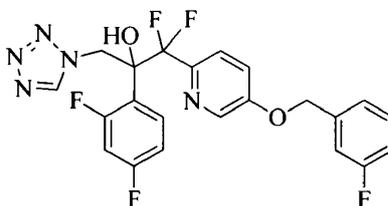
EJEMPLO 2



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

- 10 Se añadieron K_2CO_3 (0,27 g, 2,0 mmol) y 1-(bromometil)-2,4-difluorobenceno (**I-1** según se prepara en el Ejemplo 13; 0,2 g, 1,0 mmol) a TA a una solución agitada del alcohol **D** (0,3 g, 1,0 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta $70^\circ C$ y se agitó durante 5 h. Después del consumo de la materia prima (por TLC), los materiales volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , malla 100-200) eluyendo con EtOAc al 7%/hexano para proporcionar el producto de éter (0,25 g, 0,59 mmol, 58,6%) como un semisólido. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.38 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.48-7.35 (m, 3H), 7.27 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.93-6.81 (m, 3H), 6.75 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.42 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 2.96 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H). MS(ESI): m/z 425 [$M^+ + 1$],
- 15
- 20 Se añadió 1H-tetrazol (0,06 g, 0,88 mmol) seguido por K_2CO_3 (0,08 g, 0,58 mmol) a TA bajo una atmósfera inerte a una solución agitada del producto de éter (0,25 g, 0,58 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta $65^\circ C$ y se agitó durante 7 h. Los materiales volátiles se retiraron bajo presión reducida; el residuo se diluyó con H_2O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El material en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , malla 100-200) eluyendo con EtOAc al 20%/hexano para proporcionar **2** (0,11 g, 0,22 mmol, 38%) como un sólido blancuzco. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.74 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 6.95-6.90 (m, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 6.77-6.73 (m, 1H), 6.88-6.85 (m, 1H), 5.57 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.08 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H). MS(ESI): m/z 495 [$M^+ + 1$]. HPLC: 98.89%.
- 25
- 30

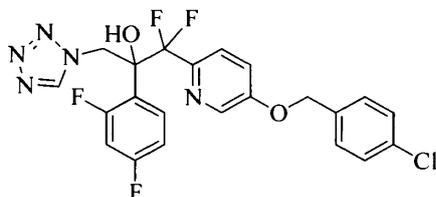
EJEMPLO 3



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

- 35 El compuesto **3** se preparó de un modo similar al compuesto **1** a partir de 1-(bromometil)-3-fluorobenceno para proporcionar un jarabe (0,02 g, 0,04 mmol, 15,5%). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.73 (s, 1H), 8.25 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.52 (t, $J = 3.5$ Hz, 2H), 7.40-7.26 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.77-7.6.75 (m, 1H), 6.66 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.56 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.06 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H). MS(ESI): m/z 478.2 [$M^+ + 1$], HPLC: 99.49%.

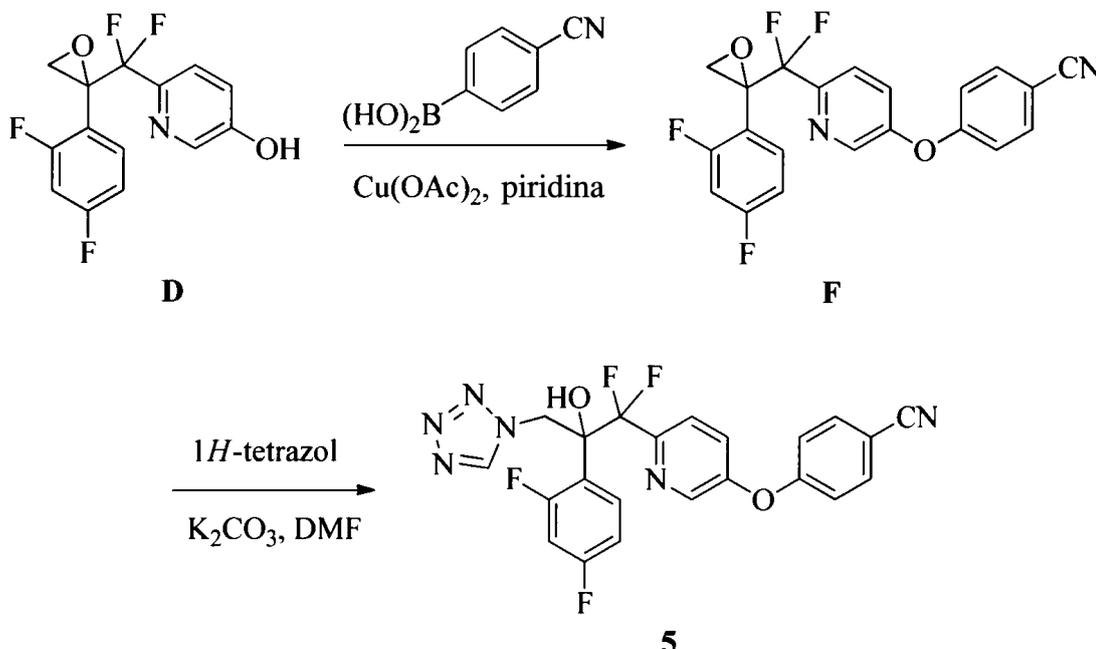
EJEMPLO 4



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

5 El compuesto **4** se preparó de un modo similar al compuesto **1** a partir de 1-(bromometil)-4-clorobenceno para proporcionar un jarabe (0,04 g, 0,08 mmol, 28,7%). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.73 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.34-7.29 (m, 2H), 7.28 (dd, $J = 9.0, 3.0$ Hz, 1H), 6.77-6.73 (m, 1H), 6.67 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.55 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 5.08 (d, $J = 14.5$ Hz, 2H). MS(ESI): m/z 494.1 $[\text{M}^+ + 1]$. HPLC: 99.43%.

EJEMPLO 5



10

4-(6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-iloxi)benzonitrilo (5)

15 Se añadieron secuencialmente ácido 4-(cianofenil)borónico (0,24 g, 1,6 mmol), el alcohol **D** (0,5 g, 1,6 mmol), acetato de cobre(II) ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$; 0,31 g, 1,6 mmol) y piridina (0,65 ml, 8,0 mmol) a TA a una suspensión agitada de tamicés moleculares (0,5 g, 4 Å) en CH_2Cl_2 (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 24 h. Después del consumo de la materia prima (por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un taco de Celite®, y el lecho de Celite® se lavó con CH_2Cl_2 (10 ml). El filtrado se lavó con solución sat. de sulfato de cobre(II) (CuSO_4) (25 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. Después de la filtración y la evaporación, el material en bruto se sometió a cromatografía en columna (SiO_2 , malla 100-200; eluyendo con EtOAc/hexanos) para proporcionar **F** (0,1 g, 0,25 mmol, 15%) como un líquido. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 8.47 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.55-7.36 (m, 3H), 7.14-7.04 (m, 2H), 6.91-6.70 (m, 3H), 3.46 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H). MS(ESI): m/z 401.5 $[\text{M}^+ + 1]$.

20

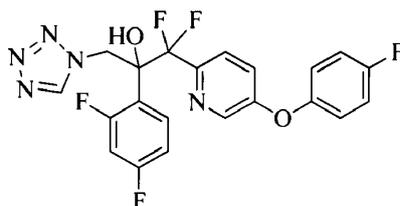
25

Se añadieron 1H-tetrazol (0,03 g, 0,45 mmol) seguido por K_2CO_3 (0,04 g, 0,3 mmol) a TA bajo una atmósfera inerte a una solución agitada del compuesto **F** (0,12 g, 0,3 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron bajo presión reducida. El material en bruto

obtenido se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, malla 100-200; eluyendo con EtOAc/hexanos) para proporcionar **5** (0,03 g, 0,06 mmol, 21%) como un líquido amarillento. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.83-6.74 (m, 2H), 5.40 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H). MS(ESI): *m/z* 471.1 [M⁺+1]. HPLC: 99.33%.

Los compuestos **75** - **82** de la Tabla 1 se prepararon usando las mismas condiciones que el compuesto **5** (Ejemplo 5) a partir del producto intermedio **D** y ácidos borónicos disponibles comercialmente (véase la Tabla 1 Materia prima) y azoles disponibles comercialmente.

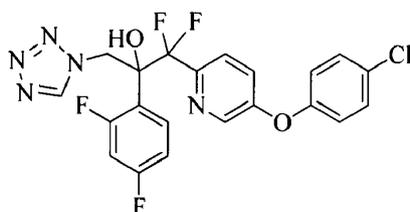
10 EJEMPLO 6



2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**6**)

El compuesto **6** se preparó de un modo similar al compuesto **5** a partir de ácido (4-fluorofenil)borónico para proporcionar un sólido **6** (0,1 g, 0,22 mmol, 42,4%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.26-7.03 (m, 4H), 6.79-6.70 (m, 2H), 5.49 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H). MS(ESI): *m/z* 494.1 [M⁺+1]. HPLC: 99.43%.

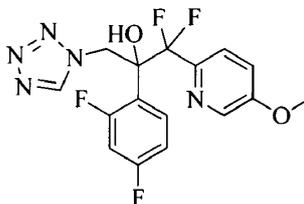
EJEMPLO 7



1-(5-(4-Clorofenoxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**7**)

El compuesto **7** se preparó de un modo similar al compuesto **5** a partir de ácido (4-clorofenil)borónico para proporcionar un sólido (**7**) (50 mg, 0,1 mmol, 35,7%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 3H), 7.30 (dd, *J* = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.80-6.77 (m, 1H), 6.76-6.71 (m, 1H), 5.49 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H). MS(ESI): *m/z* 479 [M⁺+1], HPLC: 98.43%.

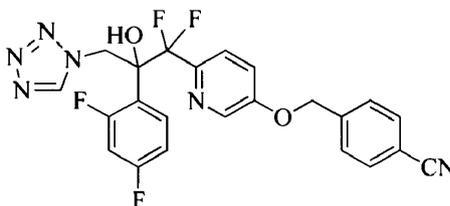
EJEMPLO 8



2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-metoxipiridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (8):

5 El compuesto **8** se preparó de un modo similar al compuesto **1** a partir de 2-bromo-5-metoxipiridina para proporcionar un sólido de color canela (28 mg, 10%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.74 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.34-7.33 (m, 1H), 7.24-7.23 (m, 1H), 6.75-6.74 (m, 1H), 6.67-6.66 (m, 1H), 5.58 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 5.07 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H). MS(ESI): *m/z* 382 [M⁺-1]. HPLC: 92.37%.

EJEMPLO 9

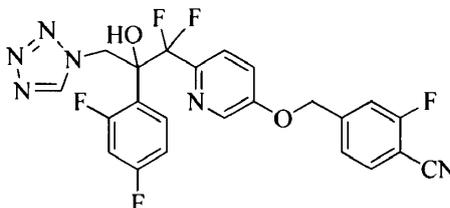


10 4-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)benzonitrilo (9)

15 El compuesto **9** se preparó de un modo similar al compuesto **1** a partir de 4-(bromometil)benzonitrilo para proporcionar un sólido blanco (80 mg, 33%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.75-7.52 (m, 3H), 7.43 (br s, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.31-7.29 (m, 1H), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.70-6.67 (m, 1H), 5.51 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.13 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H). MS(ESI): *m/z* 485 [M⁺+1]. HPLC: 97.12%.

El compuesto **83** de la Tabla 1 se preparó usando las mismas condiciones que el compuesto **9** (Ejemplo 9) a partir del producto intermedio **D**.

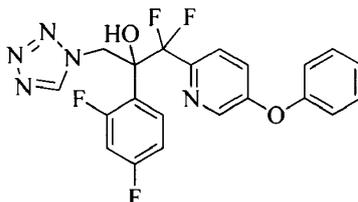
EJEMPLO 10



20 4-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo (10)

25 El compuesto **10** se preparó de un modo similar al compuesto **1** a partir de 4-(bromometil)-2-fluorobenzonitrilo para proporcionar un sólido blanco (90 mg, 36%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.38-7.36 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 3H), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.71-6.68 (m, 1H), 5.50 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.15 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H). MS(ESI): *m/z* 503 [M⁺+1], HPLC: 95.84%.

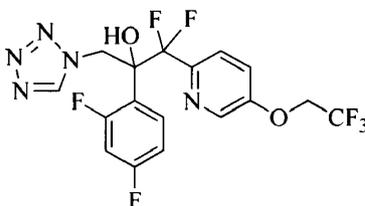
EJEMPLO 11



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

5 El compuesto **11** se preparó de un modo similar al compuesto **5** a partir de ácido fenilborónico para proporcionar un sólido (30 mg, 8,7%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.74 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.45-7.35 (m, 3H), 7.30-7.29 (m, 1H), 7.28-7.27 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.79-6.74 (m, 1H), 6.72-6.69 (m, 1H), 5.54 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H). MS(ESI): *m/z* 446.8 [M⁺+1], HPLC: 99.5%.

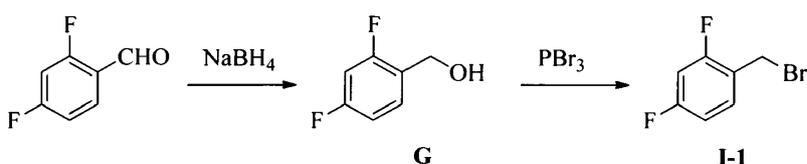
EJEMPLO 12



10 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-(2,2,2-trifluoro etoxi)piridin-2-il)propan-2-ol (12)

El compuesto **12** se preparó de un modo similar al compuesto **1** a partir de 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano para proporcionar un sólido amarillo claro (23,0 mg, 50%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.21 (br s, 1H), 6.78-6.73 (m, 1H), 6.69-6.66 (m, 1H), 5.55 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.12 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.43 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H). MS(ESI): *m/z* 452.1 [M⁺+1]. HPLC: 98.05%.

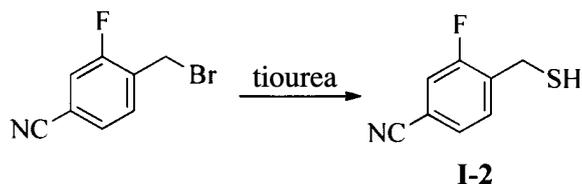
15 EJEMPLO 13 - PREPARACIÓN DE PRODUCTOS INTERMEDIOS



(1-(Bromometil)-2,4-difluorobenceno) (I-1)

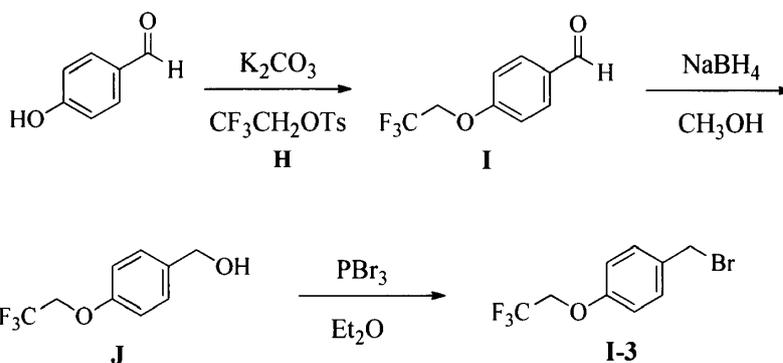
20 Se añadió NaBH₄ (266 mg, 7,04 mmol) en porciones a 0°C a una solución agitada de 2,4-difluorobenzaldehído (500 mg, 3,52 mmol) en CH₃OH (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Después de la finalización de la reacción (por TLC), el CH₃OH se retiró bajo presión reducida, se diluyó con H₂O enfriada con hielo (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (40 ml) y salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para obtener el material en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10%/hexanos proporcionaba el alcohol **G** (450 mg, 3,12 mmol, 88%) como un líquido incoloro. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.45-7.33 (m, 1H), 6.83-6.75 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 1.79 (br s, OH).

30 Se añadió PBr₃ (0,2 ml, 2,18 mmol) a 0°C a una solución del compuesto **G** (450 mg, 3,12 mmol) en Et₂O (10 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Después de la finalización de la reacción (por TLC), la mezcla de reacción se desactivó con H₂O enfriada con hielo (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (40 ml) y salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para obtener el material en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5%/hexanos proporcionaba el bromuro **I-1** (420 mg, 2,02 mmol, 65%) como un líquido incoloro. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.43-7.31 (m, 1H), 6.92-6.77 (m, 2H), 4.48 (s, 2H).



3-Fluoro-4-(mercaptometil)benzonitrilo (I-2)

Una mezcla de 4-(bromometil)-3-fluorobenzonitrilo (0,8 g, 3,7 mmol) y tiourea (0,57 g, 7,4 mmol) en alcohol etílico (EtOH; 20 ml) se calentó hasta reflujo durante 1 h. El avance de la reacción se comprobó mediante TLC; la mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con EtOAc (50 ml), se trató con NaOH 1,6 N y se agitó durante 20 h a TA. La mezcla de reacción se ajustó hasta pH~4 con HCl concentrado y se diluyó con Et₂O (50 ml). La capa orgánica se lavó con H₂O (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el **I-2** en bruto (300 mg). El material en bruto se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (dd, *J* = 9.5 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 3.76 (s, 2H).



1-(Bromometil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzeno (I-3)

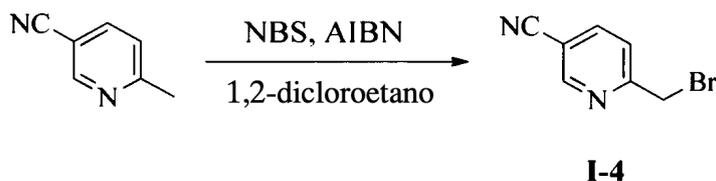
Se añadieron trietilamina (Et₃N; 27,8 ml, 200 mmol), cloruro de *p*-toluenosulfonilo (19,1 g, 100 mmol) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (DMAP; 10 mg) a 0°C bajo una atmósfera inerte a una solución agitada de 2,2,2-trifluoroetanol (10,0 g, 100 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA y la agitación se continuó durante otras 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto **H** (25,0 g, 98,42 mmol; en bruto) como un semisólido. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.35 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H). MS(ESI): *m/z* 256 [M+2]⁺.

Se añadió compuesto **H** (0,5 g, 1,97 mmol) a TA bajo una atmósfera inerte a una suspensión agitada de 4-hidroxibenzaldehído (0,24 g, 1,97 mmol) y K₂CO₃ (1,36 g, 9,84 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C y se agitó durante 18 h. Después de la finalización de la reacción (por TLC), la mezcla de reacción se desactivó con H₂O enfriada con hielo (25 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para obtener el material en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10%/hexano proporcionaba el compuesto **I** (0,4 g, 1,8 mmol, 93%) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 9.93 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.44 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H).

Se añadió NaBH₄ (0,14 g, 3,6 mmol) a 0°C a una solución agitada de **I** (0,4 g, 1,8 mmol) en CH₃OH (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. Después de la finalización de la reacción (por TLC), los materiales volátiles se retiraron bajo presión reducida. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O enfriada con hielo (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (40 ml) y salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para obtener el material en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20%/hexanos)

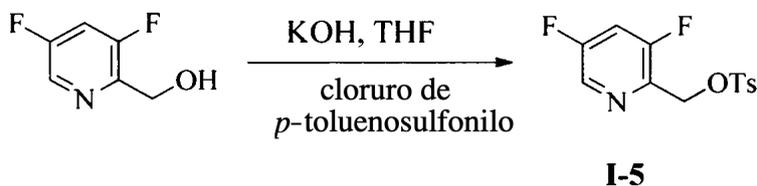
proporcionaba **J** (0,3 g, 1,35 mmol, 75%) como un líquido incoloro. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.33 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.64 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.35 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.58 (t, $J = 6.0$ Hz, OH),

Se añadió PBr_3 (0,25 g, 0,95 mmol) a 0°C a una solución agitada del compuesto **J** (0,3 g, 1,35 mmol) en Et_2O (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. Después del consumo completo de la materia prima (por TLC), la mezcla de reacción se desactivó con H_2O enfriada con hielo (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para obtener el material en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10%/hexanos proporcionaba el compuesto **I-3** (0,25 g, 0,87 mmol, 65%) como un líquido incoloro. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 7.36 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.35 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H).



