

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 267**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/06** (2006.01)

**A61K 31/454** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61P 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.01.2013 PCT/US2013/022313**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.07.2013 WO13109998**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.01.2013 E 13738427 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2019 EP 2804858**

54 Título: **Compuestos inhibidores de metaloenzimas**

30 Prioridad:

**20.01.2012 US 201261589076 P**

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

**20.07.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 2 774 267 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos inhibidores de metaloenzimas

## Antecedentes

- 5 Los organismos vivos han desarrollado procesos estrictamente regulados que importan específicamente metales, los transportan a sitios de almacenamiento intracelular y finalmente los transportan a sitios de uso. Una de las funciones más importantes de los metales como el zinc 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 parte del proceso catalítico. Más de un tercio de todas las enzimas caracterizadas son metaloenzimas.
- 10 La función de las metaloenzimas depende en gran medida de la presencia del ion metálico en el sitio activo de la enzima. Es bien sabido que los agentes que se unen a e inactivan al 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 los períodos en que la actividad enzimática es indeseable. Por ejemplo, la proteína TIMP (inhibidor tisular de metaloproteasas) se une al ion zinc en el sitio activo de diversas enzimas metaloproteasas de matriz y, por lo tanto, detiene la actividad enzimática. La industria farmacéutica ha utilizado 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 diana lanosterol desmetilasa y por lo tanto inactiva la enzima. Otro ejemplo incluye el grupo de ácido hidroxámico de unión a zinc que se ha incorporado a la mayoría de los inhibidores publicados de metaloproteinasas e histona desacetilasas de matriz. Otro ejemplo es el grupo de ácido carboxílico de unión a zinc que se ha incorporado en la mayoría de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina publicados.

- 25 En el diseño de inhibidores de metaloenzima clínicamente seguros y efectivos, el uso del grupo de unión a metal más apropiado para el objetivo particular y la indicación clínica es crítico. Si se utiliza un grupo de unión a metales débilmente unido, la potencia puede ser subóptima. Por otro lado, si se utiliza un grupo de unión a metales muy fuertemente unido, la selectividad para la enzima diana frente a las metaloenzimas relacionadas puede ser subóptima. La falta de selectividad óptima puede ser una causa de toxicidad clínica debido a la inhibición involuntaria de estas metaloenzimas fuera de la diana. Un ejemplo de dicha toxicidad clínica es la inhibición involuntaria de enzimas metabolizadoras de fármacos humanos como CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4 por los agentes antifúngicos azólicos actualmente disponibles, como fluconazol y voriconazol. Se cree que esta inhibición fuera de la diana es causada principalmente por la unión indiscriminada del 1-(1,2,4-triazol) actualmente utilizado al hierro en el sitio activo de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Otro ejemplo de esto es el dolor en las articulaciones que se ha observado en muchos ensayos clínicos de inhibidores de metaloproteinasas de matriz. Se considera que esta toxicidad está relacionada con la inhibición de las metaloenzimas fuera de la diana debido a la unión indiscriminada del grupo de ácido hidroxámico al zinc en los sitios activos fuera de la diana.

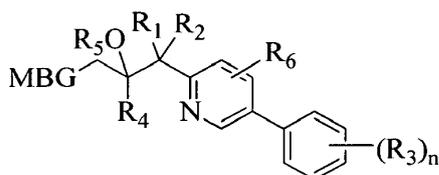
- 35 Por lo tanto, la búsqueda de grupos de unión a metales que puedan lograr un mejor equilibrio de potencia y selectividad sigue siendo un objetivo importante y sería significativo en la realización de agentes terapéuticos y procedimientos para abordar las necesidades actualmente no satisfechas en el tratamiento y prevención de enfermedades, trastornos y síntomas de los mismos.

- 40 El documento WO 2011/133875 A2 describe compuestos que tienen actividad moduladora de metaloenzimas, y procedimientos para tratar enfermedades, trastornos o síntomas de los mismos mediados por tales metaloenzimas.

## Breve sumario de la invención

- 45 La divulgación está dirigida a compuestos (por ejemplo, cualquiera de los descritos aquí), procedimientos para modular la actividad de metaloenzimas y procedimientos para tratar enfermedades, trastornos o síntomas de los mismos. Los procedimientos pueden comprender los compuestos del presente documento. La presente invención se dirige a los siguientes artículos (1) a (8):

(1) Un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo, en la que:



(I)

MBG es tetrazolilo;

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

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

R<sub>3</sub> es OCF<sub>3</sub> o OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

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

5 R<sub>5</sub> es -P(O)(OH)<sub>2</sub>;

R<sub>6</sub> es hidrógeno; y

n es 1.

10 (2) El compuesto de Fórmula I como se define en el punto (1), en la que el compuesto es dihidrogenofosfato de 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ilo (**58**), o una sal del mismo.

(3) El compuesto de Fórmula I como se define en el punto (1), o una sal del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de un sujeto que padece o es susceptible de padecer un trastorno o enfermedad relacionado con la metaloenzima, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto; en el que la enfermedad o trastorno es infección fúngica sistémica u onicomycosis.

15 (4) Una composición que comprende un compuesto de Fórmula I como se define en el punto (1), o una sal del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

(5) La composición del ítem (4) además comprende un agente terapéutico adicional.

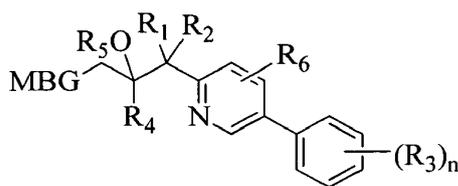
20 (6) La composición del ítem (4) además comprende un agente terapéutico adicional que es un agente anticancerígeno, agente antifúngico, agente cardiovascular, agente antiinflamatorio, agente quimioterapéutico, agente antiangiogénesis, agente citotóxico, agente antiproliferación, agente de enfermedad metabólica, agente de enfermedad oftalmológica, agente de enfermedad del sistema nervioso central (SNC), agente de enfermedad urológica o agente de enfermedad gastrointestinal.

25 (7) Compuesto de Fórmula I como se define en el punto (1), o sal del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de un sujeto que padece o es susceptible de padecer un trastorno o enfermedad, en el que el sujeto ha sido identificado como necesitado de tratamiento para el trastorno o enfermedad, que comprende administrar a dicho sujeto que lo necesita, una cantidad eficaz del compuesto; en el que el trastorno o la enfermedad está asociado con uno o más de los siguientes hongos patógenos: *Absidia corymbifera*, *Ajellomyces dermatitidis*, *Arthroderma benhamiae*, *Arthroderma fulvum*, *Arthroderma gypseum*, *Arthroderma incurvatum*, *Arthroderma otae*, *Arthroderma vanbreuseghemii*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida pelliculosa*, *Cladophialophora carrionii*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Cunninghamella* sp., *Epidermophyton floccosum*, *Exophiala dermatitidis*, *Filobasidiella neoformans*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Fusarium solani*, *Geotrichum candidum*, *Histoplasma capsulatum*, *Hortaea wernickei*, *Issatschenkia orientalis*, *Madurella grisea*, *Malassezia furfur*, *Malassezia globosa*, *Malassezia obtusa*, *Malassezia pachydermatis*, *Malassezia restricta*, *Malassezia slooffiae*, *Malassezia sympodialis*, *Microsporum canis*, *Microsporum fulvum*, *Microsporum gypseum*, *Mucor circinelloides*, *Nectria haematococca*, *Paecilomyces variotii*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffeii*, *Pichia anomala*, *Pichia guilliermondii*, *Pneumocystis carinii*, *Pseudallescheria boydii*, *Rhizopus oryzae*, *Rhodotorula rubra*, *Scedosporium apiospermum*, *Schizophyllum commune*, *Sporothrix schenckii*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichosporon asahii*, *Trichosporon cutaneum*, *Trichosporon inkin*, *Trichosporon mucoides*.

35 (8) Compuesto de Fórmula I como se define en el punto (1), o sal del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de un sujeto que padece o es susceptible de padecer un trastorno o enfermedad, en el que el sujeto ha sido identificado como necesitado de tratamiento para el trastorno o enfermedad, que comprende administrar a dicho sujeto que lo necesita, una cantidad eficaz del compuesto; en el que el trastorno o enfermedad es aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, cromomicosis, coccidioidomicosis, criptococosis, dermatofitosis, histoplasmosis, queratomycosis, lobomicosis, infección por *Malassezia*, mucormycosis, paracoccidioidomicosis, infección por *Penicillium mameffeii*, *Faeohifomicosis*, *Pneumocystis pneumonia*, o rinosporidiosis.