6-(Bromometil)nicotinonitrilo (I-4)

Se añadió *N*-bromosuccinimida (NBS; 1,52 g, 8,54 mmol) y seguida por 2,2'-azobis(isobutironitrilo) (AIBN; 0,14 g, 0,85 mmol) a TA a una solución agitada de 6-metilnicotinonitrilo (1,0 g, 8,47 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 ml). A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C y se agitó durante 14 h. Después del consumo completo de la materia prima (por TLC), la mezcla de reacción se enfrió hasta TA y los materiales volátiles se retiraron bajo presión reducida para obtener el material en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10%/hexano proporcionaba el compuesto **I-4** (0,6 g, 3,05 mmol, 36 %) como un líquido incoloro. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.67-7.62 (m, 2H), 7.21 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H).

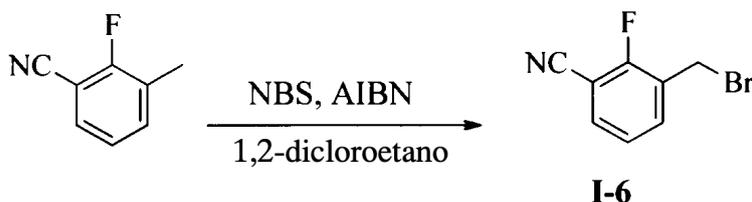


20

4-Metilbencenosulfonato de (3,5-difluoropiridin-2-il)metilo (I-5)

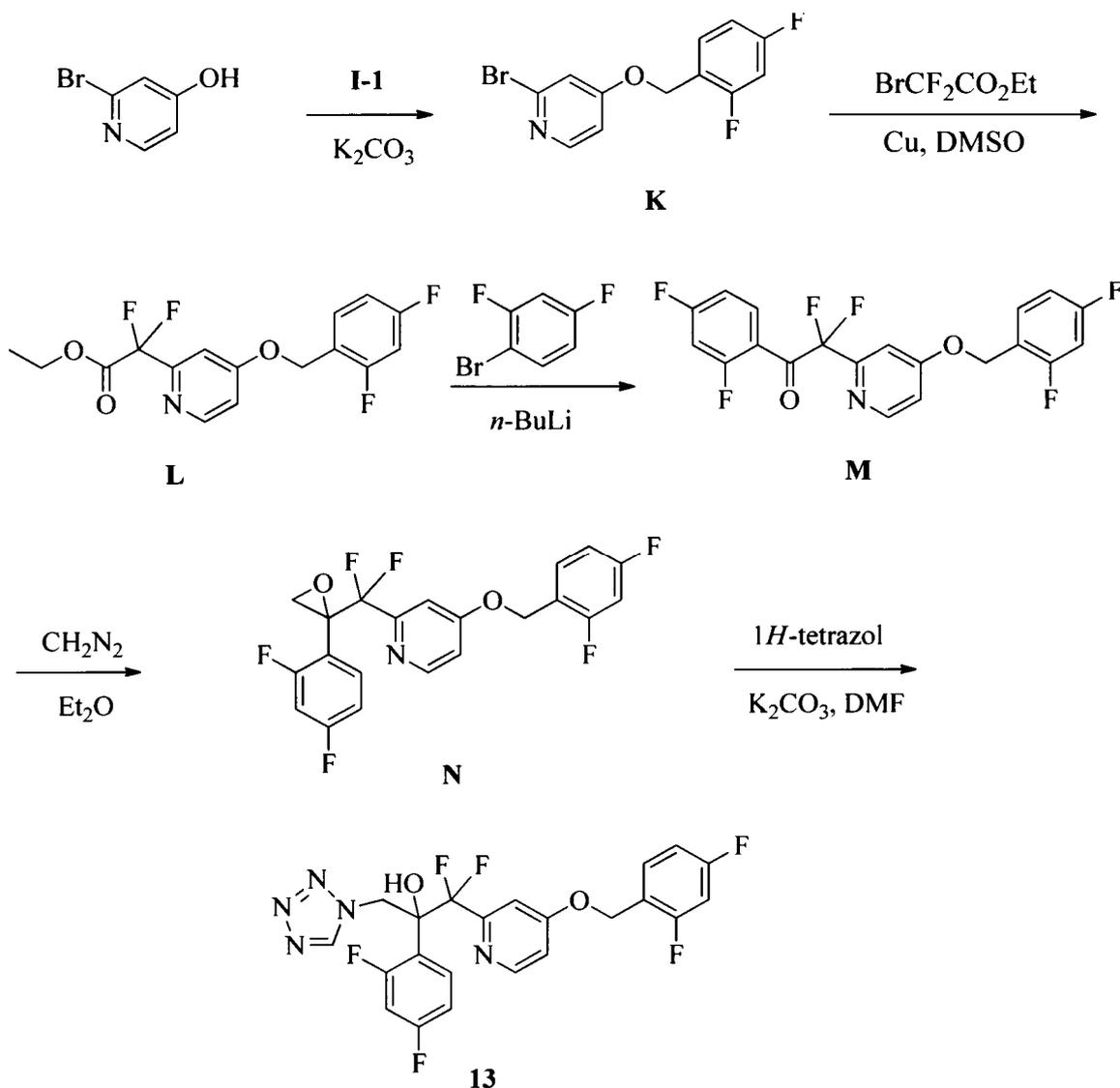
Se añadió hidróxido potásico (KOH; 0,14 g, 2,55 mmol) a TA a una solución de (3,5-difluoropiridin-2-il)metanol (0,25 g, 0,7 mmol) en tetrahidrofurano (THF; 10 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió lentamente a TA cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,42 g, 2,21 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otras 18 h. Después del consumo completo de la materia prima (por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para obtener el material en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 15%/hexano proporcionaba el compuesto **I-5** (0,18 g, 0,25 mmol, 35%) como un líquido incoloro. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.29 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.20-7.16 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.45 (s, 3H)

30



3-(Bromometil)-2-fluorobenzonitrilo (I-6)

Se añadieron NBS (266 mg, 1,49 mmol) y AIBN (29 mg, 0,15 mmol) a TA a una solución agitada de 2-fluoro-3-metilbenzonitrilo (200 mg, 1,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 ml). A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Después del consumo completo de la materia prima (por TLC), la mezcla de reacción se enfrió hasta TA. Los materiales volátiles se retiraron bajo presión reducida para obtener el material en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 2-3%/hexano proporcionaba el compuesto **I-6** (250 mg, 1,15 mmol, 78%) como un líquido incoloro. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.69-7.65 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 4.50 (s, 2H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 14**1-(4-((2,4-Difluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (13)**

Se añadieron secuencialmente K_2CO_3 (133 mg, 0,96 mmol) y el compuesto **I-1** (100 mg, 0,48 mmol) a TA a una solución agitada de 2-bromopiridin-4-ol (84 mg, 0,48 mmol) en DMF (4 ml). La mezcla se calentó gradualmente hasta 70°C y se agitó durante 3 h. Después de la finalización de la reacción (por TLC), la mezcla de reacción se desactivó con H_2O enfriada con hielo (30 ml) y se extrajo con $EtOAc$ (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para obtener el material en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con $EtOAc$ al 15%/hexano proporcionaba el compuesto **K** (70 mg, 0,23 mmol, 48%) como un sólido

amarillo. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 8.20 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.09 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.98-6.82 (m, 3H), 5.10 (s, 2H). MS(ESI): m/z 302 $[\text{M}+2]^+$.

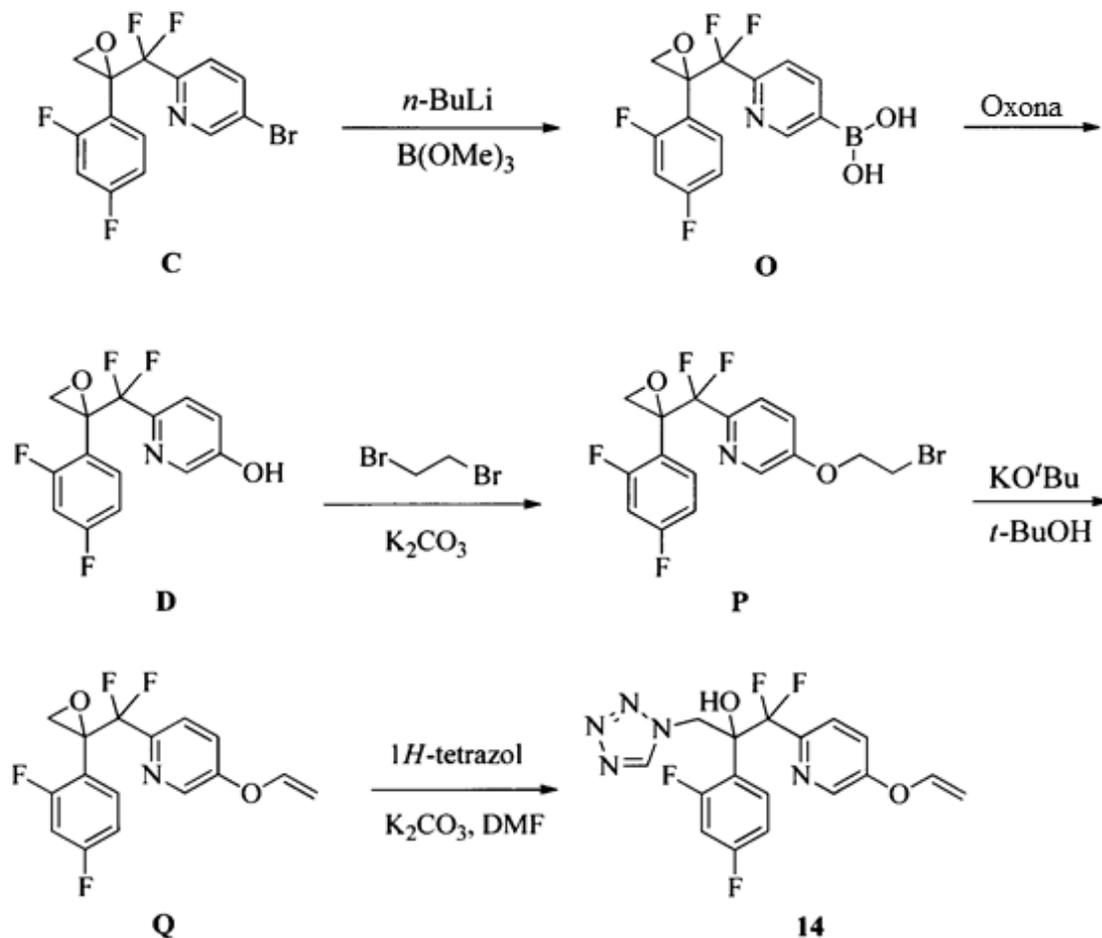
5 Se añadió 2-bromo-2,2-difluoroacetato de etilo (0,06 ml, 0,46 mmol) a una suspensión de polvo de cobre (60 mg, 0,93 mmol) en DMSO (5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h a TA bajo una atmósfera inerte. Se añadió compuesto **K** (70 mg, 0,23 mmol) a la solución resultante, la agitación se continuó durante 10 h a TA. Después de la finalización de la reacción (por TLC), la mezcla de reacción se desactivó con solución sat. de NH_4Cl (30 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para obtener el material en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10%/hexano proporcionaba el éster **L** (30 mg, 0,09 mmol, 37%) como un semisólido. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 8.48 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.51-7.39 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.98-6.83 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 4.37 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS(ESI): m/z 344 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Se añadió *n*-BuLi (1,6 M en hexano; 0,06 ml, 0,09 mmol) a -78°C a una solución agitada de 1-bromo-2,4-difluorobenceno (0,01 ml, 0,09 mmol) en Et_2O (3 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min bajo una atmósfera inerte. Una solución del éster **L** (30 mg, 0,09 mmol) en Et_2O (2 ml) se añadió a la mezcla de reacción a -78°C y la agitación se continuó durante otras 2 h. Después de la finalización de la reacción (por TLC), la mezcla de reacción se desactivó con solución sat. de NH_4Cl (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para obtener el material en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20%/hexano proporcionaba la cetona **M** (10 mg, 0,02 mmol, 27%) como un semisólido incoloro. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 8.38 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.10-8.02 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.00-6.83 (m, 5H), 5.18 (s, 2H). MS(ESI): m/z 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Se añadieron diazometano recientemente preparado [preparado al disolver NMU (439 mg, 4,26 mmol) en una mezcla 1:1 de solución de KOH al 10% (20 ml) y Et_2O (20 ml) a 0°C a una solución agitada de la cetona **M** (350 mg, 0,85 mmol) en Et_2O (10 ml) seguido por la separación y el secado de la capa orgánica usando pellas de KOH] a -5°C , y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta TA y la agitación se continuó durante otras 16 h. El avance de la reacción se comprobó mediante TLC. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para obtener el material en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 25%/hexano proporcionaba el epóxido **N** (120 mg, 0,28 mmol, 33%) como un semisólido. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 8.50 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.47-7.32 (m, 2H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.97-6.69 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 3.46 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.98-2.95 (m, 1H). MS(ESI): m/z 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

35 Se añadieron secuencialmente 1*H*-tetrazol (30 mg, 0,42 mmol) y K_2CO_3 (39 mg, 0,28 mmol) a TA bajo una atmósfera inerte a una solución agitada del epóxido **N** (120 mg, 0,28 mmol) en DMF seca (5 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó gradualmente hasta 65°C y se agitó durante 8 h. El avance de la reacción se comprobó mediante TLC. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O enfriada con hielo (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para obtener el material en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 45%/hexano proporcionaba **13** (35 mg, 0,07 mmol, 25%) como un semisólido amarillo claro. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.78 (s, 1H), 8.32 (s, 1H) 8.06 (s, 1H) 7.41-7.32 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.94-6.80 (m, 3H), 6.76-6.72 (m, 1H), 6.68-6.60 (m, 1H), 5.58 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.10 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H). MS(ESI): m/z 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC: 96%.

EJEMPLO 15


2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-(viniloxi)piridin-2-il)propan-2-ol (14)

5 Se añadió en porciones oxona (93,9 g, 153 mmol) a una solución del compuesto **O** (10,0 g, 30,5 mmol) en acetona-
 H₂O (1:1; 300 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 18 h. Después del consumo completo de la materia
 prima (por TLC), los materiales volátiles se concentraron bajo presión reducida. La mezcla de reacción se diluyó con
 H₂O (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (150 ml)
 y salmuera (150 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para obtener el
 material en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al
 10 30%/hexanos proporcionaba el compuesto **D** (5,5 g, 18,4 mmol, 60%) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (500 MHz,
 CDCl₃): δ 8.28 (s, 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.83-6.81 (m, 1H), 6.76-6.74 (m, 1H), 5.91 (br s,
 OH), 3.42 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H). MS(ESI): *m/z* 300 [M+H]⁺.

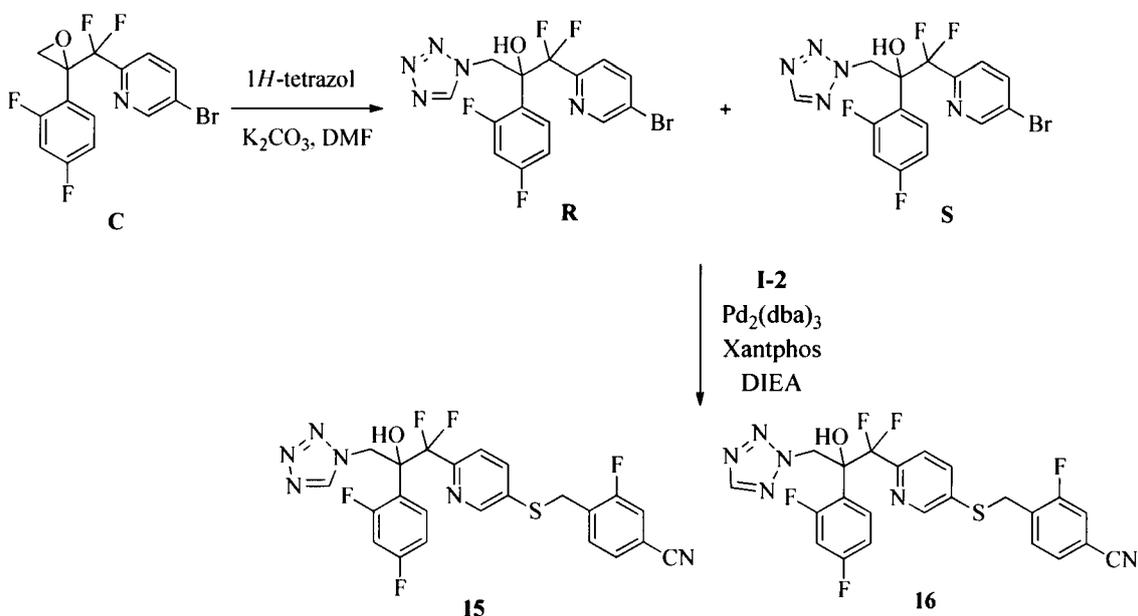
15 Una mezcla del compuesto **D** (100 mg, 0,33 mmol), 1,2-dibromoetano (310 mg, 1,67 mmol) y K₂CO₃ (460 mg, 3,34
 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 70°C durante 16 h. Después del consumo completo de la materia prima (por TLC),
 la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con H₂O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los
 extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y
 se concentraron bajo presión reducida para obtener el material en bruto. La purificación mediante cromatografía en
 20 columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30%/hexano proporcionaba el compuesto **P** (30 mg, 0,07 mmol,
 22%) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.35 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.21 (dd,
J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 4.36 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.67 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.43 (d,
J = 5.0 Hz, 1H), 2.95 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H).

25 Se añadió *tert*-butóxido potásico (KO^tBu; 28 mg, 0,25 mmol) a una solución agitada del compuesto **P** (30 mg, 0,07
 mmol) en alcohol *t*-butilico (*t*-BuOH; 10 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Después del consumo completo
 de la materia prima (por TLC), los materiales volátiles se evaporaron bajo presión reducida para obtener el material

en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20%/hexano proporcionaba el **Q** (15 mg, 0,05 mmol, 62%) como un sólido blancuzco. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.41 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 9.0 Hz, 3.0 Hz, 1H), 6.85-6.83 (m, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 6.65 (dd, J = 13.5 Hz, 6.0 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 13.5 Hz, 1.0 Hz, 1H), 4.64 (dd, J = 6.0 Hz, 1.0 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 4.5 Hz, 1H).

Se añadieron secuencialmente *1H*-tetrazol (48 mg, 0,69 mmol) y K_2CO_3 (63 mg, 0,46 mmol) a TA bajo una atmósfera inerte a una solución agitada del epóxido **Q** (150 mg, 0,46 mmol) en DMF seca (10 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó gradualmente hasta 65°C y se agitó durante 16 h. Después del consumo completo de la materia prima (por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con H_2O enfriada con hielo (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo presión reducida para obtener el material en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 40%/hexano proporcionaba **14** (25,5 mg, 0,06 mmol, 14%) como un jarabe incoloro espeso. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.74 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 3H), 6.77-6.74 (m, 1H), 6.69-6.66 (m, 1H), 6.63-6.60 (m, 1H), 5.57 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 4.5 Hz, 1H). MS(ESI): m/z 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC: 99%.

EJEMPLO 16



4-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)tio)metil)-3-fluorobenzonitrilo (15) y 4-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(2H-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)tio)metil)-3-fluorobenzonitrilo (16)

Se añadieron secuencialmente K_2CO_3 (1,9 g, 13,87 mmol) y *1H*-tetrazol (1,55 g, 20,72 mmol) a TA a una solución agitada del epóxido **C** (5 g, 13,8 mmol) en DMF (15 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 65°C y se agitó durante 16 h. El progreso de la reacción se comprobó mediante TLC. La reacción se diluyó con H_2O enfriada con hielo (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con H_2O (30 ml) y salmuera (30 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro para obtener un producto en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 35%/hexano proporcionaba el compuesto **S** (1,0 g, 2,31 mmol, 17%) como un jarabe incoloro y eluyendo con EtOAc al 40%/hexano proporcionaba el compuesto **R** (2,7 g, 6,24 mmol, 45%) como un sólido blancuzco. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.78-6.73 (m, 1H), 6.70-6.66 (m, 1H), 5.60 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 14.5 Hz, 1H). MS(ESI): m/z 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Una solución agitada de **R** (100 mg, 0,23 mmol), **I-2** (38 mg, en bruto), diisopropiletilamina (DIEA; 0,07 ml, 0,57 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$; (11 mg, 0,011 mmol) y Xantphos (13 mg, 0,023 mmol) en tolueno (1 ml) se calentó a 100°C durante 1 h bajo condiciones de microondas. El avance de la reacción se comprobó mediante LC-MS (para confirmación adicional). La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de Celite® y el taco se lavó con EtOAc (3 x 15 ml). El filtrado se lavó con H_2O (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el material en bruto. La purificación

mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) preparativa proporcionaba **15** (15 mg, 0,03 mmol, 11%) como un líquido incoloro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.73 (s, 1 H), 8.38 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42-7.28 (m, 4H), 6.79-6.67 (m, 2H), 5.50 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.19 (s, 2H). MS (ESI): m/z 519 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC: 98%.

Una solución agitada de **S** (300 mg, 0,69 mmol), **I-2** (116 mg, en bruto), DIEA (0,22 ml, 1.7 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (31 mg, 0,03 mmol) y Xantphos (39 mg, 0,069 mmol) en tolueno (3 ml) se calentó a 100°C durante 1 h bajo condiciones de microondas. El avance de la reacción se comprobó mediante LC-MS. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de Celite® y el taco se lavó con EtOAc (3 x 15 ml). El filtrado se lavó con H_2O (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para proporcionar el material en bruto. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionaba **16** (50 mg, 0,09 mmol, 14%) como un líquido incoloro. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.43 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.66 (dd, $J = 8.5$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.41-7.33 (m, 4H), 6.81-6.78 (m, 1H), 6.71-6.68 (m, 1H), 5.82 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.19 (s, 2H). MS(ESI): 519 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC: 96%.

Métodos de HPLC preparativa para la purificación de **15** y **16**

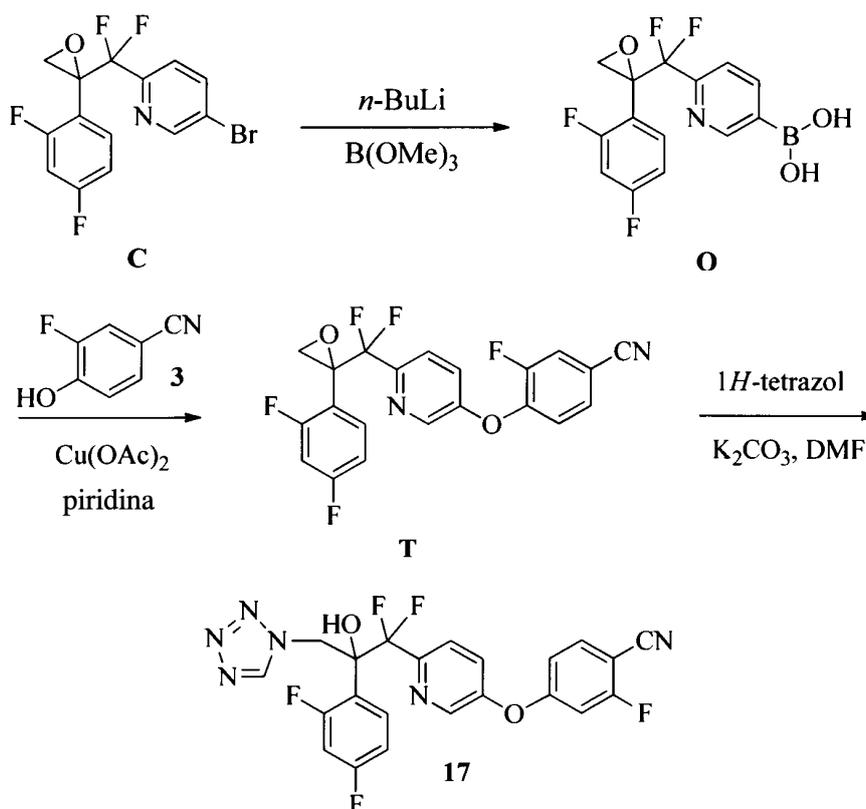
Columna: Sunfire C-18 (250 x 19 mm, 10 μ)

Fase móvil: A) Acetonitrilo; B) Ácido trifluoroacético (TFA) al 0,1% (ac)

Caudal: 15 ml/min

Tiempo (min)/% de B: 0,01/55, 3/55, 20/45, 26/40, 26,1/0, 35/0

EJEMPLO 17



4-((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)-2-fluorobenzonitrilo (**17**)

Se añadió $n\text{-BuLi}$ (2,3 M en hexano; 86 ml, 138 mmol) a -78°C a una solución agitada del compuesto **C** (25,0 g, 69,0 mmol) en Et_2O (250 ml). Después de agitarse durante 45 min, se añadió a la mezcla de reacción a -78°C una solución de borato de trimetilo (15,6 ml, 138 mmol) en Et_2O (50 ml) y la agitación se continuó durante otros 30 min.

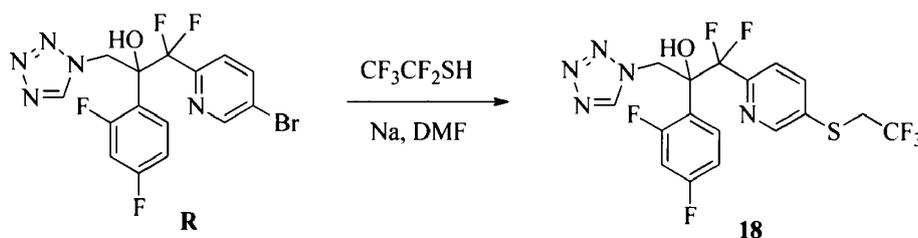
La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se desactivó con HOAc-H₂O (1:2.5; 240 ml) y la agitación se continuó durante otra 1 h a TA. El pH se ajustó hasta ~14 con solución de NaOH 2 N. La capa orgánica se separó. La capa acuosa se ajustó hasta pH~6 con HCl 1 N y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (250 ml) y salmuera (250 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto **O** (1,2 g, 3,67 mmol, 66%) como un sólido pardo. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 8.81 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36-7.35 (m, 1H), 6.93-6.87 (m, 2H), 3.42 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.99-2.98 (m, 1H). MS(ESI): *m/z* 328.1 [M+H]⁺.

Se añadieron ácido (6-((2-(2,4-difluorofenil)oxiran-2-il)difluorometil)piridin-3-il)borónico (**O**; 500 mg, 1,53 mmol), Cu(OAc)₂ (276 mg, 1,53 mmol), piridina (0,6 ml, 7,65 mmol), tamices moleculares de 4 Å en polvo a una suspensión de 2-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo (270 mg, 1,99 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h bajo una atmósfera de oxígeno. Después del consumo de la materia prima (por TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de un taco de Celite® para retirar los tamices moleculares y el taco se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 25 ml). El filtrado se lavó con H₂O (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el material en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30%/hexano proporcionaba el compuesto **T** (100 mg, en bruto) como un jarabe incoloro espeso. (Nota: todos los protones característicos se observaban en el espectro de ¹H NMR).

Se añadieron secuencialmente 1*H*-tetrazol (56 mg, 0,81 mmol) y K₂CO₃ (74 mg, 0,53 mmol) a TA bajo una atmósfera inerte a una solución agitada del epóxido **T** (120 mg, en bruto) en DMF seca (10 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó gradualmente hasta 65°C y se agitó durante 16 h. Después del consumo completo de la materia prima (por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con H₂O enfriada con hielo (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para obtener el material en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 40%/hexano proporcionaba **17** (25 mg, 0,04 mmol, 3% a lo largo de dos etapas) como un jarabe incoloro espeso. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.69-7.66 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 2H), 7.04 (s, *OH*), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.83-6.76 (m, 2H), 5.37 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H). MS(ESI): *m/z* 487 [M-H]⁻. HPLC: 98%.

Los compuestos **84 - 90** de la Tabla 1 se prepararon usando las mismas condiciones que el compuesto **17** (Ejemplo 17) a partir del producto intermedio **D** y fenoles disponibles comercialmente (véase la Tabla 1 Materia prima) y azoles disponibles comercialmente.

EJEMPLO 18



2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((2,2,2-trifluoroetil)tio)piridin-2-il)propan-2-ol (**18**)

Se añadió en porciones sodio metálico (50 mg, 2,17 mmol) a 2,2,2-trifluoroetanol (0,17 ml, 1,90 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 2 h a TA. Una solución del compuesto **R** (200 mg, 0,46 mmol) en DMF (2,0 ml) se añadió a la mezcla anterior a 0°C. La mezcla de reacción resultante se calentó gradualmente hasta 80°C y se agitó durante 16 h. Después del consumo completo de la materia prima (por TLC), la mezcla de reacción se desactivó con H₂O enfriada con hielo (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo presión reducida para obtener el material en bruto. La purificación mediante HPLC preparativa proporcionaba **18** (15 mg, 0,032 mmol, 6,94%) como un semisólido. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.73 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.89-7.87 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.03 (s, *OH*), 6.78-6.74 (m, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 5.55 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.49 (q, *J* = 9.5 Hz, 2H). MS(ESI): *m/z* 468 [M+H]⁺. HPLC: 98%.

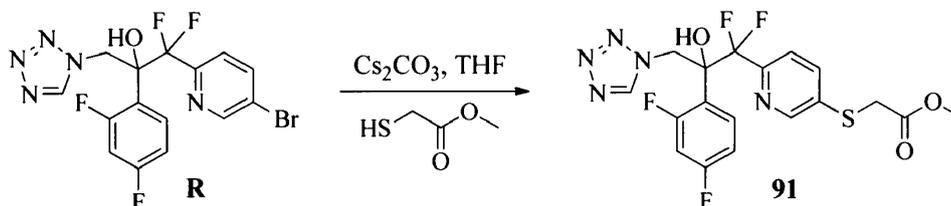
Métodos de HPLC preparativa para la purificación de **18**

Columna: Deltapak C-4 (300 x 19 mm, 15μ)

Fase móvil: A) Acetonitrilo; B) Ácido trifluoroacético (TFA) al 0,1% (ac)

Caudal: 15 ml/min

Tiempo (min)/% de B: 0,01/80, 4/80, 15/30, 20/30

EJEMPLO 19

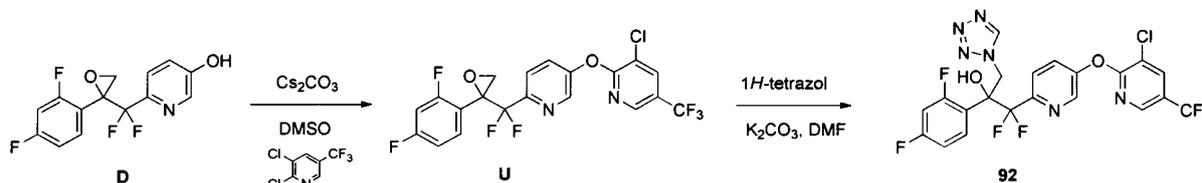
5

2-(6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il) propil)piridin-3-il)tio)acetato de metilo (91):

Se añadió carbonato de cesio (Cs_2CO_3 ; 752 mg, 2,31 mmol) seguido por el compuesto **R** (200 mg, 0,46 mmol) a TA bajo una atmósfera inerte a una solución agitada de 2-mercaptoacetato de metilo (206 mg, 2,31 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 65°C y se agitó durante 48 h. Después del consumo completo de la materia prima (por TLC), la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener el material en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con EtOAc al 45%/hexanos) proporcionaba **91** (30 mg, 0,06 mmol, 14%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.75 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 6.78-6.73 (m, 1H), 6.69-6.66 (m, 1H), 5.58 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 5.10 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.70 (s, 3H). MS (ESI): m/z 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HPLC: 93%.

10

15

EJEMPLO 20

20

1-(5-((3-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (92)

Se añadió 2,3-dicloro-5-(trifluorometil)piridina (0,117 ml, 0,836 mmol) en un vial de 25 ml seco bajo atmósfera de N_2 a una mezcla agitada magnéticamente de 6-((2-(2,4-difluorofenil)oxiran-2-il)difluorometil)piridin-3-ol (**D**) (250 mg, 0,836 mmol) y carbonato de cesio (272 mg, 0,836 mmol) en DMSO seco (4,178 ml). La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante 1 hora, a continuación se diluyó con agua de hielo y HCl 2 N y se extrajo con DCM (2x). Los extractos orgánicos combinados se evaporaron y el residuo en bruto se purificó sobre sílice (ISCO, 40 columna de gramos, gradiente hasta EtOAc al 20%/hexanos a lo largo de 20 minutos) para proporcionar el compuesto **U**. Rendimiento = 386 mg (92 %) de un aceite transparente. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.62 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 14.8, 8.0$ Hz, 1H), 6.90 - 6.82 (m, 1H), 6.77 (td, $J = 9.3, 2.4$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.10 - 2.92 (m, 1H). ^1H desacoplado ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -61.70 (s), -106.70 (d, $J = 8.2$ Hz), -107.45 (dd, $J = 48.4, 8.9$ Hz), -107.72 (d, $J = 8.2$ Hz), -108.41 (d, $J = 9.5$ Hz), -109.26 (dd, $J = 17.7, 9.5$ Hz). MS (ESI): m/z 479.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

30

Se añadió carbonato potásico (206 mg, 1,487 mmol) en un vial de 25 ml seco bajo atmósfera de N_2 a una mezcla agitada magnéticamente de 3-cloro-2-((6-((2-(2,4-difluorofenil)oxiran-2-il)difluorometil)piridin-3-il)oxi)-5-(trifluorometil)piridina (**U**) (356 mg, 0,744 mmol) y 1H-tetrazol (62,5 mg, 0,892 mmol) en DMSO seco (3,718 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche, se enfrió hasta TA y se diluyó con agua enfriada con hielo/HCl 2 N y DCM y las capas se separaron en un separador de fases. La capa ac. se extrajo de nuevo con DCM y los extractos orgánicos combinados se evaporaron. El residuo en bruto se purificó sobre sílice (ISCO, columna de 40 gramos, gradiente hasta EtOAc al 40%/hexanos a lo largo de 20 minutos) para proporcionar el compuesto del epígrafe. Rendimiento = 119 mg (27,7 %) de un vidrio pardo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.27 (dd, $J = 2.1, 0.9$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.34 (td, $J = 8.9, 6.4$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.83 - 6.72 (m, 1H), 6.72 - 6.64 (m, 1H), 5.64 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H). ^1H

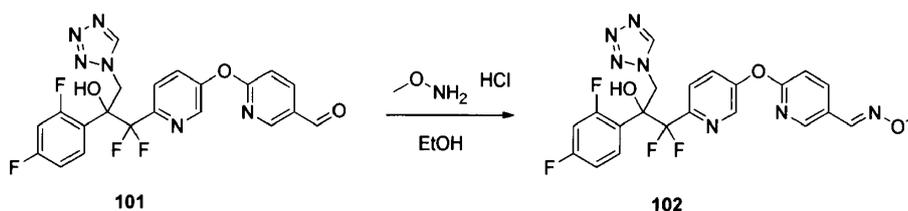
35

40

desacoplado ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -61.74 (s), -103.20 (d, J = 15.0 Hz), -103.72-104.09 (m), -107.86 (d, J = 10.9 Hz), -110.78 (d, J = 45.0 Hz), -111.48 (d, J = 45.0 Hz). MS (ESI): m/z 549.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 Los compuestos **93-101**, **104-106** y **108-112** de la Tabla 1 se prepararon usando las mismas condiciones que el compuesto **92** (Ejemplo 20) a partir del producto intermedio **D** y haluros de arilo disponibles comercialmente (véase la Tabla 1 Materia prima) y azoles disponibles comercialmente.

EJEMPLO 21

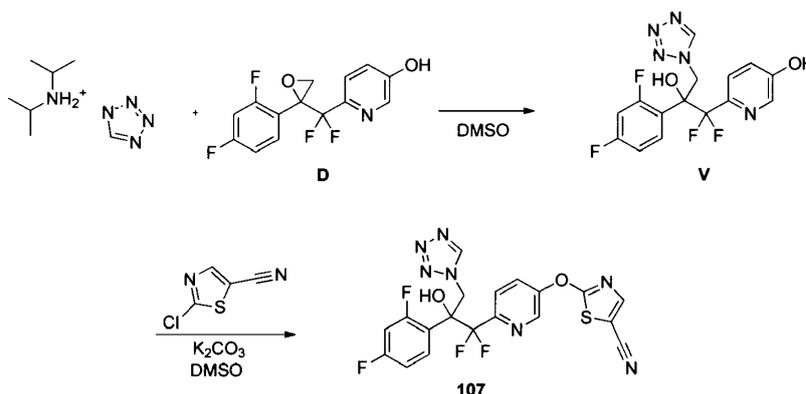


10 **O-metiloxima de (E)-6-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)nicotinaldehído (102)**

15 Se añadió hidrocloreto de O-metilhidroxilamina (21,13 mg, 0,253 mmol) en un vial de 5 ml bajo una atmósfera de N_2 a una mezcla agitada magnéticamente de 6-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)nicotinaldehído (**101**) (60 mg, 0,126 mmol) en EtOH seco (1,265 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo en bruto se purificó sobre sílice (ISCO, columna de 12 gramos, gradiente hasta EtOAc al 75%/hexanos a lo largo de 25 minutos) para proporcionar el compuesto del epígrafe. Rendimiento = 18 mg (26,9 %) de una espuma blanca. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 8.47 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (td, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.83 - 6.73 (m, 1H), 6.73 - 6.64 (m, 1H), 5.63 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 5.10 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H). ^1H desacoplado ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -103.20 (d, J = 17.7 Hz), -103.89 (ddd, J = 31.3, 21.1, 13.6 Hz), -108.11 (d, J = 9.5 Hz), -110.21 (d, J = 45.0 Hz), -110.90 (d, J = 45.0 Hz). MS (ESI): m/z 504.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

20 El compuesto **103** de la Tabla 1 se preparó usando las mismas condiciones que el compuesto **102** (Ejemplo 21) a partir de **101** y O-bencilhidroxilamina disponible comercialmente (véase la Tabla 1 Materia prima).

25 EJEMPLO 22



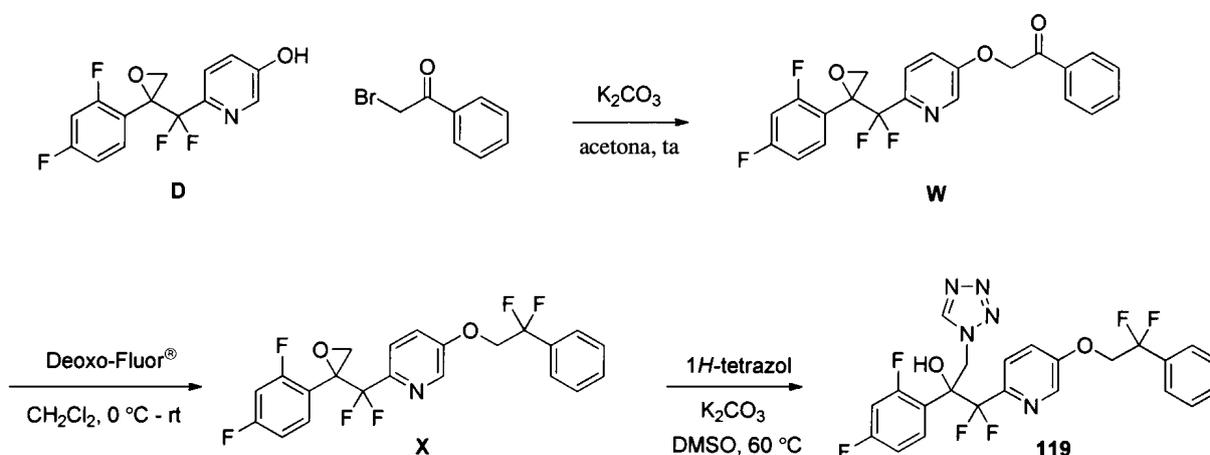
2-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)tiazol-5-carbonitrilo (107)

30 Una mezcla agitada magnéticamente de 6-((2-(2,4-difluorofenil)oxiran-2-il)difluorometil)piridin-3-ol (**D**) (550 mg, 1,838 mmol) y tetrazol-1-uro de diisopropilamonio (630 mg, 3,68 mmol) en DMSO seco (6,127 ml) en un vial de 25 ml seco bajo atmósfera de N_2 se calentó a 70°C durante la noche. La mezcla de reacción en bruto se enfrió hasta TA, se filtró y se purificó sobre sílice (ISCO, columna de 40 gramos, gradiente hasta EtOAc al 70%/hexanos a lo largo de 20 minutos) hasta el compuesto **V**. Rendimiento = 52 mg (3,83 %) de un aceite pardo. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (s, 1H), 8.13 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, J

= 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.78 - 6.70 (m, 1H), 6.69 - 6.63 (m, 1H), 5.56 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 5.06 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H). MS (ESI): m/z 370.1 (M+H)⁺.