50 Además, para fines de referencia, se describen los siguientes aspectos (i) a (xxix):

(i) Un compuesto de Fórmula I, o sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo, en la que:



(I)

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

R<sub>1</sub> es H, halo, alquilo o haloalquilo;

5 R<sub>2</sub> es H, halo, alquilo o haloalquilo;

R<sub>3</sub> es independientemente H, alquilo, ciano, haloalquilo, alcoxi, halo, haloalcoxi, cicloalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, ariloxialquilo, tioalquilo, hidroxilo, halotioalquilo, tiocianato, S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, nitro, C(=O)CF<sub>3</sub>, C(=O)OR<sub>7</sub>, C(=O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, amino, amino cíclico (tal como morfolino, pirrolidino, piperidino, N-alquil piperidino);

R<sub>4</sub> es heteroarilo o cicloalquilo, opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R<sub>3</sub> independientes;

10 R<sub>5</sub> es H, -P(O)(OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, o -C(O)alquilo opcionalmente sustituido con amino;

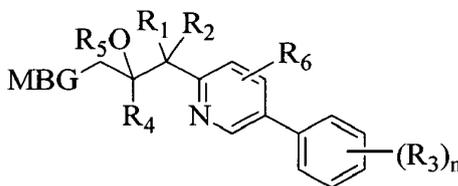
R<sub>6</sub> es H, halo, alquilo, haloalquilo o haloalcoxi;

R<sub>7</sub> es alquilo o cicloalquilo;

R<sub>8</sub> es alquilo o haloalquilo; y

n es 0, 1, 2 o 3.

15 (ii) Un compuesto de Fórmula I, o sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo, en la que:



(I)

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

R<sub>1</sub> es H, halo, alquilo o haloalquilo;

20 R<sub>2</sub> es H, halo, alquilo o haloalquilo;

R<sub>3</sub> es independientemente H, alquilo, ciano, haloalquilo, alcoxi, halo, haloalcoxi, cicloalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, ariloxialquilo, tioalquilo, hidroxilo, halotioalquilo, tiocianato, S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, nitro, C(=O)CF<sub>3</sub>, C(=O)OR<sub>7</sub>, C(=O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, amino, amino cíclico (tal como morfolino, pirrolidino, piperidino, N-alquil piperidino);

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

25 R<sub>5</sub> es H, -P(O)(OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, o -C(O)alquilo opcionalmente sustituido con amino;

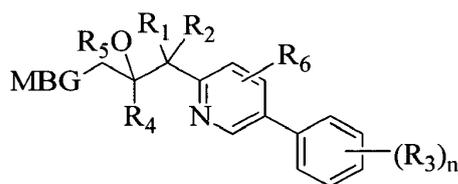
R<sub>6</sub> es H, halo, alquilo, haloalquilo o haloalcoxi;

R<sub>7</sub> es alquilo o cicloalquilo;

R<sub>8</sub> es alquilo o haloalquilo; y

n es 0, 1, 2 o 3.

30 (iii) Un compuesto de Fórmula I, o sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo, en la que:



(I)

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

R<sub>1</sub> es H, halo, alquilo o haloalquilo;

5 R<sub>2</sub> es H, halo, alquilo o haloalquilo;

R<sub>3</sub> es independientemente H, alquilo, ciano, haloalquilo, alcoxi, halo, haloalcoxi, cicloalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, ariloxialquilo, tioalquilo, hidroxilo, halotioalquilo, tiocianato, S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, nitro, C(=O)CF<sub>3</sub>, C(=O)OR<sub>7</sub>, C(=O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, amino, amino cíclico, NHC(=O)CF<sub>3</sub>, OCF<sub>2</sub>C(=O)OR<sub>7</sub>, (como morfolino, pirrolidino, piperidino, N-alquil piperidino);

10 R<sub>4</sub> es arilo, heteroarilo o cicloalquilo, opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R<sub>3</sub> independientes;

R<sub>5</sub> es H, -P(O)(OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, o -C(O)alquilo opcionalmente sustituido con amino;

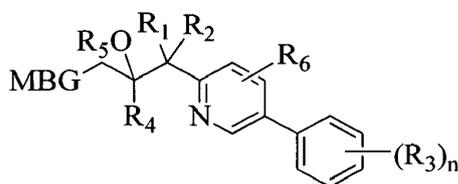
R<sub>6</sub> es H, halo, alquilo, haloalquilo o haloalcoxi;

R<sub>7</sub> es alquilo o cicloalquilo;

R<sub>8</sub> es alquilo o haloalquilo; y

15 n es 0, 1, 2 o 3.

(iv) Un compuesto de Fórmula I, o sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo, en la que:



(I)

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

20 R<sub>1</sub> es H, halo, alquilo o haloalquilo;

R<sub>2</sub> es H, halo, alquilo o haloalquilo;

R<sub>3</sub> es independientemente cicloalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, ariloxialquilo, tioalquilo, hidroxilo, halotioalquilo, tiocianato, S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, nitro, C(=O)CF<sub>3</sub>, C(=O)OR<sub>7</sub>, C(=O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, amino, amino cíclico (tal como morfolino, pirrolidino, piperidino, N-alquil piperidino);

25 R<sub>4</sub> es heteroarilo o cicloalquilo, opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 R<sub>3</sub> independientes;

R<sub>5</sub> es H, -P(O)(OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, o -C(O)alquilo opcionalmente sustituido con amino;

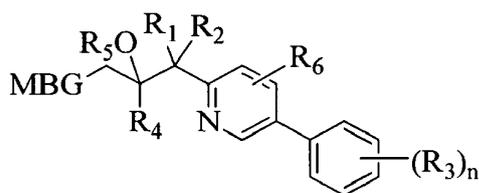
R<sub>6</sub> es H, halo, alquilo, haloalquilo o haloalcoxi;

R<sub>7</sub> es alquilo o cicloalquilo;

R<sub>8</sub> es alquilo o haloalquilo; y

30 n es 0, 1, 2 o 3.

(v) Un compuesto de Fórmula I, o sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo, en la que:



(I)

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

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

5 preferiblemente R<sub>1</sub> es fluoro;

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

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

preferiblemente R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son fluoro;

10 R<sub>3</sub> es independientemente H, alquilo, ciano, haloalquilo, alcoxi, halo, haloalcoxi, cicloalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, ariloxialquilo, tioalquilo, hidroxilo, halotioalquilo, tiocianato, S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, nitro, C(=O)CF<sub>3</sub>, C(=O)OR<sub>7</sub>, C(=O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, amino, amino cíclico, NHC(=O)CF<sub>3</sub>, o OCF<sub>2</sub>C(=O)OR<sub>7</sub>;

R<sub>3</sub>; R<sub>4</sub> son arilo, heteroarilo o cicloalquilo, opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 independientes;

R<sub>5</sub> -P(O)(OH)<sub>2</sub>, o -CH<sub>2</sub>-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>,

R<sub>6</sub> es hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo o haloalcoxi;

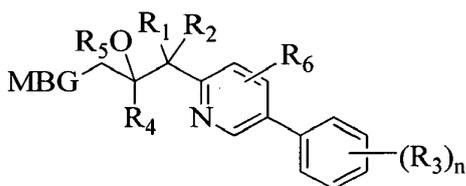
15 R<sub>7</sub> es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

R<sub>8</sub> es hidrógeno, alquilo o haloalquilo; y

n es 0, 1, 2 o 3; y

preferiblemente n es 1, 2 o 3.

(vi) Un compuesto de Fórmula I, o sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo, en la que:



(I)

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

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

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

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

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

preferiblemente R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son fluoro;

30 R<sub>3</sub> es independientemente cicloalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, ariloxialquilo, tioalquilo, hidroxilo, halotioalquilo, tiocianato, S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, nitro, C(=O)CF<sub>3</sub>, C(=O)OR<sub>7</sub>, C(=O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, amino, amino cíclico, NHC(=O)CF<sub>3</sub> u OCF<sub>2</sub>C(=O)OR<sub>7</sub>;

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

R<sub>5</sub> es H, -P(O)(OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, o -C(O)alquilo opcionalmente sustituido con amino;

preferiblemente R<sub>5</sub> es H;

R<sub>6</sub> es hidrógeno, halo, alquilo, haloalquilo o haloalcoxi;

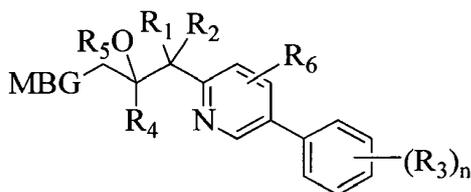
R<sub>7</sub> es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;

5 R<sub>8</sub> es hidrógeno, alquilo o haloalquilo;

n es 0, 1, 2 o 3; y

preferiblemente n es 1, 2 o 3.