Se añadió carbonato potásico (18,71 mg, 0,135 mmol) en un vial de 25 ml seco bajo atmósfera de N₂ a una mezcla agitada magnéticamente de 2-clorotiazol-5-carbonitrilo (14,68 mg, 0,102 mmol) y 6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-ol (**V**) (25 mg, 0,068 mmol) en DMSO seco (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 4 horas, a continuación se diluyó con DCM y se lavó con HCl 2 N/agua. El extracto orgánico se evaporó y se purificó sobre sílice (ISCO, columna de 12 gramos, gradiente hasta EtOAc al 50%/hexanos a lo largo de 15 minutos) para proporcionar el compuesto del epígrafe. Rendimiento = 18 mg (52,9%) de una espuma blanca amarillenta. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.34 (td, $J = 8.9, 6.4$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.82 - 6.73 (m, 1H), 6.73 - 6.64 (m, 1H), 5.59 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H). ¹H desacoplado ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -103.63 (d, $J = 16.3$ Hz), -104.07 (dd, $J = 56.5, 10.2$ Hz), -104.33 (d, $J = 16.3$ Hz), -107.58 (t, $J = 6.8$ Hz), -110.27 (d, $J = 39.5$ Hz), -110.97 (d, $J = 40.9$ Hz). MS (ESI): m/z 478.1 (M+H)⁺.

15 EJEMPLO 23



1-(5-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (119)

Se añadió K₂CO₃ (50,8 mg, 0,368 mmol) en un vial de 10 ml bajo atmósfera de aire a una mezcla agitada magnéticamente de 6-((2-(2,4-difluorofenil)oxiran-2-il)difluorometil)piridin-3-ol (100 mg, 0,334 mmol, compuesto **D**) y 2-bromo-1-feniletanona (100 mg, 0,501 mmol) en acetona seca (1671 µl). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 d. Al terminar la reacción, los materiales volátiles se retiraron bajo una corriente suave de N₂. El residuo resultante se recogió en una mezcla de CH₂Cl₂ y H₂O y se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron al hacerlas pasar a través de un separador de fases, los materiales volátiles se retiraron bajo una corriente suave de N₂, se cargaron en un taco de SiO₂ y se purificaron (ISCO, 12 g de SiO₂, acetato de etilo al 5-25% hasta hexanos a lo largo de 10 min, 25% durante 5 min) para proporcionar el compuesto **W**. Rendimiento = 144 mg (98 %) de un aceite incoloro que se solidificaba al reposar. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 5.2, 3.3$ Hz, 2H), 7.71-7.62 (m, 1H), 7.54 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 6.83 (ddd, $J = 11.2, 5.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.78 - 6.69 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 3.42 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.00 - 2.93 (m, 1H). ¹H desacoplado ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -106.90 (dd, $J = 256.8, 8.4$ Hz, 1F), -107.41 - -108.36 (m, 2F), -109.33 (q, $J = 8.3$ Hz, 1F). MS (ESI): m/z calcd for C₂₂H₁₅F₄NO₃: 417.353; found: 418.8 (M+H)⁺, 416.4 (M-H)⁻.

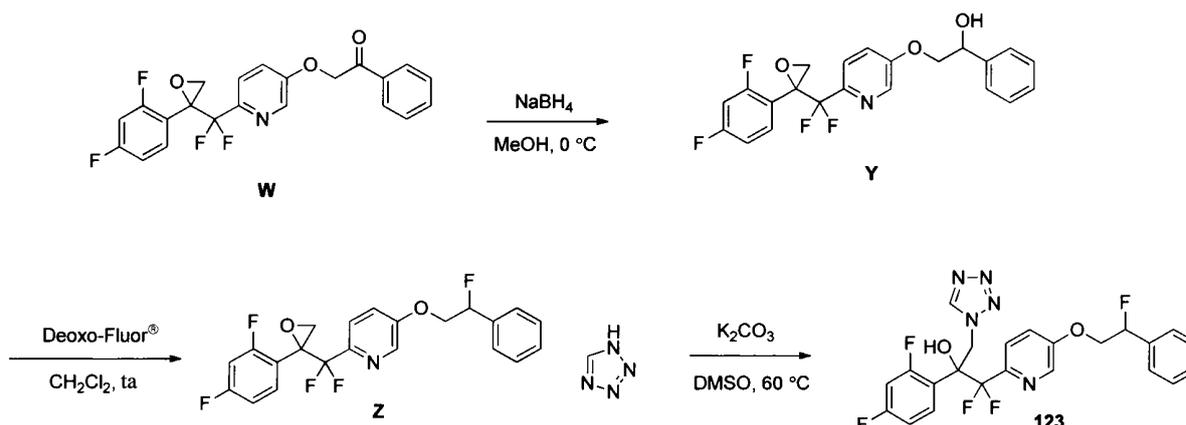
Se añadió Deoxo-Fluor® al 50% en tolueno (284 µl, 0,772 mmol) en un vial de 20 ml bajo una atmósfera de N₂ a una mezcla agitada magnéticamente de 2-((6-((2-(2,4-difluorofenil)oxiran-2-il)difluorometil)piridin-3-il)oxi)-1-feniletanona (140 mg, 0,335 mmol, compuesto **W**) en CH₂Cl₂ seco (1677 µl). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min, a continuación se dejó calentar hasta ta y agitar durante la noche. La reacción se desactivó mediante la adición gota a gota de NaHCO₃ ac. sat. (se aprecia desprendimiento de gas). La capa ac. se extrajo tres veces con CH₂Cl₂. Las capas orgánicas combinadas se secaron al hacerlas pasar a través de un separador de fases y los materiales volátiles se retiraron mediante evaporación giratoria. El residuo resultantes se cargó en un taco de SiO₂ y se purificó (ISCO, 12 g de SiO₂, acetato de etilo al 0-20% hasta hexanos a lo largo de 10 min, 20% durante 3 min, aumento hasta 60% a lo largo de 3 min) para proporcionar el compuesto **X**. Rendimiento = 81 mg (55,0%) de un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.63 - 7.44 (m, 5H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.20 (dd, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 6.87 - 6.79 (m, 1H), 6.73 (ddd, $J = 9.8, 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 4.44 (t, $J = 11.9$ Hz, 2H), 3.41 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.99 - 2.92 (m, 1H). ¹H desacoplado ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -104.01 (s, 2F), -106.92 (dd, $J =$

256.9, 8.4 Hz, 1F), -107.46 - -108.33 (m, 2F), -109.36 (q, $J = 8.5$ Hz, 1F). MS (ESI): m/z calcd for $C_{22}H_{15}F_6NO_2$: 439.350; found: 440.9 (M+H)⁺.

5 Se añadió K_2CO_3 (28,0 mg, 0,203 mmol) en un vial de 20 ml bajo una atmósfera de N_2 a una mezcla agitada magnéticamente de 5-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)-2-((2-(2,4-difluorofenil)oxiran-2-il)difluorometil)piridina (81 mg, 0,184 mmol, compuesto **X**) y 1H-tetrazol (19,37 mg, 0,277 mmol) en DMSO seco (1229 μ l). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche. La reacción se enfrió hasta ta, se diluyó con CH_2Cl_2 y se vertió en un embudo separador que contenía NH_4Cl ac. sat. La capa orgánica se lavó y a continuación la capa acuosa se reextrajo dos veces con CH_2Cl_2 . A continuación, las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con agua y se secaron al hacerlas pasar a través de un evaporador de fases. Las materias volátiles se retiraron mediante evaporación giratoria y el residuo se cargó en un taco de SiO_2 y se purificó (ISCO, 12 g de SiO_2 , acetato de etilo al 20-60% hasta hexanos a lo largo de 7 min. seguido por 7 min. al 60%) para proporcionar el compuesto del epígrafe **119**. Rendimiento = 56 mg (59,6 %) de un aceite viscoso amarillo claro. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 6H), 7.41 (s, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 6.80 - 6.70 (m, 1H), 6.70 - 6.62 (m, 1H), 5.58 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J = 11.9$ Hz, 2H). 1H desacoplado - ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -102.97 (dd, $J = 261.4, 15.2$ Hz, 1F), -103.88 (ddd, $J = 43.5, 14.9, 9.8$ Hz, 1F), -104.07 (s, 2F), -108.15 (d, $J = 9.7$ Hz, 1F), -110.87 (dd, $J = 261.4, 43.2$ Hz, 1F). MS (ESI): m/z calcd for $C_{23}H_{17}F_6N_5O_2$: 509.404; found: 510.2 (M+H)⁺, 508.6 (M-H)⁻.

20 Los compuestos **120-122** de la Tabla 1 se prepararon usando las mismas condiciones que el compuesto **119** (Ejemplo 23) a partir del producto intermedio **D** y α -haloacetonas disponibles comercialmente (véase la Tabla 1 Materia prima) y azoles disponibles comercialmente.

EJEMPLO 24



25 **2-((2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(2-fluoro-2-feniletoksi)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (compuesto 123)**

30 Se añadió $NaBH_4$ (5,35 mg, 0,141 mmol) en un vial de 20 ml bajo una atmósfera de N_2 a una mezcla agitada magnéticamente de 2-((6-((2-(2,4-difluorofenil)oxiran-2-il)difluorometil)piridin-3-il)oxi)-1-feniletanona (59 mg, 0,141 mmol, compuesto **W**) en metanol (1,5 ml) y CH_2Cl_2 (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 min, punto en el cual se desactivó con agua y NH_4Cl ac. sat. y a continuación se dejó calentar hasta ta. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con Et_2O . Las capas orgánicas combinadas se secaron al hacerlas pasar a través de un separador de fases y los materiales volátiles se retiraron mediante evaporación giratoria. La mezcla de reacción en bruto se cargó en un taco de SiO_2 y se purificó (ISCO, 4 g de SiO_2 , acetato de etilo al 15-35% hasta hexanos a lo largo de 5 min, 5 min a 35%) para proporcionar el compuesto **Y** como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros. Rendimiento = 49 mg (83%) de un aceite incoloro. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 1H), 7.50 - 7.32 (m, 7H), 7.20 (dd, $J = 8.7, 2.8$ Hz, 1H), 6.83 (td, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H), 6.73 (td, $J = 9.4, 2.5$ Hz, 1H), 5.16 (dd, $J = 7.9, 3.3$ Hz, 1H), 4.19 - 4.08 (m, 2H), 3.42 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 2.99 - 2.93 (m, 1H). 1H desacoplado - ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -106.58-107.45 (m, 1F), -107.52 - -108.38 (m, 2F), -109.38 (p, $J = 8.3$ Hz, 1F). MS (ESI): m/z calcd for $C_{22}H_{17}F_4NO_3$: 419.369; found: 420.2 (M+H)⁺.

40 Se añadió Deoxo-Fluor® (86 μ l, 0,234 mmol) en un vial de 20 ml bajo una atmósfera de N_2 a una mezcla agitada magnéticamente de 2-((6-((2-(2,4-difluorofenil)oxiran-2-il)difluorometil)piridin-3-il)oxi)-1-feniletanol (49 mg, 0,117 mmol, compuesto **Y**) en CH_2Cl_2 seco (1168 μ l). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 h, punto en el cual se desactivó mediante la adición gota a gota de $NaHCO_3$ ac. sat. (se observaba desprendimiento de gas). La mezcla de reacción se extrajo tres veces con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se secaron al hacerlas pasar a través de un separador de fases y a continuación los materiales volátiles se retiraron mediante evaporación giratoria.

45

ES 2 700 250 T3

5 El residuo resultante se cargó en un taco de SiO₂ y se purificó (ISCO, 4 g de SiO₂, acetato de etilo al 5-20% hasta hexanos a lo largo de 8 min, 20% durante 4 min) para proporcionar el compuesto **Z** como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros. Rendimiento = 39 mg (79%) de un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.32 (m, 7H), 7.22 (dd, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 6.83 (td, *J* = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.77 - 6.70 (m, 1H), 5.85 (ddd, *J* = 48.1, 7.8, 2.7 Hz, 1H), 4.46 - 4.17 (m, 2H), 3.43 (dd, *J* = 5.1, 2.3 Hz, 1H), 3.01 - 2.92 (m, 1H). ¹H desacoplado ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -106.60 - -107.40 (m, 1F), -107.48 - -108.39 (m, 2F), -109.36 (dq, *J* = 11.9, 8.4 Hz, 1F), -183.74 (d, *J* = 5.4 Hz, 1F). MS (ESI): *m/z* calcd for C₂₂H₁₆F₅NO₂: 421.360; found: 422.1 (M+H)⁺.

10 Se añadió K₂CO₃ (24,27 mg, 0,176 mmol) en un vial de 15 ml bajo una atmósfera de N₂ a una mezcla agitada magnéticamente de 2-((2-(2,4-difluorofenil)oxiran-2-il)difluorometil)-5-(2-fluoro-2-feniletoksi)piridina (37 mg, 0,088 mmol, compuesto **Z**) y 1H-tetrazol (12,30 mg, 0,176 mmol) en DMSO seco (878 µl). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3 d. La reacción se dejó enfriar hasta ta y a continuación se diluyó con agua y se extrajo 3x con CH₂Cl₂, las capas orgánicas combinadas se secaron al hacerlas pasar a través de un separador de fases y los materiales volátiles se retiraron mediante evaporación giratoria. El residuo resultante se cargó en un taco de SiO₂ y se purificó (ISCO, 4 g de SiO₂, acetato de etilo al 20-60% hasta hexanos a lo largo de 6 min, 60% durante 3 min) para proporcionar el compuesto del epígrafe **123** como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros. Rendimiento = 28 mg (64,9 %) de un sólido espumoso blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (s, 1H), 8.24 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 5H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 6.79 - 6.71 (m, 1H), 6.66 (ddd, *J* = 9.0, 5.1, 2.0 Hz, 1H), 5.83 (ddt, *J* = 48.1, 7.7, 2.4 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 14.3, 3.1 Hz, 1H), 5.12 - 5.04 (m, 1H), 4.36 (dddd, *J* = 17.6, 11.0, 7.8, 5.4 Hz, 1H), 4.24 (dddd, *J* = 28.1, 11.0, 2.7, 1.3 Hz, 1H). ¹H desacoplado ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -103.02 (ddd, *J* = 261.2, 15.2, 10.0 Hz, 1F), -103.62 - -104.04 (m, 1F), -108.26 (dd, *J* = 9.6, 4.2 Hz, 1F), -110.69 (ddd, *J* = 261.2, 42.8, 11.9 Hz, 1F), -183.73 (s, 1F). MS (ESI): *m/z* calcd for C₂₃H₁₈F₅N₅O₂: 491.413; found: 493.2 (M+H)⁺, 491.2 (M-H)⁻.

25 El compuesto **124** de la Tabla 1 se preparó usando las mismas condiciones que el compuesto **123** (Ejemplo 24) a partir de **D** y 2-bromo-1-(4-difluorometoxi)fenil)etanona disponible comercialmente (véase la Tabla 1 Materia prima).

Métodos de HPLC

30 Especificaciones del Método A

Columna: Aquity BEH C-18 (50 x 2,1 mm, 1,7 µ)

35 Fase móvil: A) Acetonitrilo; B) Ácido trifluoroacético (TFA) al 0,025% (ac)

Caudal: 0,50 ml/min

Tiempo (min)/% de B: 0,01/90, 0,5/90, 3/10, 6/10

40 Especificaciones del Método B

Columna: Eclipse XDB C-18 (150 x 4,6 mm, 5,0 µ)

Fase móvil: A) Acetonitrilo; B) Ácido acético 5 mM

Caudal: 1,0 ml/min

Tiempo (min)/% de B: 0,01/80, 2/80, 15/10, 15,01/parada

45 Especificaciones del Método C

Columna: Eclipse XDB C-18 (150 x 4,6 mm, 5,0 µ)

Fase móvil: A) Acetonitrilo; B) NH₄OAc 5 mM

Caudal: 1,0 ml/min

Tiempo (min)/% de B: 0,01/80, 3/80, 10/10, 20/10

50 Especificaciones del Método D

ES 2 700 250 T3

Columna: Develosil ODS-HG-3 (50 x 4,6 mm)

Fase móvil: A) Acetonitrilo; B) NH₄OAc 10 mM

Caudal: 1,0 ml/min

Tiempo (min)/% de B: 0,01/90, 1/90, 4/10, 10/10

5 Especificaciones del Método E

Columna: X-Bridge, C₁₈, 3,5 µm, 4,6 X 75 mm

Fase móvil: A) TFA al 0,1% en acetonitrilo; B) TFA ac. al 0,1% en H₂O

Caudal: 0,8 ml/min

Tiempo (min)/% de B: 0/98, 2,2/55, 3,0/10, 7,5/10, 7,8/98

10 Especificaciones del Método F

Columna: Acquity UPLC™ BEH, C₁₈, 1,7 µm, 2,1 X 50 mm

Fase móvil: A) TFA al 0,1% en acetonitrilo; B) TFA ac. al 0,1% en H₂O

Caudal: 0,4 ml/min

15 F(1) Tiempo (min)/% de B: 0/100, 1,8/100, 3,8/25, 4,5/5, 6/5, 6,01/100

F(2) Tiempo (min)/% de B: 0/95, 1/95, 3/20, 6/20, 6,01/95

Especificaciones del Método G

Columna: Acquity UPLC™ BEH, C₁₈, 1,7 µm, 2,1 X 30 mm

Fase móvil: A) AcOH ac. al 0,03%; B) AcOH al 0,03% en acetonitrilo

20 Caudal: 1,3 ml/min

Tiempo (min)/% de B: gradiente desde 0/5 hasta 0,8/95 mantenido hasta 1,5/95

Especificaciones del Método H

Columna: Symmetry, C-18, 3,5 µm, 4,6 X 50 mm

25 Fase móvil: A) Acetonitrilo; B) TFA ac. al 0,1% en H₂O

Caudal: 0,8 ml/min

Tiempo (min)/% de B: 0/98, 2/98, 4/10, 6/10, 6,5/2, 8/2, 8,01/98

Especificaciones del Método I

Columna: X-Bridge, C₁₈, 3,5 µm, 4,6 X 75 mm

30 Fase móvil: A) Acetonitrilo; B) NH₄OAc 5 mM

Caudal: 0,8 ml/min

ES 2 700 250 T3

I(1) Tiempo (min)/% de B: 0/100, 2/55, 2,8/5, 6,8/5, 7,5/100

I(2) Time (min)/% de B: 0/98, 1,5/98, 3/10, 7/10, 8,01/98

Especificaciones del Método J

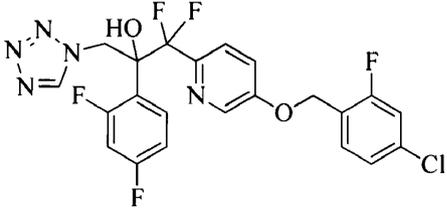
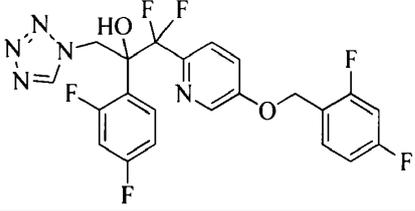
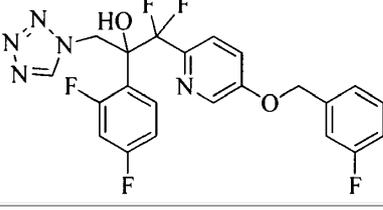
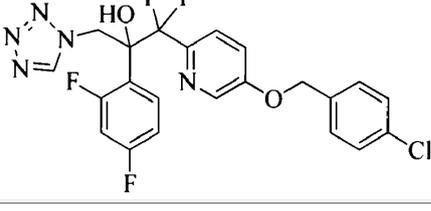
Columna: columna Sunfire™ C18 OBD™ 5 µm 4,5 X 50 mm