(vii) Un compuesto de Fórmula I, o sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo, en la que:



(I)

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

R<sub>1</sub> es H, halo, alquilo o haloalquilo;

preferiblemente R<sub>1</sub> es alquilo;

preferiblemente R<sub>1</sub> es metilo;

15 R<sub>2</sub> es H, alquilo o haloalquilo;

R<sub>3</sub> es independientemente H, alquilo, ciano, haloalquilo, alcoxi, halo, haloalcoxi, cicloalquilo, alcoxialquilo, haloalcoxialquilo, ariloxialquilo, tioalquilo, hidroxilo, halotioalquilo, tiocianato, S(O)<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, nitro, C(=O)CF<sub>3</sub>, C(=O)OR<sub>7</sub>, C(=O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, amino, amino cíclico, NHC(=O)CF<sub>3</sub> u OCF<sub>2</sub>C(=O)OR<sub>7</sub>;

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

20 R<sub>5</sub> es H, -P(O)(OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, o -C(O)alquilo opcionalmente sustituido con amino;

preferiblemente R<sub>5</sub> es H;

preferiblemente R<sub>5</sub> es -P(O)(OH)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-P(O)(OH)<sub>2</sub>, o -C(O)alquilo opcionalmente sustituido con amino;

R<sub>6</sub> es H, halo, alquilo, haloalquilo o haloalcoxi;

R<sub>7</sub> es H, alquilo o cicloalquilo;

25 R<sub>8</sub> es H, alquilo o haloalquilo;

n es 0, 1, 2 o 3; y

preferiblemente n es 1, 2 o 3.

30 (viii) Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en el que el compuesto no es 4-(6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)fenol (**23**) o 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-((trifluorometil)tio)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (**27**).

(ix) Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas del presente documento, en las que el MBG es un 1H-tetrazol-1-ilo opcionalmente sustituido, 2H-tetrazol-2-ilo opcionalmente sustituido, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo opcionalmente sustituido, 1H-1,2,3-triazol-1-ilo opcionalmente sustituido, o 1H-pirazol-3-ilo opcionalmente sustituido.

35 (x) Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas del presente documento, en las que el MBG es 1H-tetrazol-1-ilo no sustituido, 2H-tetrazol-2-ilo no sustituido, 1H-1,2,4-triazol-1-ilo no sustituido, 1H-1,2,3-triazol-1-ilo no sustituido, o 1H-pirazol-3-ilo no sustituido.

- (xi) Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que  $R_1$  es fluoro.
- (xii) Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas del presente documento, en las que  $R_2$  es fluoro.
- (xiii) Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas del presente documento, en las que  $R_1$  y  $R_2$  son fluoro.
- (xiv) Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que  $R_1$  es alquilo.
- 5 (xv) Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que  $R_1$  es metilo.
- (xvi) Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que  $R_1$  es metilo y  $R_2$  es fluoro.
- (xvii) Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas del presente documento, en las que  $R_3$  es independientemente cicloalquilo, alcoialquilo, haloalcoialquilo, ariloxialquilo, tioalquilo, tiocianato,  $S(O)_2R_7$ , nitro,  $C(=O)CF_3$ ,  $C(=O)OR_7$ ,  $C(=O)NR_7R_8$ , amino, amino cíclico.
- 10 (xviii) Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que  $R_5$  es H.
- (xix) Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas del presente documento, en las que  $R_5$  es acilo sustituido con amino.
- (xx) Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que  $R_6$  es H.
- 15 (xxi) Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas del presente documento, en las que  $R_6$  es halo, alquilo, haloalquilo o haloalcoxi.
- (xxii) Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas del presente documento, en las que  $n$  es 1, 2 o 3.
- (xxiii) Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:
- $R_1$  es fluoro;
- 20  $R_2$  es fluoro; y
- $R_5$  es H.
- (xxiv) Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:
- $R_1$  es metilo;
- $R_2$  es fluoro; y
- 25  $R_3$  es independientemente H, alquilo, ciano, haloalquilo, alcoxi, halo, haloalcoxi, cicloalquilo, alcoialquilo, haloalcoialquilo, ariloxialquilo, tioalquilo, hidroxilo, halotioalquilo, tiocianato,  $S(O)_2R_7$ , nitro,  $C(=O)CF_3$ ,  $C(=O)OR_7$ ,  $C(=O)NR_7R_8$ , amino, amino cíclico (como morfolino, pirrolidino, piperidino, *N*-alquil piperidino).
- (xxv) Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:
- $n$  es 1 o 2.
- 30 (xxvi) Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:
- $n$  es 1.
- (xxvii) Otro aspecto es un compuesto de las fórmulas en el presente documento, en las que:
- 35 cada  $R_3$  es independientemente 4-ciano, 4-trifluorometilo, 3-ciano, 4-isopropoxi, 4-fluoro, 3-trifluorometoxi, 4-trifluorometoxi, 3-cloro, 4-cloro, 2-fluoro, 5-fluoro, 4-(2,2,2-trifluoroetoxi), 4-(3,3,3-trifluoro, 2,2-difluoropropoxi); 2,5-difluoro, 3-fluoro, 4-hidroxi, 3-isopropilo, 3,4-difluoro, 3-difluorometoxi, 4-trifluorometiltio, 4-*t*-butoxi, 4-cloro-3-fluoro, 3-hidroxi, 3-trifluorometilo, 4-nitro, 4-trifluorometilcarbonilo, H, 4-morfolino, 4-(trifluoroacetamido), 4-(difluorometoxi), 4-(difluorometiltio), 4-(2,2,2-trifluoroetilo), 4-(metilamido), 4-( $O$ - $CF_2C(O)OEt$ ), 4-(3,3,3-trifluoropropoxi) o 4-(2,2,2-trifluoroetiltio).
- 40 (xxviii) En un aspecto, el compuesto de Fórmula I es aquel en el que el compuesto inhibe (o se identifica que inhibe) la lanosterol desmetilasa (CYP51).
- (xxix) En un aspecto, el compuesto de Fórmula I es aquel en el que se identifica que el compuesto tiene un rango de actividad contra un organismo o enzima diana y un rango de actividad contra una enzima fuera de la diana (por ejemplo, *C. albicans* MIC <0,02  $\mu$ g/ml e IC<sub>50</sub> >16  $\mu$ M para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4; *C.*

*albicans* MIC <0,10 µg/ml e IC<sub>50</sub> >10 µM para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4; *C. albicans* MIC <0,5 µg/ml e IC<sub>50</sub> >15 µM para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4).

Los compuestos de la presente invención incluyen aquellos en los que se identifica que el compuesto alcanza afinidad, al menos en parte, por una metaloenzima mediante la formación de uno o más de los siguientes tipos de interacciones químicas o enlaces a un metal: enlaces sigma, enlaces covalentes, enlaces covalentes coordinados, enlaces iónicos, enlaces pi, enlaces delta o interacciones de enlace inverso. Los compuestos también pueden alcanzar afinidad a través de una interacción más débil con el metal, como las interacciones de van der Waals, las interacciones pi-cación, las interacciones pi-anión, las interacciones dipolo-dipolo, las interacciones ion-dipolo. En un aspecto, se identifica que el compuesto tiene una interacción de unión con el metal a través de la unidad estructural 1-tetrazolilo; en otro aspecto, se identifica que el compuesto tiene una interacción de unión con el metal a través del N2 de la unidad estructural 1-tetrazolilo; en otro aspecto, se identifica que el compuesto tiene una interacción de unión con el metal a través del N3 de la unidad estructural 1-tetrazolilo; en otro aspecto, se identifica que el compuesto tiene una interacción de unión con el metal a través del N4 de la unidad estructural 1-tetrazolilo.

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

En ciertos casos, los compuestos descritos en el presente documento se seleccionan entre los siguientes de Fórmula I (y sus sales, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables)

- 1-(5-(4-(tert-butoxi)fenil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**28**);
- 1-(5-(4-cloro-3-fluorofenil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**29**);
- 3-(6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)fenol (**30**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-(3-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (**31**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(4-nitrofenil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**32**);
- 1-(4-(6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)fenilo)-2,2,2-trifluoroetanol (**33**);
- 2-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (**34**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-fenilpiridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**35**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(4-morfolinofenil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**36**);
- N-(4-(6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)fenilo)-2,2,2-trifluoroacetamida (**37**);
- 1-(5-(4-(difluorometoxi)fenil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**38**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (**39**);
- 1-(5-(4-((difluorometil)tio)fenil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**40**);
- 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (**41**);
- 4-(6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)-N-metilbenzamida (**42**);
- 2-(4-(6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)fenoxi)-2,2-difluoroacetato de etilo (**43**);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (**44**);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-((2,2,2-trifluoroetil)tio)fenilo)piridin-2-il)propan-2-ol (**45**);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-3-fluoro-1-(1H-tetrazol-1-il)-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)butan-2-ol (**46 y 47**);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-3-fluoro-3-(5-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-1-(2H-tetrazol-2-il)butan-2-ol (**48 y 49**);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-3-fluoro-3-(5-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-1-(1H-tetrazol-1-il)butan-2-ol (**50 y 51**);
- 2-(2,4-Difluorofenil)-3-fluoro-1-(1H-tetrazol-1-il)-3-(5-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-2-il)butan-2-ol (**52 y 53**);

3-(5-(4-Clorofenil)piridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-3-fluoro-1-(1H-tetrazol-1-il)butan-2-ol (**54 y 55**);

2-(2,4-Difluorofenil)-3-fluoro-1-(1H-tetrazol-1-il)-3-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)piridin-2-ilo)butan-2-ol (**56 y 57**);

Preferiblemente, el compuesto de la presente invención es dihidrogenofosfato de 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ilo (**58**).

- 5 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula I como se define en el punto (1) anterior, o una sal del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la invención proporciona el compuesto de Fórmula I como se define en el punto (1) anterior, o sal del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de un sujeto que padece o es susceptible de padecer un trastorno o enfermedad relacionado con la metaloenzima, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto;

en el que la enfermedad o trastorno es infección fúngica sistémica u onicomycosis.

Además, se describe un procedimiento para modular la actividad de metaloenzima en un sujeto, que comprende poner en contacto al sujeto con un compuesto de Fórmula I, en una cantidad y en condiciones suficientes para modular la actividad de metaloenzima.

- 15 Además, se describe un procedimiento para tratar a un sujeto que padece o es susceptible de padecer un trastorno o enfermedad relacionado con la metaloenzima, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica de Fórmula I.

Además, se describe un procedimiento para tratar a un sujeto que padece o es susceptible de padecer un trastorno o enfermedad relacionado con la metaloenzima, en el que se ha identificado que el sujeto necesita tratamiento para un trastorno o enfermedad relacionado con la metaloenzima, que comprende administrar dicho sujeto que lo necesita, una cantidad efectiva de un compuesto o composición farmacéutica de Fórmula I, de modo que dicho sujeto sea tratado por dicho trastorno.

Además, se describe un procedimiento para tratar a un sujeto que padece o es susceptible de padecer un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzima, en el que se ha identificado que el sujeto necesita tratamiento para un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzima, que comprende administrar dicho sujeto que lo necesita, una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica de Fórmula I, de modo que la actividad de metaloenzima en dicho sujeto esté modulada (por ejemplo, regulada por disminución, inhibida).

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

Los procedimientos divulgados en el presente documento incluyen aquellos en los que la enfermedad o trastorno está mediado por cualquiera de 1-desoxi-D-xilulosa-5-fosfato reductoisomerasa (DXR), 17-alfa hidroxilasa (CYP17), aldosterona sintasa (CYP11B2), aminopeptidasa P, factor letal de ántrax, arginasa, beta-lactamasa, citocromo P450 2A6, D-Ala D-Ala ligasa, dopamina beta-hidroxilasa, enzima convertidora de endotelina-1, glutamato carboxipeptidasa II, glutaminil ciclasa, gluoxalasa, hemooxigenasa, HPV/HSV E1 helicasa, indoleamina 2,3-dioxigenasa, leucotrieno A4 hidrolasa, metionina aminopeptidasa 2, péptido deformilasa, fosfodiesterasa VII, relaxasa, ácido retinoico hidroxilasa (CYP26), enzima convertidora de TNF-alfa (TACE), UDP-(3-O-(R-3-hidroxiiristoil))-N-acetilglucosamina desacetilasa (LpxC), proteína de adhesión vascular-1 (VAP-1) o vitamina D hidroxilasa (CYP24).

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

Los procedimientos descritos en el presente documento incluyen aquellos en los que la enfermedad o trastorno es cáncer de próstata, cáncer de mama, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, infección fúngica sistémica, infección fúngica de la estructura de la piel, infección fúngica de la mucosa u onicomycosis.

Los procedimientos delineados en el presente documento incluyen aquellos en los que el sujeto se identifica por necesitar un tratamiento específico en particular. La identificación de un sujeto que necesita dicho tratamiento puede ser a juicio de un sujeto o un profesional sanitario y puede ser subjetiva (por ejemplo, opinión) u objetiva (por ejemplo, medible mediante un procedimiento de prueba o diagnóstico).

## 5 Descripción detallada

### Definiciones

Para que esta divulgación se entienda más fácilmente, se definen primero aquí ciertos términos por conveniencia.

10 Como se usa en el presente documento, el término "tratar" un trastorno abarca prevenir, mejorar, mitigar y/o controlar el trastorno y/o las afecciones que pueden causar el trastorno. Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a un procedimiento para aliviar o disminuir una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes. De acuerdo con la presente invención, "tratar" incluye prevenir, bloquear, inhibir, atenuar, proteger contra, modular, revertir los efectos y reducir la aparición de, por ejemplo, los efectos nocivos de un trastorno.

Como se usa en el presente documento, "inhibir" abarca prevenir, reducir y detener la progresión. Nótese que la "inhibición enzimática" (por ejemplo, inhibición de metaloenzimas) se distingue y describe más adelante.

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

20 Los términos "aislado", "purificado" o "biológicamente puro" se refieren a material que está sustancialmente o esencialmente libre de componentes que normalmente lo acompañan tal como se encuentra en su estado nativo. La pureza y la homogeneidad se determinan típicamente usando técnicas de química analítica como la electroforesis en gel de poliacrilamida o la cromatografía líquida de alto rendimiento. 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.

25 El término "administración" o "administrar" incluye rutas de introducción del compuesto (s) a un sujeto para realizar sus funciones previstas. Ejemplos de vías de administración que pueden usarse incluyen inyección (subcutánea, intravenosa, parenteral, intraperitoneal, intratecal), tópica, oral, inhalación, rectal y transdérmica.

30 El término "cantidad efectiva" incluye una cantidad efectiva, a las dosificaciones y durante los períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado deseado. Una cantidad efectiva de compuesto puede variar según factores como el estado de la enfermedad, la edad y el peso del sujeto, y la capacidad del compuesto para provocar una respuesta deseada en el sujeto. Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Una cantidad efectiva también es aquella en la que los efectos terapéuticamente beneficiosos compensan los efectos tóxicos o perjudiciales (por ejemplo, efectos secundarios) del compuesto inhibidor.

35 Las expresiones "administración sistémica", "administrado sistémicamente", "administración periférica" y "administrado periféricamente" tal como se usa en el presente documento significan la administración de uno o más compuestos, fármacos u otro material, de manera que ingrese al sistema del paciente y, por lo tanto, está sujeto al metabolismo y otros procesos similares.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto que se administra lo suficiente como para prevenir el desarrollo o aliviar en cierto grado uno o más de los síntomas de la afección o trastorno que se está tratando.

40 Una cantidad terapéuticamente efectiva de compuesto (es decir, una dosificación efectiva) puede variar de aproximadamente 0,005 microgramos por kilogramo ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) a aproximadamente 200 miligramos por kilogramo ( $\text{mg}/\text{kg}$ ), preferiblemente de aproximadamente 0,01  $\text{mg}/\text{kg}$  a aproximadamente 200  $\text{mg}/\text{kg}$ , más preferiblemente de aproximadamente 0,015  $\text{mg}/\text{kg}$  a aproximadamente 30  $\text{mg}/\text{kg}$  de peso corporal. En otras realizaciones, la cantidad de efecto terapéutico puede variar de aproximadamente 1,0 picomolar ( $\text{pM}$ ) a aproximadamente 10 micromolar ( $\mu\text{M}$ ). El experto en la materia apreciará que ciertos factores pueden influir en la dosis requerida para tratar eficazmente a un sujeto, que incluyen, entre otros, la gravedad de la enfermedad o trastorno, tratamientos previos, la salud general y/o la edad del sujeto y otras enfermedades presentes. Además, el tratamiento de un sujeto con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto puede incluir un solo tratamiento o, preferiblemente, puede incluir una serie de tratamientos. En un ejemplo, un sujeto es tratado con un compuesto en el rango de entre aproximadamente 0,005  $\mu\text{g}/\text{kg}$  a aproximadamente 200  $\text{mg}/\text{kg}$  de peso corporal, una vez al día durante aproximadamente 1 a 10 semanas, preferiblemente entre 2 a 8 semanas, más preferiblemente entre aproximadamente 3 a 7 semanas, e incluso más preferiblemente durante aproximadamente 4, 5 o 6 semanas. En otro ejemplo, un sujeto puede ser tratado diariamente durante varios años en el contexto de una afección o enfermedad crónica. También se apreciará que la dosificación efectiva de un compuesto utilizado para el tratamiento puede aumentar o disminuir en el transcurso de un tratamiento particular.