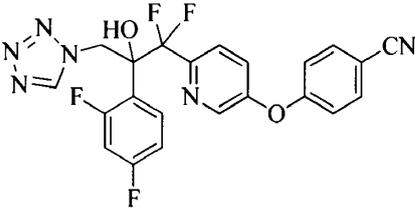
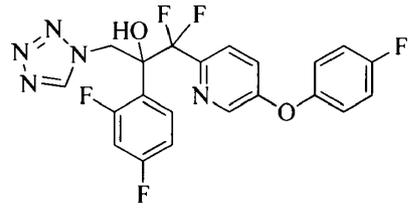
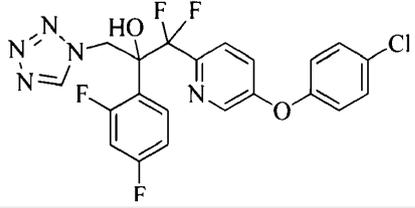
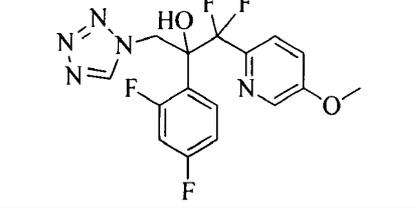
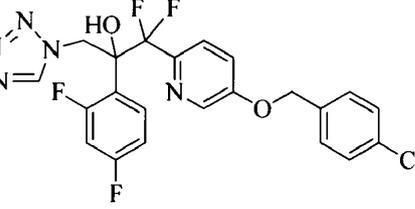
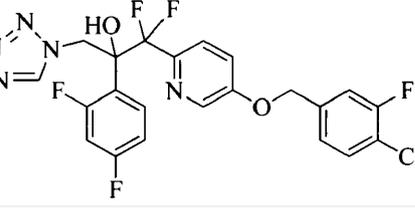
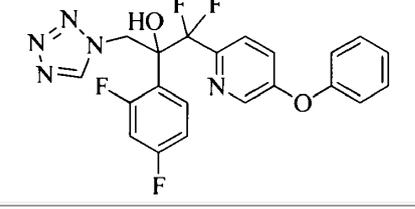
5 Fase móvil: A) AcOH al 0,1%, MeCN al 5% en H₂O B) AcOH al 0,1% en MeCN

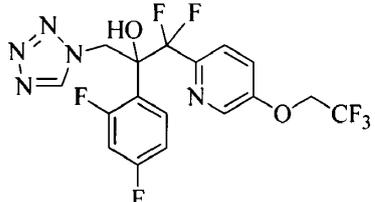
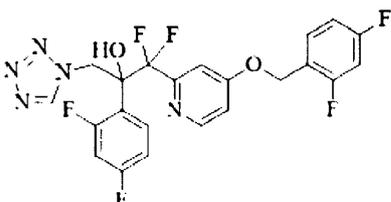
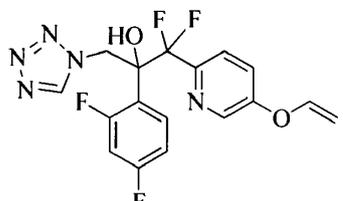
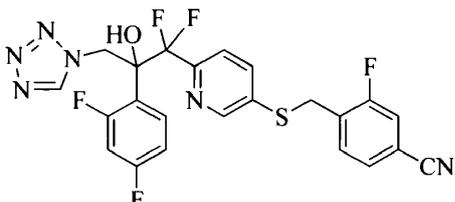
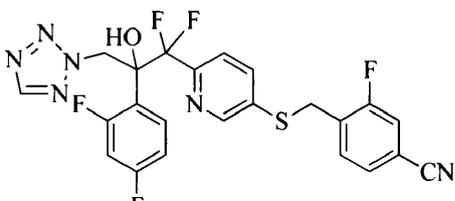
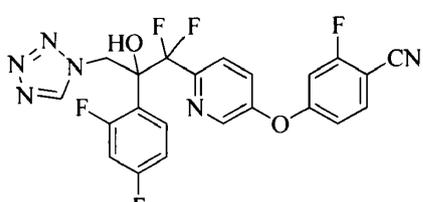
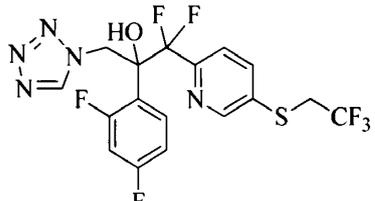
Caudal: 3,0 ml/min

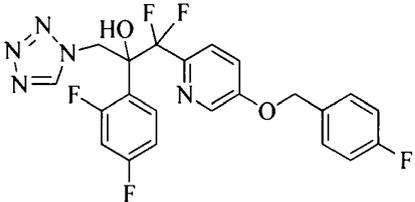
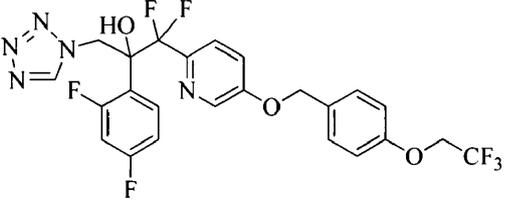
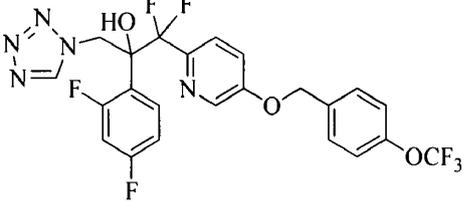
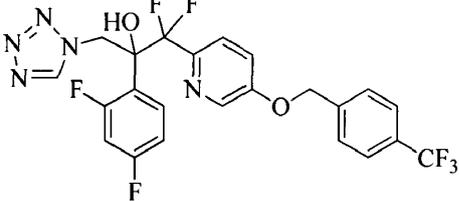
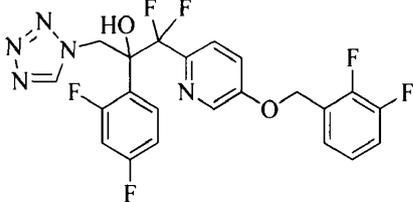
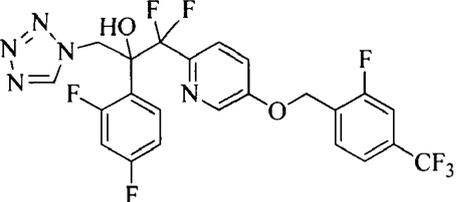
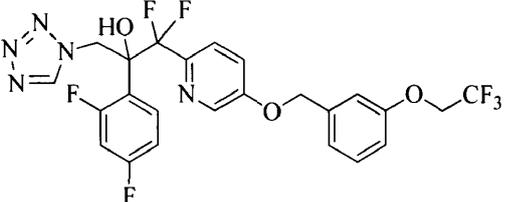
I(1) Tiempo (min)/% de B: 0/5, 5/95

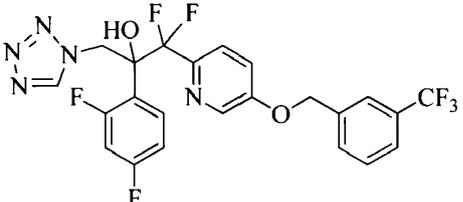
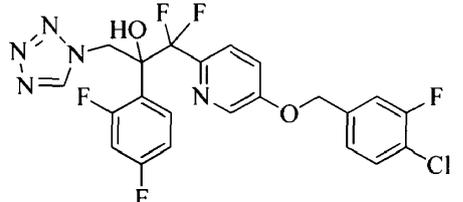
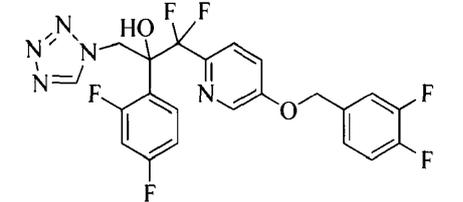
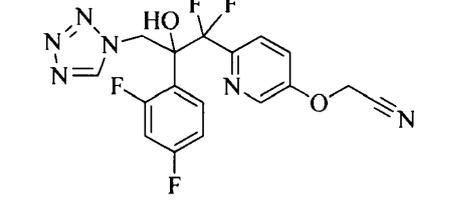
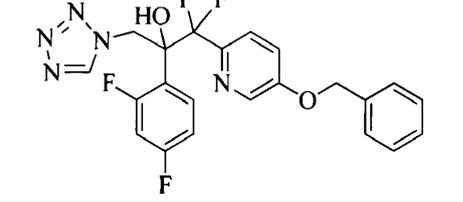
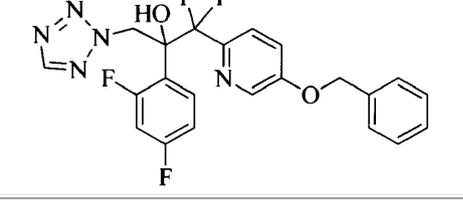
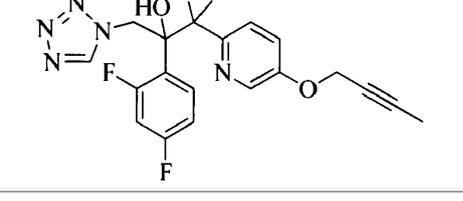
Tabla 1. Estructuras para los Compuestos de los ejemplos

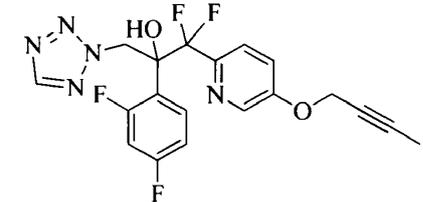
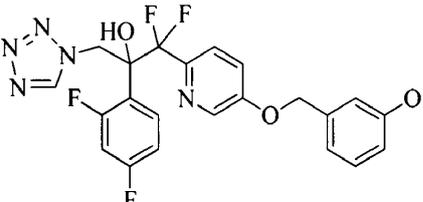
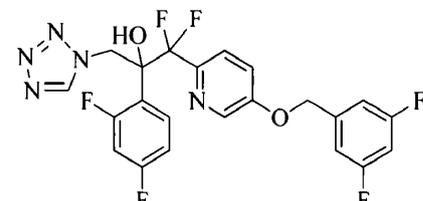
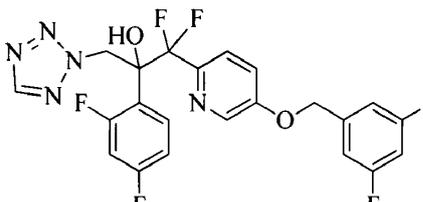
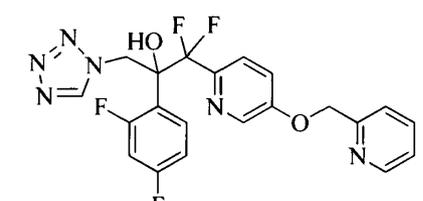
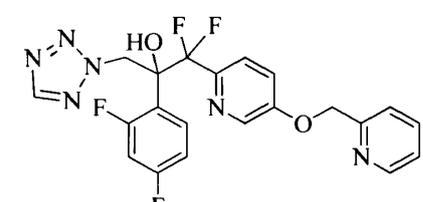
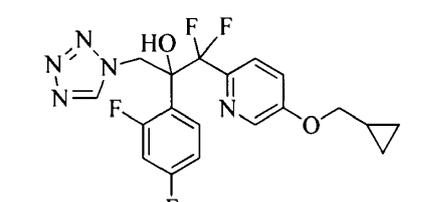
Compuesto Número	Estructura	Materia prima
1		Véase el Ejemplo 1
2		Véase el Ejemplo 2 y 1-(bromometil)-2,4-difluorobenceno (I-1, Ejemplo 13)
3		Véase el Ejemplo 3
4		Véase el Ejemplo 4

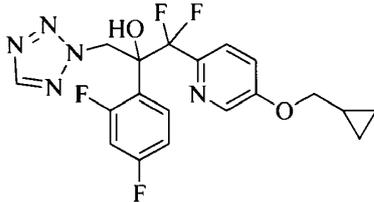
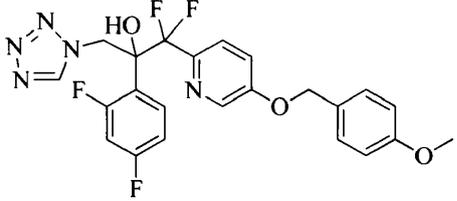
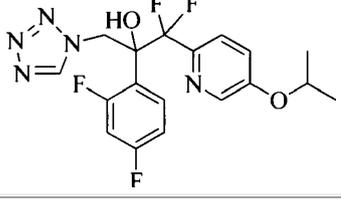
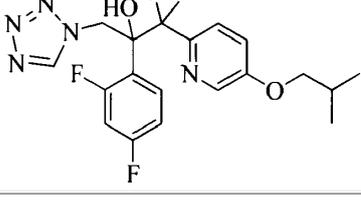
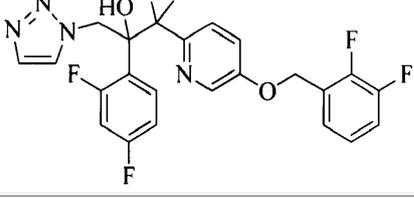
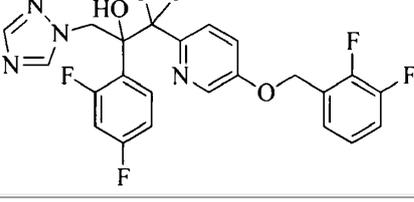
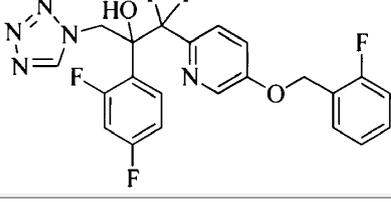
5		Véase el Ejemplo 5
6		Véase el Ejemplo 6
7		Véase el Ejemplo 7
8		Véase el Ejemplo 8
9		Véase el Ejemplo 9
10		Véase el Ejemplo 10
11		Véase el Ejemplo 11

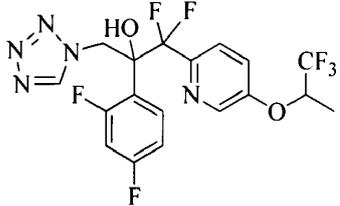
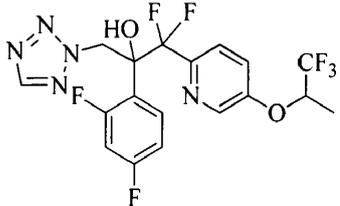
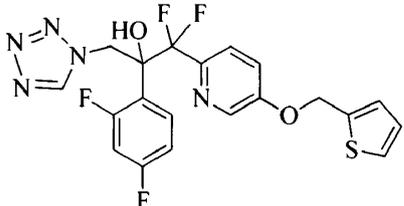
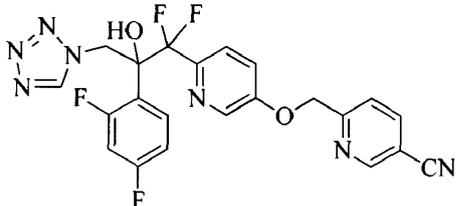
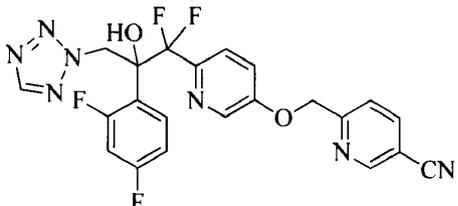
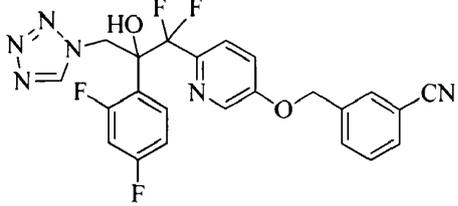
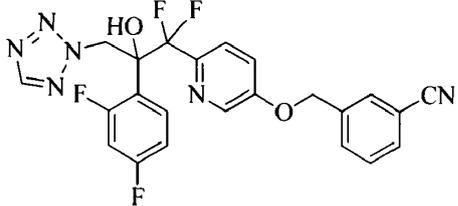
12		Véase el Ejemplo 12
13		Véase el Ejemplo de referencia 14
14		Véase el Ejemplo 15
15		Véase el Ejemplo 16 y 3-fluoro-4-(mercaptometil)benzonitrilo (I-2, Ejemplo 13)
16		Véase el Ejemplo 16 y 3-fluoro-4-(mercaptometil)benzonitrilo (I-2, Ejemplo 13)
17		Véase el Ejemplo 17
18		Véase el Ejemplo 18

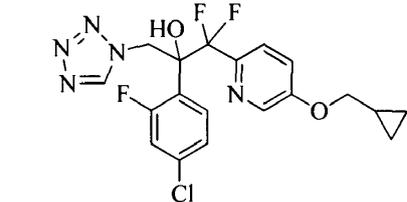
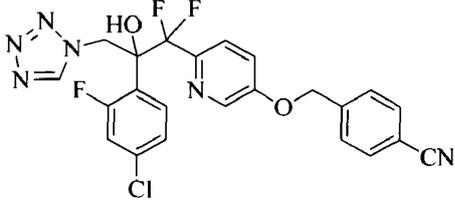
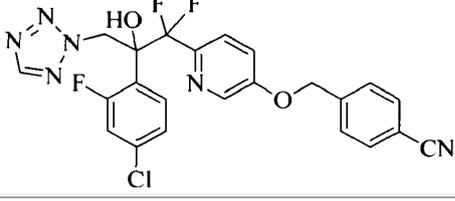
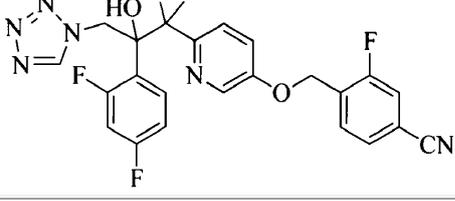
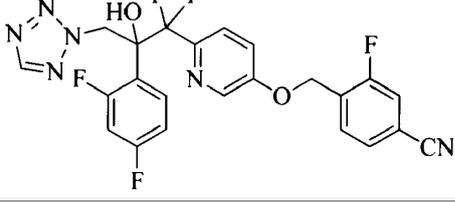
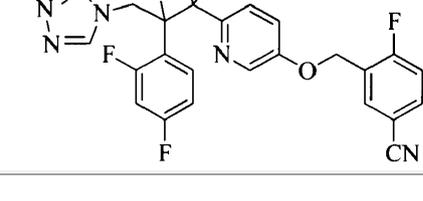
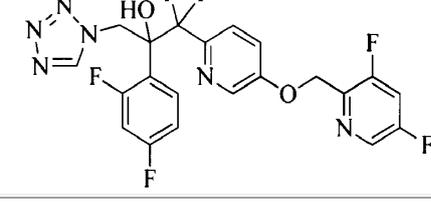
19		(4-fluorofenil)metanol
20		1-(bromometil)-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno (1-3, Ejemplo 13) a partir de 4-hidroxibenzaldehído
21		4-(trifluorometoxi)benzaldehído
22		1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno
23		1-(bromometil)-2,3-difluorobenceno
24		1-(bromometil)-2-fluoro-4-(trifluorometil)benceno
25		3-hidroxibenzaldehído