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

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

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

- 10 El término "profármaco" incluye compuestos con unidades estructurales que pueden metabolizarse in vivo. Generalmente, los profármacos se metabolizan in vivo por esterasas o por otros mecanismos a fármacos activos. Ejemplos de profármacos y sus usos son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19). Los profármacos se pueden preparar in situ durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o hidroxilo con un agente esterificante adecuado. Los grupos hidroxilo se pueden convertir en ésteres a través del tratamiento con un ácido carboxílico. Ejemplos de unidades estructurales de profármacos incluyen unidades estructurales éster de alquilo inferior ramificados o no sustituidos, ramificados o no ramificados, (por ejemplo, ésteres de ácido propiónico), ésteres de alqueno inferior, ésteres de di-alquil-amino-alquilo inferior (por ejemplo, éster de dimetilaminoetilo), ésteres de acilamino-alquilo inferior (por ejemplo, acetiloximetil éster), aciloxi ésteres de alquilo inferior (por ejemplo, pivaloiloximetil éster), ésteres de arilo (fenil éster), aril-ésteres de alquilo inferior (por ejemplo, bencil éster), sustituidos (por ejemplo, con metilo, halo o sustituyentes metoxi) aril y aril-ésteres de alquilo inferior, amidas, alquil-amidas inferiores, di-alquil-amidas inferiores e hidroxiamidas. Las unidades estructurales de profármacos preferidas son los ésteres de ácido propiónico y los ésteres de acilo. También se describen profármacos que se convierten en formas activas a través de otros mecanismos in vivo. En algunos aspectos, los compuestos descritos en este documento son profármacos de cualquiera de las fórmulas en este documento.

- 25 El término "sujeto" se refiere a animales tales como mamíferos, que incluyen, pero no se limitan a, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En ciertas realizaciones, el sujeto es un humano.

- 30 Los términos "una", "una" y "el/la" se refieren a "uno o más" cuando se usan en esta solicitud, incluidas las reivindicaciones. Así, por ejemplo, la referencia a "una muestra" incluye una pluralidad de muestras, a menos que el contexto sea claramente contrario (por ejemplo, una pluralidad de muestras), y así sucesivamente.

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

- 35 Como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente", cuando se refiere a un valor, pretende abarcar variaciones de, en algunas realizaciones  $\pm 20\%$ , en algunas realizaciones  $\pm 10\%$ , en algunas realizaciones  $\pm 5\%$ , en algunas realizaciones  $\pm 1\%$ , en algunas realizaciones  $\pm 0,5\%$ , y en algunas realizaciones  $\pm 0,1\%$  de la cantidad especificada, ya que tales variaciones son apropiadas para realizar los procedimientos divulgados o emplear las composiciones divulgadas.

- 40 El uso de la palabra "inhibidor" en el presente documento significa una molécula que exhibe actividad para inhibir una metaloenzima. Por "inhibir" en el presente documento se entiende disminuir la actividad de una metaloenzima, en comparación con la actividad de la metaloenzima en ausencia del inhibidor. En algunas realizaciones, el término "inhibir" significa una disminución en la actividad de 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  $25\%$ , aproximadamente  $25\%$  a aproximadamente  $50\%$ , aproximadamente  $50\%$  a aproximadamente  $75\%$ , o aproximadamente  $75\%$  a  $100\%$ . En algunas realizaciones, inhibir significa una disminución en la actividad de metaloenzima de aproximadamente  $95\%$  a  $100\%$ , por ejemplo, una disminución en la actividad de  $95\%$ ,  $96\%$ ,  $97\%$ ,  $98\%$ ,  $99\%$  o  $100\%$ . Dichas disminuciones pueden medirse usando una variedad de técnicas que serían reconocibles por un experto en la materia. Más adelante se describen ensayos particulares para medir la actividad individual.

- 55 Además, los compuestos de esta divulgación incluyen olefinas que tienen cualquier geometría: "Z" se refiere a lo que se denomina configuración "cis" (mismo lado) mientras que "E" se refiere a lo que se denomina configuración "trans" (lado opuesto). Con respecto a la nomenclatura de un centro quiral, los términos configuración "d" y "l" son los definidos por las recomendaciones IUPAC. En cuanto al uso de los términos diastereómero, racemato, epímero y enantiómero, se usarán en su contexto normal para describir la estereoquímica de las preparaciones.

Como se usa a lo largo de esta memoria, el término 'R' se refiere al grupo que consiste en alquilo C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>3-8</sub> o alquino C<sub>3-8</sub>, a menos que se indique lo contrario.

5 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 12 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" se refiere a una cadena de alquilo C<sub>1-6</sub>. 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.

El término "alqueno" se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturado que puede ser una cadena lineal o 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.

10 El término "alquino" se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturado que puede ser una cadena lineal o 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.

Los carbonos sp<sup>2</sup> o sp de un grupo alqueno y un grupo alquino, respectivamente, pueden ser opcionalmente el punto de unión de los grupos alqueno o alquino.

15 El término "alcoxi" se refiere a un sustituyente -OR donde R es alquilo C<sub>1-8</sub>, alqueno C<sub>3-8</sub> o alquino C<sub>3-8</sub>, a menos que se indique lo contrario.

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

El término "haloalcoxi" se refiere a un sustituyente -OR donde R está total 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.

20 El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo monocíclico de 3-8 miembros o bicíclico de 7-14 miembros que tiene al menos un anillo saturado o que tiene al menos un anillo no aromático, en el que el anillo no aromático puede tener algunos 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 un grupo cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo y similares.

25 El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo 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, indeno, azuleno y similares.

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

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

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

45 El término "alquilamino" se refiere a un sustituyente amino que está además sustituido 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 "hidroxialquilo" se refiere a un sustituyente alquilo que está sustituido adicionalmente con uno o más grupos hidroxilo. La porción alquilo o arilo de alquilamino, aminoalquilo,

mercaptoalquilo, hidroxialquilo, mercaptoalcoxi, sulfonilalquilo, sulfonilarilo, alquilcarbonilo y alquilcarbonilalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes.

Los ácidos y bases útiles en los procedimientos del presente documento son conocidos en la técnica. Los catalizadores ácidos son cualquier compuesto químico ácido, que puede ser inorgánico (por ejemplo, los ácidos clorhídrico, sulfúrico, nítrico, tricloruro de aluminio) u orgánico (por ejemplo, ácido canforsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, triflato de iterbio) en la naturaleza. Los ácidos son útiles en cantidades catalíticas o estequiométricas para facilitar las reacciones químicas. Las bases son cualquier sustancia química básica, que puede ser de naturaleza inorgánica (por ejemplo, bicarbonato de sodio, hidróxido de potasio) u orgánica (por ejemplo, trietilamina, piridina). Las bases son útiles en cantidades catalíticas o estequiométricas para facilitar las reacciones químicas.

Los agentes alquilantes son cualquier reactivo que sea capaz de efectuar la alquilación del grupo funcional en cuestión (por ejemplo, un átomo de oxígeno de un alcohol, un átomo de nitrógeno de un grupo amino). Los agentes alquilantes son conocidos en la técnica, incluidas las referencias citadas en el presente documento, e incluyen haluros de alquilo (por ejemplo, yoduro de metilo, bromuro o cloruro de bencilo), sulfatos de alquilo (por ejemplo, sulfato de metilo) u otras combinaciones de grupos salientes de grupos alquilo conocidos en la técnica. Los grupos salientes son cualquier especie estable que puede desprenderse de una molécula durante una reacción (por ejemplo, reacción de eliminación, reacción de sustitución) y son conocidos en la técnica, incluidas las referencias citadas en este documento, e incluyen haluros (por ejemplo, I-, Cl-, Br-, F-), hidroxilo, alcoxi (por ejemplo, -OMe, -Ot-Bu), aniones aciloxi (por ejemplo, -OAc, -OC(O)CF<sub>3</sub>), sulfonatos (por ejemplo, mesilo, tosilo), acetamidas (por ejemplo, -NHC(O)Me), carbamatos (por ejemplo, N(Me)C(O)Ot-Bu), fosfonatos (por ejemplo, -OP(O)(OEt)<sub>2</sub>), agua o alcoholes (condiciones próticas), y similares.

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

Los compuestos de la invención y los compuestos descritos aquí para referencia pueden prepararse por medios conocidos en la técnica de síntesis orgánica. Los procedimientos para optimizar las condiciones de reacción, si es necesario, minimizando los subproductos competidores, son conocidos en la técnica. La optimización de la reacción y la ampliación de escala pueden utilizar ventajosamente equipos de síntesis paralela de alta velocidad y microrreactores controlados por ordenador (por ejemplo, Design And Optimization in Organic Synthesis, 2nd Edition, Carlson R, Ed, 2005; Elsevier Science Ltd.; Jähnisch, K. et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2004, 43, 406; y sus referencias). El experto en la materia puede determinar esquemas y protocolos de reacción adicionales mediante el uso de software de base de datos de búsqueda de estructura disponible comercialmente, por ejemplo, SciFinder® (división CAS de la American Chemical Society) y CrossFire Beilstein® (Elsevier MDL), o mediante la búsqueda por palabra clave apropiada utilizando un motor de búsqueda en Internet como Google® o bases de datos de palabras clave como la base de datos de texto de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos.

Los compuestos en el presente documento también pueden contener enlaces (por ejemplo, enlaces carbono-carbono) en los que la rotación de enlaces está restringida alrededor de ese enlace particular, por ejemplo restricción resultante de la presencia de un anillo o doble enlace. Por consiguiente, todos los isómeros cis/trans y E/Z se incluyen expresamente en la presente invención. Los compuestos en el presente documento también pueden representarse en múltiples formas tautoméricas; en tales casos, la invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en el presente documento, aunque solo se pueda representar una única forma tautomérica. Todas estas formas isoméricas de tales compuestos en el presente documento se incluyen expresamente en la presente invención. Todas las formas cristalinas y polimorfos de los compuestos descritos en el presente documento se incluyen expresamente en la presente invención. También se incorporan extractos y fracciones que comprenden compuestos de la invención. El término isómeros pretende incluir diastereoisómeros, enantiómeros, regioisómeros, isómeros rotacionales, tautómeros y similares. Para los compuestos que contienen uno o más centros estereogénicos, por ejemplo, compuestos quirales, el uso de los compuestos de la invención puede llevarse a cabo con un compuesto enriquecido enantioméricamente, un racemato o una mezcla de diastereómeros.

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

Procedimientos de tratamiento

- La presente invención está dirigida al compuesto de Fórmula I como se define en el punto (1) anterior, o una sal del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de un sujeto que padece de o es susceptible de padecer un trastorno o enfermedad relacionado con metaloenzimas, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva del compuesto; en el que la enfermedad o trastorno es infección fúngica sistémica u onicomycosis.
- Además, a efectos de referencia, se describen los siguientes procedimientos de tratamiento:
- En un aspecto, se describe un procedimiento para modular la actividad de metaloenzima de una célula en un sujeto, que comprende poner en contacto al sujeto con un compuesto de Fórmula I, en una cantidad y en condiciones suficientes para modular la actividad de metaloenzima.
- En un aspecto, la modulación es inhibición.
- En otro aspecto, se describe un procedimiento para tratar a un sujeto que padece o es susceptible de padecer un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzima, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica de Fórmula I.
- En otros aspectos, se describe un procedimiento para tratar a un sujeto que padece o es susceptible de padecer un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzima, en el que se ha identificado que el sujeto necesita tratamiento para un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzima, que comprende administrar a dicho sujeto que lo necesita, una cantidad efectiva de un compuesto o composición farmacéutica de Fórmula I, de modo que dicho sujeto sea tratado por dicho trastorno.
- En ciertos aspectos, se describe un procedimiento para tratar una enfermedad, trastorno o síntoma del mismo, en el que el trastorno es cáncer, enfermedad cardiovascular, enfermedad inflamatoria o enfermedad infecciosa. En otros aspectos, la enfermedad, trastorno o síntoma del mismo es enfermedad metabólica, enfermedad oftalmológica, enfermedad del sistema nervioso central (SNC), enfermedad urológica o enfermedad gastrointestinal. En ciertos aspectos, la enfermedad es cáncer de próstata, cáncer de mama, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, infección fúngica sistémica, infección fúngica de la estructura de la piel, infección fúngica de la mucosa y onicomycosis.
- Además, la presente invención se dirige al compuesto de Fórmula I como se define en el punto (1) anterior, o sal del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de un sujeto que padece o es susceptible de padecer un trastorno o enfermedad, en el que se ha identificado que el sujeto necesita tratamiento para el trastorno o enfermedad, que comprende administrar a dicho sujeto que lo necesita, una cantidad eficaz del compuesto; en el que el trastorno o enfermedad se asocia con uno o más de los siguientes hongos patógenos: *Absidia corymbifera*, *Ajellomyces dermatitidis*, *Arthroderma benhamiae*, *Arthroderma fulvum*, *Arthroderma gypseum*, *Arthroderma incurvatum*, *Arthroderma otae*, *Arthroderma vanbreuseghemii*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida pelliculosa*, *Cladophialophora carrionii*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Cunninghamella* sp., *Epidermophyton floccosum*, *Exophiala dermatitidis*, *Filobasidiella neoformans*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Fusarium solani*, *Geotrichum candidum*, *Histoplasma capsulatum*, *Hortaea werneckii*, *Issatschenkia orientalis*, *Madurella grisea*, *Malassezia furfur*, *Malassezia globosa*, *Malassezia obtusa*, *Malassezia pachydermatis*, *Malassezia restricta*, *Malassezia slooffiae*, *Malassezia sympodialis*, *Microsporum canis*, *Microsporum fulvum*, *Microsporum gypseum*, *Mucor circinelloides*, *Nectria haematococca*, *Paecilomyces variotii*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffeii*, *Pichia anomala*, *Pichia guilliermondii*, *Pneumocystis carinii*, *Pseudallescheria boydii*, *Rhizopus oryzae*, *Rhodotorula rubra*, *Scedosporium apiospermium*, *Schizophyllum commune*, *Sporothrix schenckii*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton violaceum*, *Trichosporon asahii*, *Trichosporon cutaneum*, *Trichosporon inkin*, *Trichosporon mucoides*.
- Además, la presente invención se dirige al compuesto de Fórmula I como se define en el punto (1) anterior, o una sal del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de un sujeto que padece o es susceptible de padecer un trastorno o enfermedad, en el que se ha identificado al sujeto que necesita tratamiento para el trastorno o enfermedad, que comprende administrar a dicho sujeto que lo necesita, una cantidad eficaz del compuesto; en el que el trastorno o enfermedad es aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, cromomicosis, coccidioidomicosis, criptococosis, dermatofitosis, histoplasmosis, queratomicosis, lobomicosis, Infección por *Malassezia*, Mucormycosis, Paracoccidioidomicosis, Infección por *Penicillium marneffeii*, Faeohifomicosis, *Pneumocystis pneumonia*, Rinosporidiosis.
- En otro aspecto, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento son útiles para tratar una enfermedad, trastorno o síntoma del mismo, que es la enfermedad de Chagas (género *Trypanosoma*), tripanosomiasis africana (género *Trypanosoma*), leishmaniasis (género *Leishmania*), tuberculosis (género *Mycobacterium*), lepra (género *Mycobacterium*), malaria (género *Plasmodium*), tiña (capitis, corporis, pedis, tonsurans, versicolor).
- En ciertas realizaciones, el sujeto es un mamífero, preferiblemente un primate o humano.

En otro aspecto, se describe un procedimiento como se describe anteriormente, en el que la cantidad efectiva del compuesto de Fórmula I es como se describe anteriormente.

5 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I como se define en el punto (1) anterior, o una sal del mismo, para su uso en un procedimiento como se describe anteriormente, en la que el compuesto de Fórmula I se administra por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea, intracerebroventricularmente, oralmente o tópicamente.