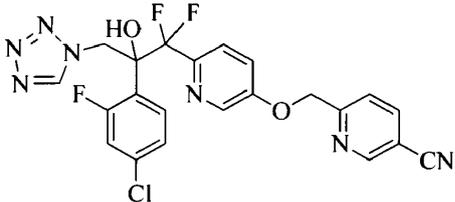
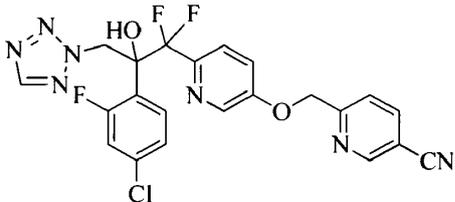
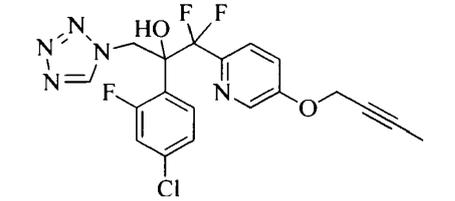
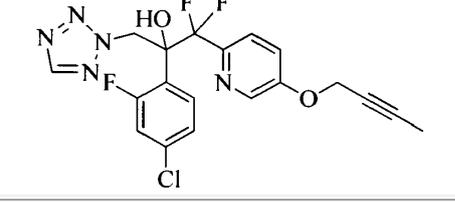
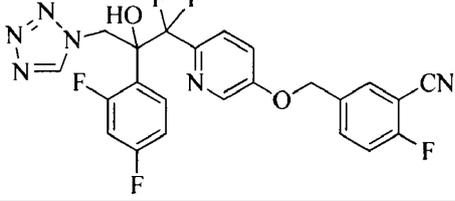
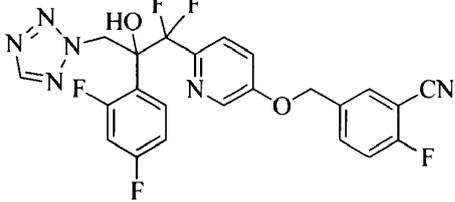
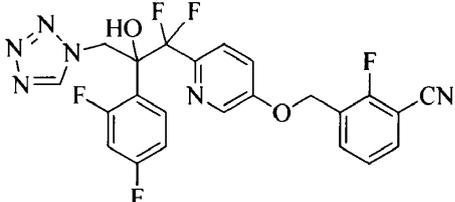
26	 <p>The structure shows a central carbon atom bonded to a hydroxyl group (HO), two fluorine atoms (F), a 1,2,4-triazole ring, and a 4-(benzyloxy)pyridine ring. The benzyloxy group is attached to a benzene ring with a trifluoromethyl group (CF₃) at the 3-position.</p>	3-(trifluorometil)benzaldehído
27	 <p>The structure shows a central carbon atom bonded to a hydroxyl group (HO), two fluorine atoms (F), a 1,2,4-triazole ring, and a 4-(benzyloxy)pyridine ring. The benzyloxy group is attached to a benzene ring with a chlorine atom (Cl) at the 1-position and a fluorine atom (F) at the 2-position.</p>	4-(bromometil)-1-cloro-2-fluorobenceno
28	 <p>The structure shows a central carbon atom bonded to a hydroxyl group (HO), two fluorine atoms (F), a 1,2,4-triazole ring, and a 4-(benzyloxy)pyridine ring. The benzyloxy group is attached to a benzene ring with fluorine atoms (F) at the 1 and 2 positions.</p>	4-(bromometil)-1,2-difluorobenceno
29	 <p>The structure shows a central carbon atom bonded to a hydroxyl group (HO), two fluorine atoms (F), a 1,2,4-triazole ring, and a 4-(2-bromoacetyl)pyridine ring. The 2-bromoacetyl group is attached to a benzene ring with fluorine atoms (F) at the 1 and 2 positions.</p>	2-bromoacetoniitrilo
30	 <p>The structure shows a central carbon atom bonded to a hydroxyl group (HO), two fluorine atoms (F), a 1,2,4-triazole ring, and a 4-(benzyloxy)pyridine ring. The benzyloxy group is attached to a benzene ring with fluorine atoms (F) at the 1 and 2 positions.</p>	bromuro de bencilo
31	 <p>The structure shows a central carbon atom bonded to a hydroxyl group (HO), two fluorine atoms (F), a 1,2,4-triazole ring, and a 4-(benzyloxy)pyridine ring. The benzyloxy group is attached to a benzene ring with fluorine atoms (F) at the 1 and 2 positions.</p>	bromuro de bencilo
32	 <p>The structure shows a central carbon atom bonded to a hydroxyl group (HO), two fluorine atoms (F), a 1,2,4-triazole ring, and a 4-(but-2-yn-1-yloxy)pyridine ring. The but-2-yn-1-yloxy group is attached to a benzene ring with fluorine atoms (F) at the 1 and 2 positions.</p>	1-bromobut-2-ino

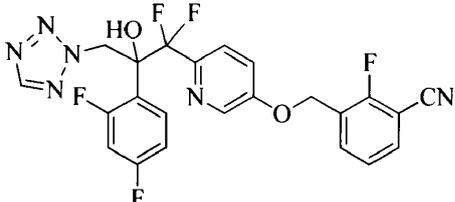
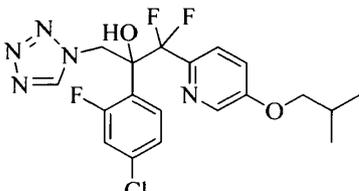
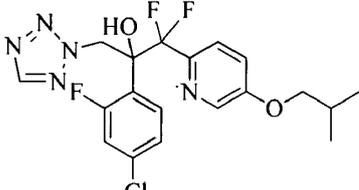
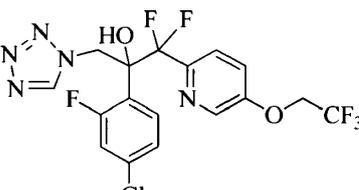
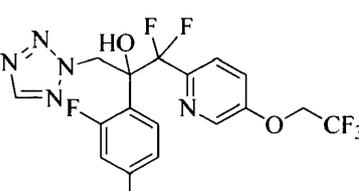
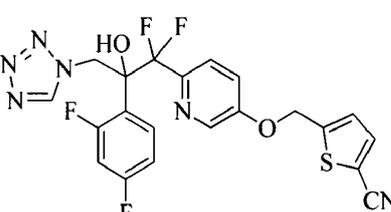
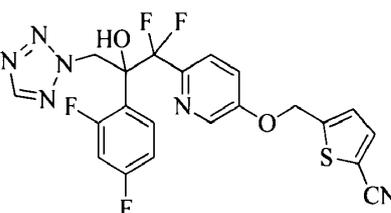
33		1-bromobut-2-ino
34		1-(bromometil)-3-metoxibenceno
35		1-(bromometil)-3,5-difluorobenceno
36		1-(bromometil)-3,5-difluorobenceno
37		2-(bromometil)piridina
38		2-(bromometil)piridina
39		(bromometil)ciclopropano

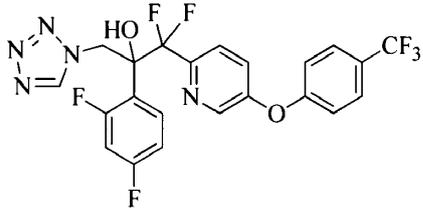
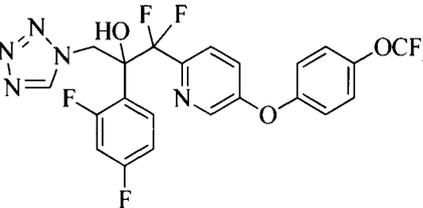
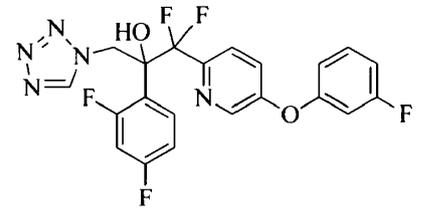
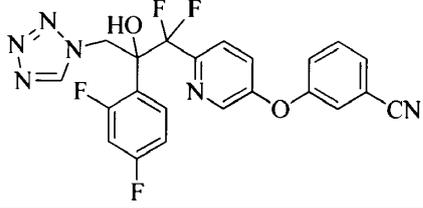
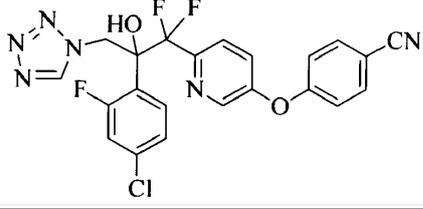
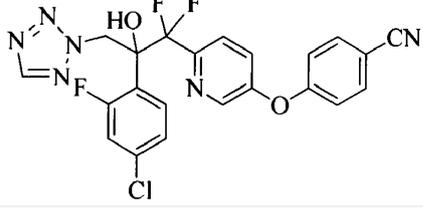
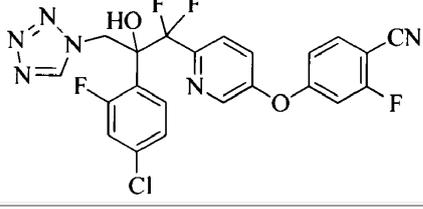
40	 <p>The structure shows a central carbon atom bonded to a hydroxyl group (HO), two fluorine atoms (F), a 1,2,4-triazole ring, and a 4-(cyclopropylmethoxy)pyridine ring. The triazole ring is substituted with a fluorine atom at the 5-position. The pyridine ring is substituted with a fluorine atom at the 2-position.</p>	(bromometil)ciclopropano
41	 <p>The structure shows a central carbon atom bonded to a hydroxyl group (HO), two fluorine atoms (F), a 1,2,4-triazole ring, and a 4-(4-methoxybenzyl)pyridine ring. The triazole ring is substituted with a fluorine atom at the 5-position. The pyridine ring is substituted with a fluorine atom at the 2-position. The benzene ring is substituted with a methoxy group (OCH₃) at the 4-position.</p>	1-(bromometil)-4-metoxibenceno
42	 <p>The structure shows a central carbon atom bonded to a hydroxyl group (HO), two fluorine atoms (F), a 1,2,4-triazole ring, and a 2-(isopropoxy)pyridine ring. The triazole ring is substituted with a fluorine atom at the 5-position. The pyridine ring is substituted with a fluorine atom at the 2-position.</p>	2-bromopropano
43	 <p>The structure shows a central carbon atom bonded to a hydroxyl group (HO), two fluorine atoms (F), a 1,2,4-triazole ring, and a 2-(2-methylpropoxy)pyridine ring. The triazole ring is substituted with a fluorine atom at the 5-position. The pyridine ring is substituted with a fluorine atom at the 2-position.</p>	1-bromo-2-metilpropano
44	 <p>The structure shows a central carbon atom bonded to a hydroxyl group (HO), two fluorine atoms (F), a 1,2,4-triazole ring, and a 2-(2,3-difluorobenzyl)pyridine ring. The triazole ring is substituted with a fluorine atom at the 5-position. The pyridine ring is substituted with a fluorine atom at the 2-position. The benzene ring is substituted with fluorine atoms at the 2 and 3 positions.</p>	1-(bromometil)-2,3-difluorobenceno
45	 <p>The structure shows a central carbon atom bonded to a hydroxyl group (HO), two fluorine atoms (F), a 1,2,4-triazole ring, and a 2-(2,3-difluorobenzyl)pyridine ring. The triazole ring is substituted with a fluorine atom at the 5-position. The pyridine ring is substituted with a fluorine atom at the 2-position. The benzene ring is substituted with fluorine atoms at the 2 and 3 positions.</p>	1-(bromometil)-2,3-difluorobenceno
46	 <p>The structure shows a central carbon atom bonded to a hydroxyl group (HO), two fluorine atoms (F), a 1,2,4-triazole ring, and a 2-(2-fluorobenzyl)pyridine ring. The triazole ring is substituted with a fluorine atom at the 5-position. The pyridine ring is substituted with a fluorine atom at the 2-position. The benzene ring is substituted with a fluorine atom at the 2-position.</p>	1-(bromometil)-2-fluorobenceno

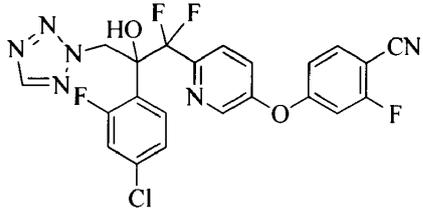
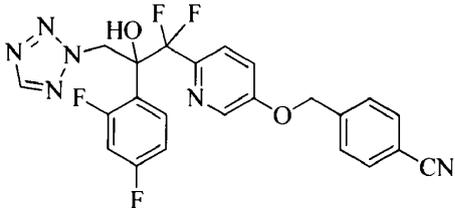
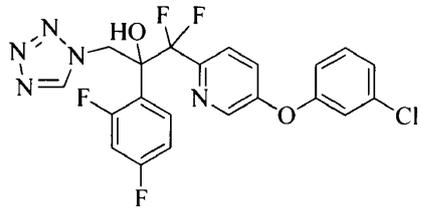
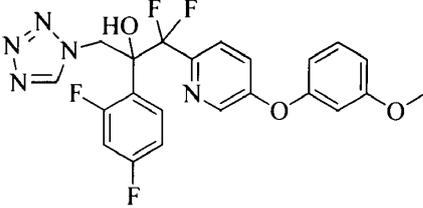
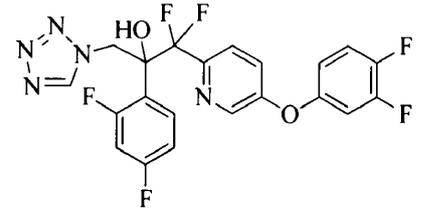
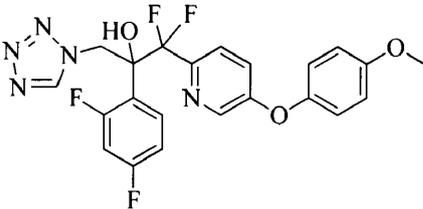
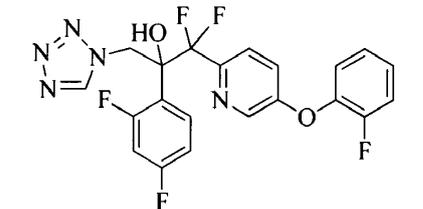
47		trifluorometanosulfonato de 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo
48		trifluorometanosulfonato de 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo
49		tiofen-2-ilmetanol
50		6-(bromometil)nicotinonitrilo (I-4, Ejemplo 13) a partir de 6-metilnicotinonitrilo
51		6-(bromometil)nicotinonitrilo (I-4, Ejemplo 13) a partir de 6-metilnicotinonitrilo
52		3-(bromometil)benzonitrilo
53		3-(bromometil)benzonitrilo

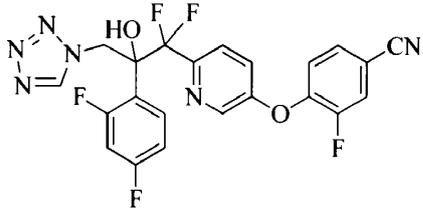
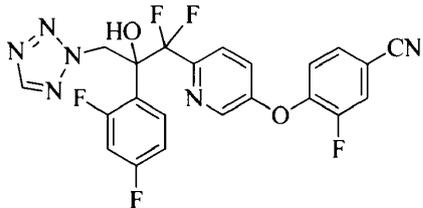
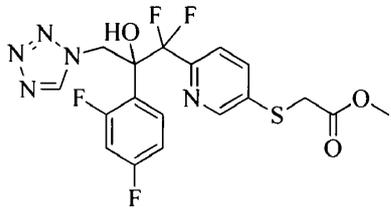
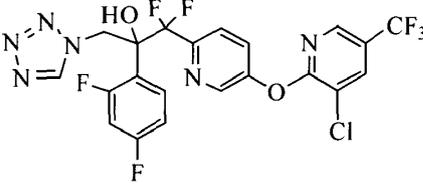
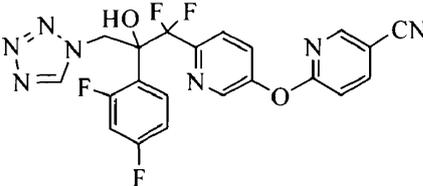
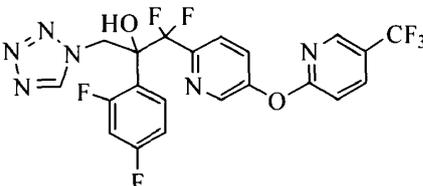
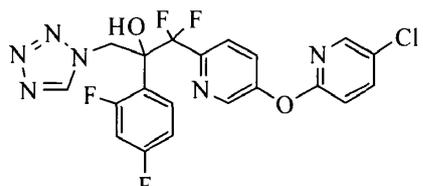
54		(bromometil)ciclopropano
55		4-(bromometil)benzonitrilo
56		4-(bromometil)benzonitrilo
57		4-(bromometil)-3-fluorobenzonitrilo
58		4-(bromometil)-3-fluorobenzonitrilo
59		3-(bromometil)-4-fluorobenzonitrilo
60		4-metilbencenosulfonato de (3,5-difluoropiridin-2-il)metilo (I-5, Ejemplo 13) a partir de (3,5-difluoropiridin-2-il)metanol

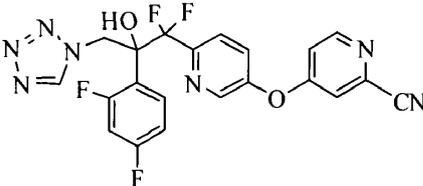
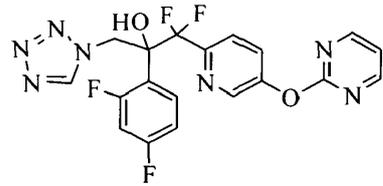
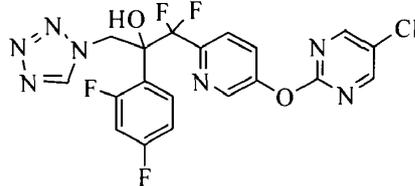
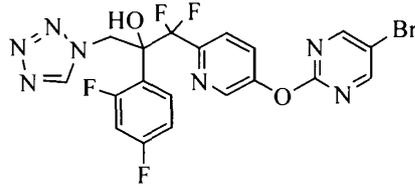
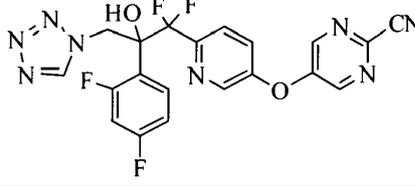
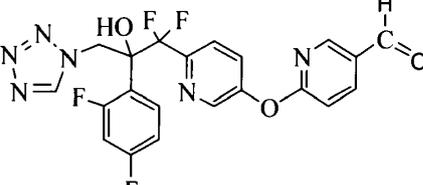
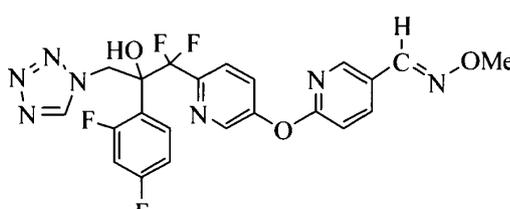
61		6-(bromometil)nicotinonitrilo (I-4 , Ejemplo 13) a partir de 6-metilnicotinonitrilo
62		6-(bromometil)nicotinonitrilo (I-4 , Ejemplo 13) a partir de 6-metilnicotinonitrilo
63		1-bromobut-2-ino
64		1 -bromobut-2-ino
65		2-fluoro-5-(hidroximetil)benzonitrilo
66		2-fluoro-5-(hidroximetil)benzonitrilo
67		2-fluoro-3-metilbenzonitrilo

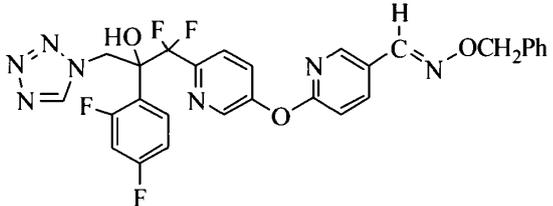
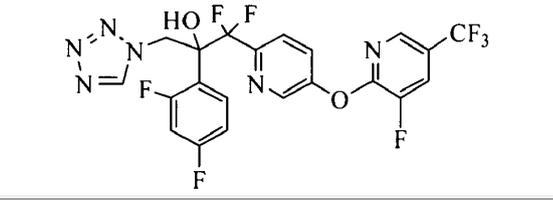
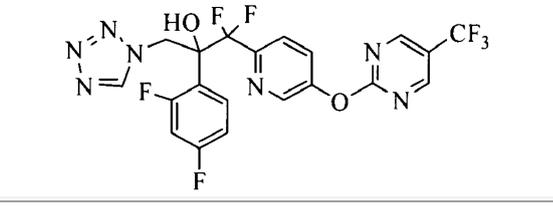
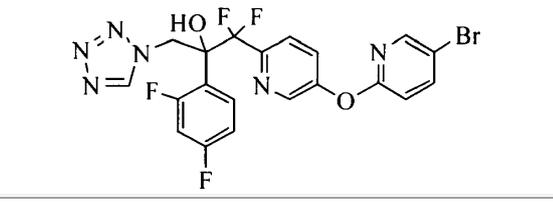
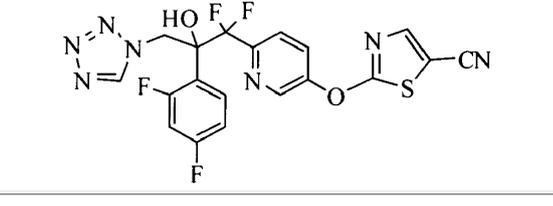
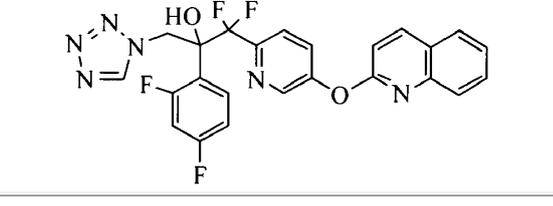
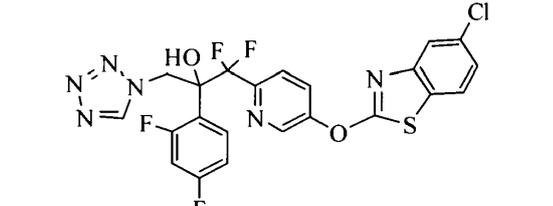
68	 <p>The structure shows a central carbon atom bonded to a hydroxyl group (HO), two fluorine atoms (F), and a pyridine ring. The pyridine ring is substituted at the 2-position with a methylene group (-CH₂-) which is further substituted with a 2-fluoro-3-methylbenzonitrile group. The central carbon is also bonded to a benzimidazole ring system.</p>	2-fluoro-3-metilbenzonitrilo
69	 <p>The structure is similar to 68, but the pyridine ring is substituted at the 4-position with a methylene group (-CH₂-) which is further substituted with a 1-bromo-2-methylpropano group.</p>	1-bromo-2-metilpropano
70	 <p>The structure is similar to 69, but the pyridine ring is substituted at the 3-position with a methylene group (-CH₂-) which is further substituted with a 1-bromo-2-methylpropano group.</p>	1-bromo-2-metilpropano
71	 <p>The structure is similar to 69, but the pyridine ring is substituted at the 4-position with a methylene group (-CH₂-) which is further substituted with a trifluoromethylsulfonate group (-OCH₂CF₃).</p>	trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo
72	 <p>The structure is similar to 71, but the pyridine ring is substituted at the 3-position with a methylene group (-CH₂-) which is further substituted with a trifluoromethylsulfonate group (-OCH₂CF₃).</p>	trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo
73	 <p>The structure is similar to 68, but the pyridine ring is substituted at the 4-position with a methylene group (-CH₂-) which is further substituted with a 5-formylthiophen-2-yl group.</p>	5-formiltiofeno-2-carbonitrilo
74	 <p>The structure is similar to 73, but the pyridine ring is substituted at the 3-position with a methylene group (-CH₂-) which is further substituted with a 5-formylthiophen-2-yl group.</p>	5 -formiltiofeno-2-carbonitrilo