10 En otro aspecto, se describe un procedimiento como se describe en el presente documento en el que el compuesto de Fórmula I demuestra selectividad para un rango de actividad contra un organismo o enzima diana y un rango de actividad contra una enzima fuera de la diana (por ejemplo, *C. albicans* MIC <0,02 µg/ml e IC<sub>50</sub> >16 µM para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4; *C. albicans* MIC <0,10 µg/ml e IC<sub>50</sub> >10 µM para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4; *C. albicans* MIC <0,5 µg/ml e IC<sub>50</sub> >15 µM para CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4).

15 En otro aspecto, se describe un procedimiento como se describe anteriormente, en el que el compuesto de Fórmula I se administra solo o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos. En otro aspecto, el agente terapéutico adicional es un agente anticancerígeno, agente antifúngico, agente cardiovascular, agente antiinflamatorio, agente quimioterapéutico, agente antiangiogénesis, agente citotóxico, un agente antiproliferativo, agente de enfermedad metabólica, agente de enfermedad oftalmológica, agente para enfermedad del sistema nervioso central (SNC), agente para enfermedad urológica o agente para enfermedad gastrointestinal.

20 Se describe además el uso de un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, de cualquier fórmula en el presente documento) en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzima. Además se describe el uso de un compuesto como se describe en el presente documento (por ejemplo, de cualquier fórmula del presente documento) para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzima.

#### Composiciones Farmacéuticas

25 En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de Fórmula I como se define en el punto (1) anterior, o una sal del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 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 anticancerígeno, agente antifúngico, agente cardiovascular, agente antiinflamatorio, agente quimioterapéutico, un agente antiangiogénesis, agente citotóxico, un agente antiproliferativo, agente para enfermedad metabólica, agente para enfermedad oftalmológica, agente para enfermedad del sistema nervioso central (SNC), agente para enfermedad urológica o agente para enfermedad gastrointestinal.

35 En un aspecto, se describe un kit que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, en forma de dosificación unitaria, junto con instrucciones para administrar el compuesto a un sujeto que padece o es susceptible de padecer una enfermedad o trastorno mediado por metaloenzima, incluyendo cáncer, tumor sólido, enfermedad cardiovascular, enfermedad inflamatoria, enfermedad infecciosa. En otros aspectos, la enfermedad, trastorno o síntoma del mismo es enfermedad metabólica, enfermedad oftalmológica, enfermedad del sistema nervioso central (SNC), enfermedad urológica o enfermedad gastrointestinal.

40 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" o "vehículo farmacéuticamente aceptable" pretende incluir sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en el presente documento. Cuando los compuestos de la presente invención y la presente divulgación contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición básica poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, pura o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición básica farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar.

45 Cuando los compuestos de la presente invención y la presente divulgación contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales de adición ácida poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, puro o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables incluyen los derivados de ácidos inorgánicos como los 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 no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-toluisulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónicos o galactunónicos y similares (véase, por ejemplo, Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)).

55 Ciertos compuestos específicos de la presente invención y la presente divulgación contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición básica o ácida. Otros portadores farmacéuticamente aceptables conocidos por los expertos en la técnica son adecuados para la presente invención.

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

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

10 Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y están destinadas a ser abarcadas dentro del ámbito de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y están destinados a estar dentro del ámbito de la presente invención.

15 La invención también proporciona una composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula I como se define en el punto (1) anterior, o una sal del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, un compuesto de la invención se administra al sujeto usando una formulación farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una formulación farmacéuticamente aceptable que proporciona la administración sostenida del compuesto a un sujeto durante al menos 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, una semana, dos semanas, tres semanas o cuatro semanas después de la administración de la formulación farmacéuticamente aceptable al sujeto.

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

25 En su uso, al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención se administra en una cantidad farmacéuticamente efectiva a un sujeto que lo necesita en un vehículo farmacéutico mediante inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea o intracerebroventricular o mediante administración oral o aplicación tópica. De acuerdo con la presente invención, un compuesto de la invención puede administrarse solo o junto con un segundo agente terapéutico diferente. Por "en conjunción con" se entiende juntos, sustancialmente simultáneamente o secuencialmente. En un aspecto, un compuesto de la invención se administra de forma aguda. Por lo tanto, el compuesto de la invención puede administrarse durante un ciclo corto de tratamiento, tal como durante aproximadamente 1 día a aproximadamente 1 semana. En otro aspecto, el compuesto de la invención puede administrarse durante un período de tiempo más largo para mejorar trastornos crónicos, tales como, por ejemplo, durante aproximadamente una semana a varios meses dependiendo de la afección por tratar.

30 Por "cantidad farmacéuticamente efectiva", como se usa en el presente documento, se entiende una cantidad de un compuesto de la invención, lo suficientemente alta como para modificar significativamente de forma positiva la afección por tratar pero lo suficientemente baja como para evitar efectos secundarios graves (con una relación beneficio/riesgo razonable), dentro del alcance del buen juicio médico. Una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la invención variará con el objetivo particular a alcanzar, la edad y el estado físico del paciente que se está tratando, la gravedad de la enfermedad subyacente, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente y el compuesto específico empleado. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención administrado a un niño o un neonato se reducirá proporcionalmente de acuerdo con un criterio médico sólido. La cantidad efectiva de un compuesto de la invención será, por lo tanto, la cantidad mínima que proporcionará el efecto deseado.

35 Una ventaja práctica decidida de la presente invención es que el compuesto puede administrarse de manera conveniente tal como por vía de inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea, oral o intracerebroventricular o mediante aplicación tópica, tal como cremas o geles. Dependiendo de la ruta de administración, se puede requerir que los ingredientes activos que comprenden un compuesto de la invención estén recubiertos en un material para proteger el compuesto de la acción de enzimas, ácidos y otras condiciones naturales que pueden inactivar el compuesto. Con el fin de administrar un compuesto de la invención mediante otra administración que no sea parenteral, el compuesto puede recubrirse o administrarse con un material para evitar la inactivación.

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

45 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 de sodio, etilcelulosa y acetatos de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; ácidos

- esteáricos; estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites vegetales, tales como aceites de cacahuete, aceite de 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 tampón de fosfato; la leche desnatada en polvo; así como otras sustancias compatibles no tóxicas utilizadas en formulaciones farmacéuticas como la vitamina C, el estrógeno y la equinácea, por ejemplo. También pueden estar presentes agentes humectantes y lubricantes como laurilsulfato de sodio, así como agentes colorantes, aromatizantes, lubricantes, excipientes, agentes de tabletas, estabilizadores, antioxidantes y conservantes. Los agentes solubilizantes, que incluyen, por ejemplo, cremáforos y beta-ciclodextrinas, también pueden usarse en las composiciones farmacéuticas del presente documento.
- 5
- 10 Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos activos de la materia aquí descrita (o profármacos de las mismas) pueden fabricarse mediante procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones pueden formularse de manera convencional usando uno o más vehículos, diluyentes, excipientes o auxiliares fisiológicamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente.
- 15 Las composiciones farmacéuticas de la materia actualmente descrita pueden tomar una forma adecuada para prácticamente cualquier modo de administración, que incluye, por ejemplo, tópica, ocular, oral, bucal, sistémica, nasal, inyección, transdérmica, rectal, vaginal y como, o una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación.
- 20 Para la administración tópica, el (los) compuesto(s) activo(s) o profármaco(s) se pueden formular como soluciones, geles, ungüentos, cremas, suspensiones y similares.
- Las formulaciones sistémicas incluyen aquellas diseñadas para administración por inyección, por ejemplo, inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, así como aquellas diseñadas para administración transdérmica, transmucosa, oral o pulmonar.
- 25 Las preparaciones inyectables útiles incluyen suspensiones estériles, soluciones o emulsiones del (de los) compuesto(s) activo(s) en vehículos acuosos u oleosos. Las composiciones también pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria (por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis) y pueden contener conservantes añadidos.
- 30 Como alternativa, la formulación inyectable se puede proporcionar en forma de polvo para la reconstitución con un vehículo adecuado, que incluye pero no se limita a agua estéril libre de pirógenos, tampón, solución de dextrosa y similares, antes de su uso. Con este fin, los compuestos activos pueden secarse mediante cualquier técnica conocida en la técnica, como la liofilización, y reconstituirse antes de su uso.
- Para la administración transmucosa, en la formulación se usan penetrantes apropiados para la barrera por atravesar. Tales penetrantes son conocidos en la técnica.
- 35 Para administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, pastillas, tabletas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); agentes de carga (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato de hidrógeno cálcico); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Las tabletas pueden recubrirse por procedimientos bien conocidos en la técnica con, por ejemplo, azúcares o recubrimientos entéricos.
- 40 Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, elixires, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, metil o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales tampón, conservantes, aromatizantes, colorantes y edulcorantes, según corresponda.
- 45
- 50 Las preparaciones para administración oral pueden formularse adecuadamente para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo o profármaco, como es bien sabido.
- Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de tabletas o pastillas formuladas de manera convencional.
- 55 Para las vías de administración rectales y vaginales, los compuestos activos pueden formularse como soluciones (para enemas de retención), supositorios o ungüentos que contienen bases de supositorios convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para la administración nasal o la administración por inhalación o insuflación, el (los) compuesto(s) activo(s) o profármaco(s) pueden administrarse convenientemente en forma de aerosol de paquetes presurizados o un nebulizador con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, 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 proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador (por ejemplo, cápsulas y cartuchos compuestos de gelatina) se pueden formular con una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

Un ejemplo específico de una formulación de suspensión acuosa adecuada para 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 puede ajustarse para variar de aproximadamente pH 5 a pH 7, siendo típico un pH de aproximadamente pH 5,5.