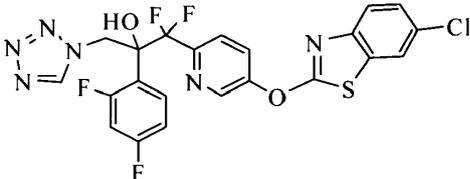
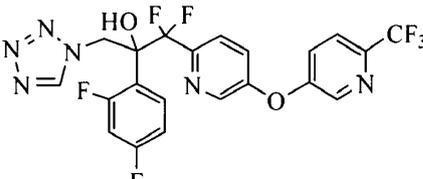
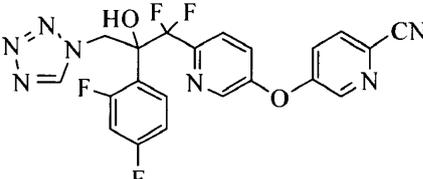
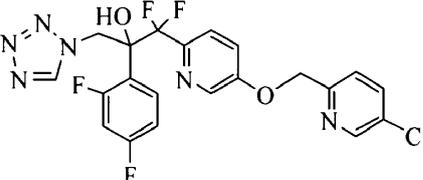
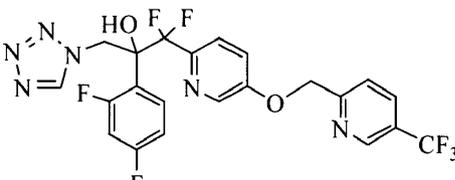
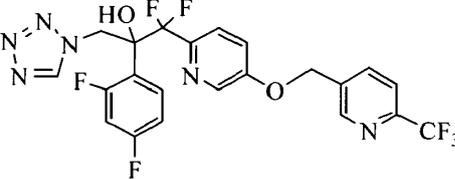
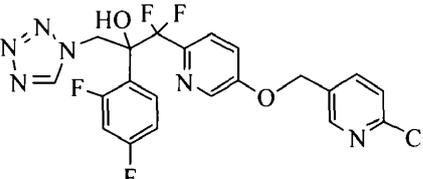
75	 <p>The structure shows a central boronic acid core with a hydroxyl group and two fluorine atoms on the boron atom. It is substituted with a 1,2,4-triazol-5-yl group, a 2-fluorophenyl group, and a 4-(trifluoromethyl)phenoxy group.</p>	ácido (4-(trifluorometil)fenil)borónico
76	 <p>The structure is similar to 75, but the trifluoromethyl group is replaced by a trifluoromethoxy group (-OCF₃).</p>	ácido (4-(trifluorometoxi)fenil)borónico
77	 <p>The structure is similar to 75, but the trifluoromethyl group is replaced by a 3-fluorophenyl group.</p>	ácido (3-fluorofenil)borónico
78	 <p>The structure is similar to 75, but the trifluoromethyl group is replaced by a 3-cyanophenyl group.</p>	ácido (3-cianofenil)borónico
79	 <p>The structure is similar to 75, but the trifluoromethyl group is replaced by a 4-cyanophenyl group. The phenyl ring on the boronic acid core has a chlorine atom at the 3-position.</p>	ácido (4-cianofenil)borónico
80	 <p>The structure is similar to 79, but the chlorine atom on the phenyl ring is at the 4-position.</p>	ácido (4-cianofenil)borónico
81	 <p>The structure is similar to 79, but the phenyl ring on the boronic acid core has both a chlorine atom at the 4-position and a fluorine atom at the 3-position.</p>	ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico

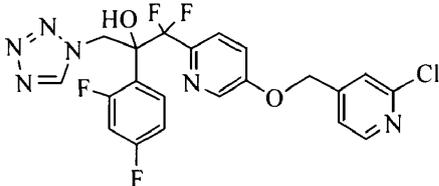
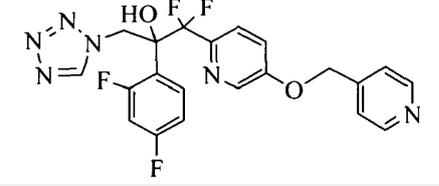
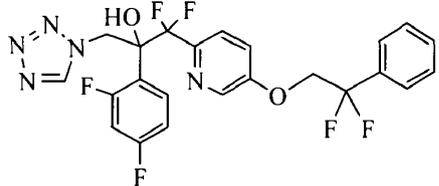
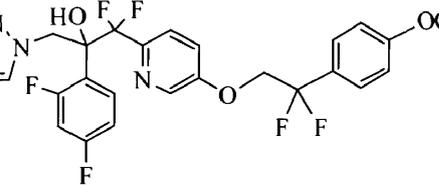
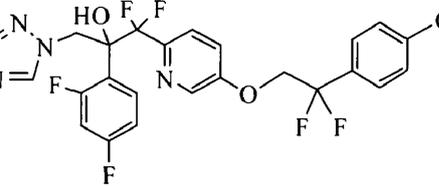
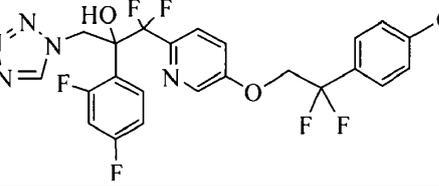
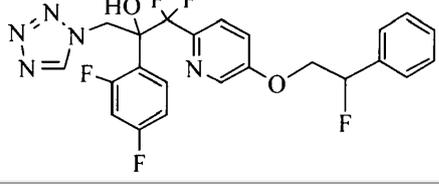
82	 <p>The structure shows a central boronic acid core with a hydroxyl group and two fluorine atoms on the boron atom. It is substituted with a 1,2,4-triazol-5-ylmethyl group, a 4-chlorophenyl group, and a 4-(3-cyano-4-fluorophenoxy)phenyl group.</p>	ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico
83	 <p>The structure shows a central boronic acid core with a hydroxyl group and two fluorine atoms on the boron atom. It is substituted with a 1,2,4-triazol-5-ylmethyl group, a 4-fluorophenyl group, and a 4-(4-cyanobenzyl)phenoxy group.</p>	4-(bromometil)benzotrilo
84	 <p>The structure shows a central boronic acid core with a hydroxyl group and two fluorine atoms on the boron atom. It is substituted with a 1,2,4-triazol-5-ylmethyl group, a 3,4-difluorophenyl group, and a 3-chlorophenoxy group.</p>	3-clorofenol
85	 <p>The structure shows a central boronic acid core with a hydroxyl group and two fluorine atoms on the boron atom. It is substituted with a 1,2,4-triazol-5-ylmethyl group, a 3,4-difluorophenyl group, and a 3-methoxyphenoxy group.</p>	3-metoxifenol
86	 <p>The structure shows a central boronic acid core with a hydroxyl group and two fluorine atoms on the boron atom. It is substituted with a 1,2,4-triazol-5-ylmethyl group, a 3,4-difluorophenyl group, and a 3,4-difluorophenoxy group.</p>	3,4-difluorofenol
87	 <p>The structure shows a central boronic acid core with a hydroxyl group and two fluorine atoms on the boron atom. It is substituted with a 1,2,4-triazol-5-ylmethyl group, a 3,4-difluorophenyl group, and a 4-methoxyphenoxy group.</p>	4-metoxifenol
88	 <p>The structure shows a central boronic acid core with a hydroxyl group and two fluorine atoms on the boron atom. It is substituted with a 1,2,4-triazol-5-ylmethyl group, a 3,4-difluorophenyl group, and a 2-fluorophenoxy group.</p>	2-fluorofenol

89		3-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo
90		3-fluoro-4-hidroxibenzonitrilo
91		Véase el Ejemplo 19
92		Ejemplo 20
93		6-fluoronicotinonitrilo
94		2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina
95		5-cloro-2-fluoropiridina

96	 <p>The structure shows a central carbon atom bonded to a hydroxyl group (HO), two fluorine atoms (F), a 1,2,4-triazol-5-ylmethyl group, and a 4-cyano-2-pyridyl group. This central carbon is also bonded to a 2-fluorophenyl ring. The 2-pyridyl ring is connected via an oxygen atom to a 4-cyano-2-pyridyl group.</p>	4-bromo-picolinonitrilo
97	 <p>The structure is similar to 96, but the 4-cyano-2-pyridyl group is replaced by a 2-bromopyrimidin-5-yl group.</p>	2-bromopirimidina
98	 <p>The structure is similar to 96, but the 4-cyano-2-pyridyl group is replaced by a 2-bromo-5-chloropyrimidin-5-yl group.</p>	2-bromo-5-cloropirimidina
99	 <p>The structure is similar to 96, but the 4-cyano-2-pyridyl group is replaced by a 5-bromo-2-chloropyrimidin-5-yl group.</p>	5-bromo-2-cloropirimidina
100	 <p>The structure is similar to 96, but the 4-cyano-2-pyridyl group is replaced by a 5-bromopyrimidin-2-carbonitrilo group.</p>	5-bromopirimidino-2-carbonitrilo
101	 <p>The structure is similar to 96, but the 4-cyano-2-pyridyl group is replaced by a 6-fluoronicotinaldehyde group.</p>	6-fluoronicotinaldehído
102	 <p>The structure is similar to 96, but the 4-cyano-2-pyridyl group is replaced by a 6-(methanimino)nicotinaldehyde group.</p>	Ejemplo 21

103		hidrocloruro de O-bencilhidroxilamina
104		2,3-difluoro-5-(trifluorometil)piridina
105		2-cloro-5-(trifluorometil)pirimidina
106		5-bromo-2-fluoropiridina
107		Ejemplo 22
108		2-fluoroquinolina
109		2,5-diclorobenzo[d]tiazol

110		2,6-diclorobenzo[d]tiazol
111		5-fluoro-2-(trifluorometil)piridina
112		5-fluoropicolinonitrilo
113		5-cloro-2-(clorometil)piridina
114		(cloro-metil)-5-(trifluorometil)piridina
115		5-(cloro-metil)-2-(trifluorometil)piridina
116		2-cloro-5-(clorometil)piridina

117		2-cloro-4-(clorometil)piridina
118		4-(clorometil)piridina
119		Ejemplo 23
120		2-bromo-1-(4-difluorometoxi)fenil)etanona
121		4-(2-bromoacetil)benzonitrilo
122		2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona
123		Ejemplo 24

124		2-bromo-1-(4-difluorometoxi)fenil)etanona
------------	--	---

Tabla 2. Datos analíticos para compuestos de los ejemplos de la Tabla 1

Compuesto número	Método de HPLC	Tiempo de retención de HPLC (min)	MS (ESI) (M+H)
1	A	2.85	512.1
2	A	2.68	496.2
3	A	2.76	478.2
4	A	2.81	494.1
5	A	2.45	471.1
6	A	2.65	464.1
7	A	2.8	480.1
8	A	2.18	382.0 (M-1)
9	A	2.46	485.0
10	A	2.51	503.0
11	A	2.63	444.7
12	A	2.42	452.1
13	C	10.82	496.1
14	A	2.36	396.0
15	A	2.55	519.0
16	A	2.67	519.4
17	A	2.49	487.7 (M-1)
18	A	2.46	468.8
19	A	2.65	478.5
20	A	2.79	558.1
21	A	2.89	544.1
22	A	2.83	528.2
23	A	2.68	496.1
24	A	2.88	546.2
25	A	2.79	558.0
26	A	2.82	528.0
27	A	2.83	512.1
28	A	2.66	496.2
29	D	4.16	409.0
30	A	2.65	458 (M-1)
31	A	2.76	460.0
32	A	2.41	420.5 (M-1)
33	A	2.51	422.5

ES 2 700 250 T3

Compuesto número	Método de HPLC	Tiempo de retención de HPLC (min)	MS (ESI) (M+H)
34	A	2.64	490.7
35	A	2.68	494.0 (M-1)
36	A	2.78	496.0
37	A	1.81	461.0
38	A	1.88	461.0
39	A	2.5	424.0
40	A	2.6	424.0
41	A	2.62	488 (M-1)
42	C	11.51	412.0
43	C	12.18	426.0
44	C	10.74	495.5
45	C	10.64	495.4
46	C	10.75	478.0
47	A	2.54	466.2
48	A	2.63	466.3
49	A	2.55	466.0
50	B	7.75	486.3
51	B	8.01	486.4
52	A	2.51	485.3
53	A	2.6	485.4
54	C	10.95	439.7 (M-1)
55	B	8.45	501.0
56	B	8.71	501.0
57	A	2.59	503.0
58	A	2.69	503.0
59	A	2.54	503.3
60	A	2.43	497.3
61	B	8.01	502.2
62	B	8.31	502.2
63	A	2.49	438.4
64	A	2.59	438.5
65	A	2.47	503.3
66	A	2.57	503.3
67	A	2.46	503.0
68	A	2.55	503.0
69	A	2.8	442.0
70	A	2.91	442.0
71	A	2.54	466.0 (M-1)
72	A	2.65	466.0 (M-1)
73	A	2.45	491.4

ES 2 700 250 T3

Compuesto número	Método de HPLC	Tiempo de retención de HPLC (min)	MS (ESI) (M+H)
74	A	2.55	491.5
75	A	2.84	514.1
76	A	2.83	530.1
77	A	2.68	464.1
78	A	2.49	471.0
79	B	8.59	487.5
80	B	8.85	487.4
81	A	2.64	505.4
82	A	2.74	505.6
83	A	2.55	485.0
84	A	2.81	480.0
85	A	2.66	474 (M-1)
86	A	2.66	480.0 (M-1)
87	A	2.6	476.0
88	A	2.57	464.0
89	A	2.5	489.4
90	A	2.6	487 (M-1)
91	D	4.30	458.0
92	G	0.67	549.1
93	E	4.48	472.0
94	E	4.73	515.0
95	F(1)	3.18	480.9
96	F(1)	3.72	471.9
97	E	4.20	448.1
98	F(1)	3.79	481.9
99	F(1)	3.81	526.8
100	F(1)	3.71	472.9
101	F(1)	3.74	474.9
102	F(1)	4.00	503.9
103	F(1)	4.10	580.2
104	G	0.67	533.1
105	G	0.62	516.1
106	G	0.64	527.1
107	G	0.60	478.1
108	G	0.68	497.1
109	G	0.75	537.0
110	G	0.75	537.0
111	G	0.66	515.1
112	G	0.60	472.1
113	F(1)	3.90	495.1

Compuesto número	Método de HPLC	Tiempo de retención de HPLC (min)	MS (ESI) (M+H)
114	H	5.47	528.7
115	I(1)	4.71	529.0
116	F(2)	3.84	495.0
117	I(2)	5.37	495.1
118	I(1)	4.32	461.0
119	J	3.63	510.2
120	J	3.73	577.1
121	G	0.63	535.1
122	G	0.73	544.0
123	G	0.61	493.2
124	G	0.68	556.2

Ejemplo 25: Actividad de metaloenzimas

A. Concentración inhibidora mínima (MIC) (*C. albicans*)

5 Se determinó la capacidad de los compuestos de la presente divulgación para inhibir el crecimiento de cepas comunes del hongo *C. albicans* usando un procedimiento normalizado (CLSI M27-A2).

10 Se prepararon soluciones madre de los compuestos de prueba y patrones en DMSO a 1.600 µg/ml (*C. albicans*). Se prepararon once diluciones a la mitad en serie de compuestos en placas de 96 pocillos en RPMI + MOPS. Los intervalos de concentraciones de ensayo eran 8 - 0,001 µg/ml (*C. albicans*). Se prepararon suspensiones celulares de *C. albicans* y se añadieron a cada pocillo en concentraciones de aproximadamente $3,7 \times 10^3$ unidades formadoras de colonias por mililitro (cfu/ml). Toda la prueba se realizaba por duplicado. Las placas inoculadas se incubaron durante aproximadamente 48 h a $35 \pm 1^\circ\text{C}$. Al terminar la incubación, los pocillos de cada placa se evaluaron visualmente con respecto a la presencia de crecimiento fúngico.

15 Para el fluconazol y los compuestos, de prueba, la MIC era la concentración a la que el crecimiento se reducía significativamente (aproximadamente 50% de reducción). Para el voriconazol, la MIC era la concentración que reducía el crecimiento de *C. albicans* en 50% (por CLSI, M27-A2). Con propósitos de QC, se incluía el aislado de *C. krusei* ATCC 6258 ($4,0 \times 10^3$ cfu/ml) en el ensayo de VOR. Este aislado no exhibía crecimiento de arrastre frente al voriconazol, por lo tanto la MIC era la concentración a la que el crecimiento se inhibía completamente.

20 B. Inhibición de enzimas de citocromo P450 hepáticas

25 Se prepararon separadamente soluciones de cada compuesto de prueba en concentraciones de 20000, 6000, 2000, 600, 200 y 60 µM mediante dilución en serie con DMSO:acetronitrilo (MeCN) (50:50 v/v). A continuación, las soluciones de compuestos de prueba individuales se diluyeron 20 veces con DMSO:MeCN:agua desionizada (5:5:180 v/v/v) hasta concentraciones de 1000, 300, 100, 30, 10 y 3 µM. Se prepararon mezclas de inhibidores de isozimas (sulfafenazol, tranilcipromina y cetoconazol como inhibidores específicos de las isozimas 2C9, 2C19 y 3A4, respectivamente) que contenían cada inhibidor en concentraciones de 6000, 2000, 600, 200, 60, 20, 6 y 2 µM mediante dilución en serie con DMSO:MeCN (50:50 v/v). A continuación, las soluciones inhibitoras mezcladas se diluyeron 20 veces con DMSO:MeCN:agua desionizada (5:5:180 v/v/v) hasta concentraciones de 300, 100, 30, 10, 3, 1, 0,3 y 0,1 µM. El porcentaje de disolvente orgánico atribuible al compuesto de prueba o la mezcla inhibitora en la mezcla de reacción final era 2% v/v.

35 Una suspensión de microsomas hepáticos humanos reunidos (20 mg/ml) se diluyó con tampón de fosfato para obtener una suspensión de 5 mg/ml. Se preparó una solución de NADPH en tampón de fosfato a una concentración de 5 mM. Se prepararon soluciones madre separadas de cada sustrato en DMSO:MeCN (50:50 v/v), se mezclaron y se diluyeron en tampón de fosfato para obtener una sola solución que contenía cada sustrato en cinco veces su concentración K_m determinada experimentalmente. El porcentaje de disolvente orgánico atribuible a la mezcla de sustrato en la mezcla de reacción final era 1% v/v.

40 La solución de sustrato y la suspensión de microsomas se combinaron en una relación 1:1, se mezclaron y se distribuyeron en los pocillos de reacción de una placa de PCR. Las soluciones de compuesto de prueba o

inhibidores combinados a cada concentración se añadieron a los pocillos y se mezclaron mediante ciclos de aspiración-distribución repetitivos. Para los controles activos, se añadió solución blanco de tampón de fosfato en lugar de solución de compuesto de prueba. Las mezclas de reacción se dejaron equilibrar a 37°C durante aproximadamente dos minutos antes de añadir solución de NADPH para iniciar la reacción, seguido por la mezclado con pipeta de la mezcla de reacción. Diez minutos después de la adición de NADPH, las mezclas de reacción se desactivaron con acetonitrilo frío. Las muestras se mezclaron con remoción orbital durante aproximadamente un minuto y se centrifugaron a 2900 RCF durante diez minutos. Una porción del sobrenadante se analizó mediante HPLC en fase inversa en gradiente mediante espectrometría de masas de triple cuádrupolo de ionización por electropulverización en el modo de ion positivo.

Los datos se ajustaron a curvas de respuesta a la dosis sigmoideas y la potencia inhibidora de cada compuesto de prueba se determinó como su valor de IC₅₀.

Resultados

Ejemplo	MIC de <i>Candida</i> *	CYP2C9 IC50	CYP2C19 IC50	CYP3A4 IC50
3	0.002	12	11	8.4
5	0.031	31	16	16
Fluconazol	0.5	29	8.2	8.0
Voriconazol	0.016	14	15	13

* Las MICs de *Candida albicans* están en µg/ml; las IC₅₀s de CYP están en µM.

C. Concentración inhibidora mínima (MIC) frente a *Septoria tritici*

Se determinó la capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento de una cepa común del patógeno fúngico de plantas *Septoria tritici* (ATCC 26517) usando un procedimiento basado en un protocolo de ensayo de microdilución del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para hongos filamentosos.

Se prepararon soluciones madre de los compuestos de prueba y patrones en DMSO a 6400 µg/ml. Cada solución madre se usó para preparar una serie de dilución doble que variaba de 16 a 0,016 µg/ml (total de 11 concentraciones de compuesto) en medio RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute) que contenía tampón de ácido 3-(*N*-morfolino)propanosulfónico (MOPS) y DMSO al 2%. Una parte alícuota de 100 µl de las diluciones se añadió a las columnas 1 (16 µg/ml de compuesto) a 11 (0,016 µg/ml de compuesto) de una placa de microvaloración de 96 pocillos. Este formato se replicó en una segunda fila de la placa de microvaloración. Así, cada placa de microvaloración podría incluir 11 concentraciones de cuatro compuestos de prueba o control replicadas dos veces. Una parte alícuota de 100 µl de medio RPMI-1640/MOPS/DMSO al 2% se añadió a la columna 12 (sin control de compuesto) de la placa de microvaloración.

Se usó un cultivo reciente de *S. tritici* para preparar una solución de aproximadamente 5 x 10⁴ unidades formadoras de colonias por mililitro (cfu/ml) en medio RPMI/MOPS sin DMSO. Se añadió una parte alícuota de 100 µl de esta solución a los 96 pocillos de la placa de microvaloración. Esto da como resultado concentraciones finales de cada compuesto de prueba o control de 8 µg/ml a 0,008 µg/ml en 200 µl de medios RPMI/MOPS que contienen DMSO al 1% y aproximadamente 2,5 X 10⁴ cfu/ml de *S. tritici*. Las placas de ensayo se incubaron a 22°C durante siete días en la oscuridad sin remoción. La MIC para cada compuesto se determinó visualmente como la concentración que daba como resultado una reducción de 50% en el crecimiento de *S. tritici* en comparación con el control (columna 12). Los resultados se pueden encontrar en la Tabla 3.

En cada caso de la Tabla 3, la escala de puntuación de *Septoria* es como sigue:

MIC (µg/ml)	Puntuación
≤ 0.5	A
> 0.5 - 1.5	B
> 1.5 - 4	C
> 4	D
No probado	E

D. Evaluación de la actividad fúngica frente a roya foliar (agente causal *Puccinia recondita tritici* = *Puccinia triticina*; código de Bayer PUCCRT).

5 Se hicieron crecer plantas de trigo (variedad Yuma) a partir de semillas en una mezcla para macetas a base de turba sin suelo (Metromix) hasta que las plántulas tenían una primera hoja totalmente expandida. Cada maceta contenía 3-8 plántulas. Estas plantas se pulverizaron hasta el humedecimiento con los compuestos de prueba formulados. Los compuestos se formularon en 50 ppm en acetona al 10% en volumen más agua con Triton X al 90% en volumen (99,99% en peso de agua desionizada + 0,01% en peso de Triton X100), dando un "compuesto de prueba formulado". Los compuestos de prueba formulados se aplicaron a las plantas usando un pulverizador de mesa giratorio con dos toberas de atomización de aire opuestas que aportaban aproximadamente 1500 l/ha de volumen de pulverización. Al día siguiente, las hojas se inocularon con una suspensión acuosa de esporas de *Puccinia recondita tritici* y las plantas se mantuvieron a alta humedad durante la noche para permitir que las esporas germinaran e infectaran la hoja. A continuación, las plantas se transfirieron a un invernadero hasta que la enfermedad se desarrollaba sobre las plantas de control no tratadas. La gravedad de la enfermedad se evaluó 7-9 días más tarde, dependiendo de la velocidad de desarrollo de la enfermedad.

15 En el caso de la Tabla 3, la escala de puntuación de *Puccinia* es como sigue:

% de Control de enfermedad a 50 ppm	Puntuación
80-100	A
60-79	B
40-59	C
< 40	D
No probado	E

20 Tabla 3. Datos biológicos para los compuestos de la Tabla 1

Compuesto número	Puntuación de <i>Septoria</i>	Puntuación de <i>Puccinia</i>
1	A	A
2	A	A
3	A	A
4	A	E
5	A	A
6	A	A
7	A	A
8	B	A
9	A	A
10	A	A
11	A	A
12	A	A
13	B	E
14	C	E
15	A	C
16	C	E
17	A	A
18	C	E
19	B	E
20	A	E
21	A	A
22	A	A

ES 2 700 250 T3

23	A	A
24	A	A
25	A	E
26	A	A
27	A	A
28	A	A
29	C	E
30	A	A
31	D	E
32	A	E
33	D	E
34	A	A
35	A	A
36	D	E
37	B	A
38	D	E
39	A	A
40	D	E
41	A	A
42	B	A
43	A	A
44	C	E
45	A	A
46	A	A
47	A	A
48	B	E
49	A	A
50	A	A
51	D	E
52	A	A
53	D	E
54	A	A
55	A	A
56	C	E
57	A	A
58	C	E
59	A	A
60	C	E
61	A	A
62	C	E
63	A	E
64	D	E
65	A	A
66	D	E
67	A	A
68	C	E

ES 2 700 250 T3

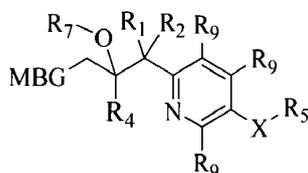
69	A	A
70	D	E
71	A	A
72	D	E
73	A	A
74	D	E
75	A	A
76	A	A
77	A	B
78	A	A
79	A	A
80	C	E
81	A	A
82	D	E
83	C	C
84	A	A
85	A	A
86	A	A
87	D	A
88	A	A
89	A	A
90	C	E
91	E	E
92	A	A
93	A	A
94	A	A
95	A	A
96	C	B
97	B	A
98	A	A
99	A	A
100	B	B
101	D	D
102	A	A
103	B	B
104	A	A
105	A	A
106	A	A
107	A	D
108	A	E
109	A	E
110	A	E
111	A	E
112	A	E
113	A	A
114	A	A

ES 2 700 250 T3

115	A	A
116	A	A
117	A	A
118	A	D
119	A	A
120	A	A
121	A	A
122	A	A
123	A	A
124	A	A

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo, en donde:



Fórmula I

5

MBG es tetrazolilo;

R₁ es halo;

R₂ es halo;

10 R₃ es independientemente H, alquilo, nitro, ciano, haloalquilo, alcoxi, halo, haloalcoxi, alqueno, haloalqueno, cicloalquilo, halocicloalquilo, alquino, haloalquino, tioalquilo, SF₃, SF₆, SCN, SO₂R₆, -C(O)-alquilo, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo, C(O)H, CH=N-O-alquilo, -CH=N-O-arilalquilo;

R₄ es arilo, heteroarilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes;

R₅ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alqueno C₂-C₈, alquino C₂-C₈, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes;

15 R₆ es alquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido;

R₇ es H;

R₈ es independientemente alquilo o arilo;

R₉ es H; y

X es O o S;

20 en donde "sustituido" en referencia a R₆ se refiere a sustituyentes seleccionados de alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, haloalquilo, ciano, nitro, alcoxi, ariloxi, hidroxilo, hidroxilalquilo, oxo, carboxilo, formilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxycarbonilo, alquilcarboniloxi, ariloxycarbonilo, heteroariloxi, heteroariloxycarbonilo, tio, mercapto, mercaptoalquilo, arilsulfonilo, amino, aminoalquilo, dialquilamino, alquilcarbonilamino, alquilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, alquilamino, arilamino, diarilamino, alquilcarbonilo o arilamino-(arilo sustituido); arilalquilamino, aralquilaminocarbonilo, amido, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, imino, carbamido, carbamilo, tioureido, tiocianato, sulfoamido, sulfonilalquilo, sulfonilarilo, mercaptoalcoxi, N-hidroxiimidinilo o N'-arilo, N"-hidroxiimidinilo.

25

30 2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁ es fluoro, o en el que R₂ es fluoro, o en el que R₁ y R₂ son fluoro.

35

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R₄ es fenilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes, o en el que R₄ es fenilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o halo independientes, o en el que R₄ es fenilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 fluoro independientes, o en el que R₄ es 2,4-difluorofenilo.

40

4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R₅ es arilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes, o en el que R₅ es arilalquilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes, o en el que R₅ es heteroarilalquilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes, o en el que R₅ es heteroarilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes.

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

R₁ es fluoro;

R₂ es fluoro;

R₄ es 2,4-difluorofenilo; y

R₅ es arilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes.

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

R₁ es fluoro;

R₂ es fluoro;

R₄ es 2,4-difluorofenilo; y

R₅ es heteroarilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes.

10 7. El compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R₁ es fluoro;

R₂ es fluoro;

R₄ es 2,4-difluorofenilo; y

R₅ es arilalquilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes.

15 8. El compuesto según la reivindicación 7, en el que: R₅ es bencilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes, o en el que: R₅ es -CH₂-heteroarilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes, o en el que: R₅ es -CH₂-CF₂-arilo opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R₃ independientes.

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

20 1-(5-(4-Cloro-2-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(1)**;

1-(5-(2,4-difluorobenciloxi)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-(3-fluorobenciloxi)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(3)**;

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

4-(6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)benzonitrilo **(5)**;

25 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(4-fluorofenoxi)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(6)**;

1-(5-(4-Clorofenoxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(7)**;

2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-metoxipiridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(8)**;

4-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)benzonitrilo **(9)**;

30 4-(((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo **(10)**;

2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-fenoxipiridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(11)**; o

ES 2 700 250 T3

- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(2,2,2-trifluoro etoxi)piridin-2-il)propan-2-ol **(12)**;
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(viniloxi)piridin-2-il)propan-2-ol **(14)**;
- 4-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)tio)metil)-3-fluorobenzonitrilo **(15)**;
- 5 4-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)tio)metil)-3-fluorobenzonitrilo **(16)**;
- 4-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)ossi)-2-fluorobenzonitrilo **(17)**;
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((2,2,2-trifluoroetil)tio)piridin-2-il)propan-2-ol **(18)**;
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-fluorobencil)ossi)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(19)**;
- 10 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(2,2,2-trifluoroetossi)bencil)ossi)piridin-2-il)propan-2-ol **(20)**;
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(trifluorometossi)bencil)ossi)piridin-2-il)propan-2-ol **(21)**;
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((4-(trifluorometil)bencil)ossi)piridin-2-il)propan-2-ol **(22)**;
- 1-(5-((2,3-Difluorobencil)ossi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(23)**;
- 15 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((2-fluoro-4-(trifluorometil)bencil)ossi)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(24)**;
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((3-(2,2,2-trifluoroetossi)bencil)ossi)piridin-2-il)propan-2-ol **(25)**;
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((3-(trifluorometil)bencil)ossi)piridin-2-il)propan-2-ol **(26)**;
- 1-(5-((4-Cloro-3-fluorobencil)ossi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(27)**;
- 1-(5-((3,4-Difluorobencil)ossi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(28)**;
- 20 2-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)ossi)acetoneitrilo **(29)**;
- 1-(5-(Bencilossi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(30)**;
- 1-(5-(Bencilossi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propan-2-ol **(31)**;
- 1-(5-(But-2-in-1-ossi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(32)**;
- 1-(5-(But-2-in-1-ossi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propan-2-ol **(33)**;
- 25 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((3-metossibencil)ossi)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(34)**;
- 1-(5-((3,5-Difluorobencil)ossi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(35)**;
- 1-(5-((3,5-Difluorobencil)ossi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propan-2-ol **(36)**;
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(piridin-2-ilmetossi)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(37)**;
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(piridin-2-ilmetossi)piridin-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propan-2-ol **(38)**;
- 30 1-(5-(Ciclopropilmetossi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol **(39)**;

ES 2 700 250 T3

- 1-(5-(Ciclopropilmetoxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propan-2-ol (**40**);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((4-metoxibencil)oxi)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**41**);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-isopropoxipiridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**42**);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-isobutoxipiridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**43**);
- 5 1-(5-((2,3-Difluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-1,2,3-triazol-1-il)propan-2-ol (**44**);
- 1-(5-((2,3-Difluorobencil)oxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol (**45**);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((2-fluorobencil)oxi)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**46**);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)piridin-2-il)propan-2-ol (**47**);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(2*H*-tetrazol-2-il)-1-(5-((1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)piridin-2-il)propan-2-ol (**48**);
- 10 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(tiofen-2-ilmetoxi)piridin-2-il)propan-2-ol (**49**);
- 6-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)nicotinonitrilo (**50**);
- 6-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)nicotinonitrilo (**51**);
- 3-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)benzonitrilo (**52**);
- 3-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)benzonitrilo (**53**);
- 15 2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1-(5-(ciclopropilmetoxi)piridin-2-il)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**54**);
- 4-(((6-(2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)benzonitrilo (**55**);
- 4-(((6-(2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)benzonitrilo (**56**);
- 4-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)-3-fluorobenzonitrilo (**57**);
- 20 4-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)-3-fluorobenzonitrilo (**58**);
- 3-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)-4-fluorobenzonitrilo (**59**);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1-(5-((3,5-difluoropiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**60**);
- 25 6-(((6-(2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)nicotinonitrilo (**61**);
- 6-(((6-(2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)nicotinonitrilo (**62**);
- 1-(5-(But-2-in-1-iloxi)piridin-2-il)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**63**);
- 1-(5-(But-2-in-1-iloxi)piridin-2-il)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propan-2-ol (**64**);
- 30 5-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-idroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo (**65**);

- 5-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo (**66**);
- 3-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo (**67**);
- 5 3-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)-2-fluorobenzonitrilo (**68**);
- 2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-isobutoxipiridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**69**);
- 2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-isobutoxipiridin-2-il)-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propan-2-ol (**70**);
- 2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)propan-2-ol (**71**);
- 10 2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-3-(2*H*-tetrazol-2-il)-1-(5-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-2-il)propan-2-ol (**72**);
- 5-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)tiofene-2-carbonitrilo (**73**);
- 5-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)tiofene-2-carbonitrilo (**74**);
- 15 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(trifluorometil)fenoxi)piridin-2-il)propan-2-ol (**75**);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)piridin-2-il)propan-2-ol (**76**);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(3-fluorofenoxi)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**77**);
- 3-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo (**78**);
- 4-(((6-(2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo (**79**);
- 20 4-(((6-(2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)oxi)benzonitrilo (**80**);
- 4-(((6-(2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)-2-fluorobenzonitrilo (**81**);
- 4-(((6-(2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)oxi)-2-fluorobenzonitrilo (**82**);
- 4-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)oxi)metil)benzonitrilo (**83**);
- 1-(5-(3-Clorofenoxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**84**);
- 25 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(3-metoxifenoxi)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**85**);
- 1-(5-(3,4-Difluorofenoxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**86**);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(4-metoxifenoxi)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**87**);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(2-fluorofenoxi)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**88**);
- 4-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)-3-fluorobenzonitrilo (**89**);
- 30 4-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(2*H*-tetrazol-2-il)propil)piridin-3-il)oxi)-3-fluorobenzonitrilo (**90**);
- 2-(((6-(2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)tio)acetato de metilo (**91**);

- 1-(5-((3-cloro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**92**);
- 6-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)nicotinonitrilo (**93**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piridin-2-il)propan-2-ol (**94**);
- 5 1-(5-((5-cloropiridin-2-il)oxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**95**);
- 4-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)picolinonitrilo (**96**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(pirimidin-2-il)oxi)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**97**);
- 1-(5-((5-cloropirimidin-2-il)oxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**98**);
- 1-(5-((5-bromopirimidin-2-il)oxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**99**);
- 10 5-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)pirimidine-2-carbonitrilo (**100**);
- 6-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)nicotinaldehído (**101**);
- O-metiloxima de (E)-6-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)nicotinaldehído (**102**);
- 15 O-benciloxima de (E)-6-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)nicotinaldehído (**103**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-((3-fluoro-5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**104**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((5-(trifluorometil)pirimidin-2-il)oxi)piridin-2-il)propan-2-ol (**105**);
- 20 1-(5-((5-bromopiridin-2-il)oxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**106**);
- 2-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)tiazol-5-carbonitrilo (**107**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(quinolin-2-il)oxi)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**108**);
- 1-(5-((5-clorobenzo[d]tiazol-2-il)oxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**109**);
- 1-(5-((6-clorobenzo[d]tiazol-2-il)oxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**110**);
- 25 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)piridin-2-il)propan-2-ol (**111**);
- 5-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)picolinonitrilo (**112**);
- 1-(5-((5-cloropiridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**113**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)metoxi)piridin-2-il)propan-2-ol (**114**);
- 30 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)metoxi)piridin-2-il)propan-2-ol (**115**);
- 1-(5-((6-cloropiridin-3-il)metoxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**116**);

- 1-(5-((2-cloropiridin-4-il)metoxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**117**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**118**);
- 1-(5-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**119**);
- 5 1-(5-(2-(4-(difluorometoxi)fenil)-2,2-difluoroetoxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**120**);
- 1-(5-(2-(4-clorofenil)-2,2-difluoroetoxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**121**);
- 4-(2-((6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)oxi)-1,1-difluoroetil)benzotrilo (**122**);
- 10 1-(5-(2-(4-(difluorometoxi)fenil)-2-fluoroetoxi)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**123**); o
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(2-fluoro-2-feniletoksi)piridin-2-il)-3-(1*H*-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**124**).
10. Una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1, para el uso en el tratamiento de un sujeto que sufre o es sensible a un trastorno o una enfermedad infecciosos.
- 15 11. Una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1, para el uso en el tratamiento de un sujeto que sufre o es sensible a un trastorno o una enfermedad infecciosos, en donde se ha identificado que el sujeto necesita un tratamiento para un trastorno o una enfermedad infecciosos, de modo que dicho sujeto se trate para dicho trastorno infeccioso.
- 20 12. El compuesto para el uso según la reivindicación 11, en el que el trastorno o la enfermedad infecciosos es una infección fúngica sistémica u onicomycosis.
13. Una composición que comprende a compuesto según la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente eficaz.
- 25 14. La composición según la reivindicación 13, que comprende además un agente terapéutico adicional.
- 30 15. La composición según la reivindicación 13 que comprende además un agente terapéutico adicional que es un agente anticanceroso, un agente antifúngico, un agente cardiovascular, un agente antiinflamatorio, un agente quimioterapéutico, un agente antiangiogénico, un agente citotóxico, un agente antiproliferativo, un agente para enfermedades metabólicas, un agente para enfermedades oftalmológicas, un agente para enfermedades del sistema nervioso central (SNC), un agente para enfermedades urológicas o un agente para enfermedades gastrointestinales.