Para la administración ocular, el (los) compuesto(s) activo(s) o profármaco(s) se pueden formular como una solución, emulsión, suspensión y similares, adecuados para la administración al ojo. En la técnica se conoce una variedad de vehículos adecuados para administrar compuestos al ojo. Ejemplos no limitativos específicos se describen en la Patente de los Estados Unidos No. 6,261,547; Patente de los Estados Unidos No. 6,197,934; Patente de los Estados Unidos No. 6,056,950; Patente de los Estados Unidos No. 5,800,807; Patente de los Estados Unidos No. 5,776,445; Patente de los Estados Unidos No. 5,698,219; Patente de los Estados Unidos No. 5,521,222; Patente de los Estados Unidos No. 5,403,841; Patente de los Estados Unidos No. 5,077,033; Patente de los Estados Unidos No. 4,882,150; y Patente de los Estados Unidos No. 4,738,851.

Para un suministro prolongado, el (los) compuesto(s) activo(s) o profármaco(s) pueden formularse como una preparación de depósito para administración por implantación o inyección intramuscular. El ingrediente activo se puede formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble. Alternativamente, se pueden usar sistemas de administración transdérmica fabricados como un disco adhesivo o parche que libera lentamente los compuestos activos para la absorción percutánea. Con este fin, se pueden usar potenciadores de permeación para facilitar la penetración transdérmica de los compuestos activos. Parches transdérmicos adecuados se describen, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos No. 5,407,713; Patente de los Estados Unidos No. 5,352,456; Patente de los Estados Unidos No. 5,332,213; Patente de Estados Unidos No. 5,336,168; Patente de Estados Unidos No. 5,290,561; Patente de los Estados Unidos No. 5,254,346; Patente de los Estados Unidos No. 5,164,189; Patente de los Estados Unidos No. 5,163,899; Patente de los Estados Unidos No. 5,088,977; Patente de los Estados Unidos No. 5,087,240; Patente de los Estados Unidos No. 5,008,110; y Patente de los Estados Unidos No. 4,921,475.

Alternativamente, se pueden emplear otros sistemas de administración farmacéutica. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de administración que se pueden usar para administrar compuestos activos o profármacos. También se pueden emplear ciertos solventes orgánicos como el dimetilsulfóxido (DMSO).

Las composiciones farmacéuticas pueden, si se desea, presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen los compuestos activos. El paquete puede, por ejemplo, comprender una lámina de metal o plástico, tal como un paquete de blíster. El paquete o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones de administración.

Los compuestos o profármacos activos de la materia actualmente descrita, o composiciones de los mismos, generalmente se usarán en una cantidad efectiva para lograr el resultado deseado, por ejemplo, en una cantidad efectiva para tratar o prevenir la enfermedad particular que se está tratando. El (los) compuesto(s) pueden administrarse terapéuticamente para lograr un beneficio terapéutico o profilácticamente para lograr un beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se entiende la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando y/o la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas asociados con el trastorno subyacente, de modo que el paciente informa de una mejora en la sensación o condición, a pesar de que el paciente todavía puede estar afectado por el trastorno subyacente. Por ejemplo, la administración de un compuesto a un paciente que padece una alergia proporciona un beneficio terapéutico no solo cuando la respuesta alérgica subyacente se erradica o mejora, sino también cuando el paciente informa de una disminución en la severidad o duración de los síntomas asociados con la alergia después de exposición al alérgeno. Como otro ejemplo, el 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 gravedad de los episodios asmáticos. El beneficio terapéutico también incluye detener o ralentizar la progresión de la enfermedad, independientemente de si se logra una mejora.

Para la administración profiláctica, el compuesto puede administrarse a un paciente con riesgo de desarrollar una de las enfermedades descritas anteriormente. Un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad puede ser un paciente que tenga características que lo coloquen en un grupo designado de pacientes en riesgo, según lo definido por un profesional o grupo médico apropiado. Un paciente en riesgo también puede ser un paciente que se encuentra

comúnmente o rutinariamente en un entorno en el que podría desarrollarse la enfermedad subyacente que puede tratarse mediante la administración de un inhibidor de metaloenzima de acuerdo con la divulgación. En otras palabras, el paciente en riesgo es aquel que está comúnmente o habitualmente expuesto a la enfermedad o afecciones que causan enfermedades o puede estar expuesto de manera aguda durante un tiempo limitado. Alternativamente, la administración profiláctica se puede aplicar para evitar la aparición de síntomas en un paciente diagnosticado con el trastorno subyacente.

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

Las dosis efectivas pueden estimarse inicialmente a partir de ensayos in vitro. Por ejemplo, se puede formular una dosificación inicial para su uso en animales para lograr una concentración circulante de sangre o suero del compuesto activo que esté en o por encima de una  $IC_{50}$  del compuesto particular como se mide en un ensayo in vitro, tal como la MIC fúngica in vitro o MFC y otros ensayos in vitro descritos en la sección de Ejemplos. Calcular las dosis para lograr tales concentraciones circulantes de sangre o suero teniendo en cuenta la biodisponibilidad del compuesto particular está dentro de las capacidades de los técnicos expertos. Para obtener orientación, véase Fingl & Woodbury, "General Principles", en: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Capítulo 1, págs. 1-46, última edición, Pagamonon Press, y las referencias allí citadas.

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

Las cantidades de dosificación estarán típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,0001 o 0,001 o 0,01 miligramos por kilogramo por día (mg/kg/día) a aproximadamente 100 mg/kg/día, pero pueden ser mayores o menores, dependiendo de, entre otros factores, la actividad del compuesto, su biodisponibilidad, el modo de administración y varios factores discutidos anteriormente. La cantidad de dosis y el intervalo se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles plasmáticos de los compuestos que son suficientes para mantener el efecto terapéutico o profiláctico. En casos de administración local o absorción selectiva, como la administración local tópica, la concentración local efectiva de los compuestos activos no puede estar relacionada con la concentración plasmática. Los técnicos expertos podrán optimizar las dosis locales efectivas sin excesiva experimentación.

Los compuestos se pueden administrar una vez al día, unas pocas o varias veces al día, o incluso varias veces al día, dependiendo, entre otras cosas, de la indicación que se esté tratando y del criterio del médico que prescribe.

Preferiblemente, el compuesto(s) proporcionará un beneficio terapéutico o profiláctico sin causar una toxicidad sustancial. La toxicidad de los compuestos se puede determinar utilizando procedimientos farmacéuticos estándar. La relación de dosis entre el efecto tóxico y terapéutico (o profiláctico) es el índice terapéutico. Se prefieren los compuestos que exhiben altos índices terapéuticos.

La citación de una lista de grupos químicos en cualquier definición de una variable en el presente documento incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo único o combinación de grupos listados. La citación de una realización para una variable en el presente documento incluye esa realización como cualquier realización individual o en combinación con cualquier otra realización o porciones de la misma. La citación de una realización en el presente documento incluye esa realización como cualquier realización individual o en combinación con cualquier otra realización o porciones de la misma.

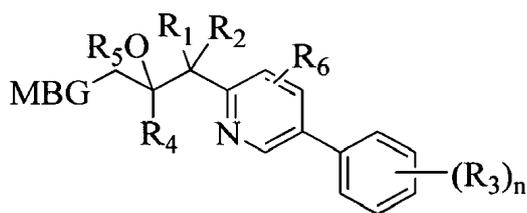
### **Ejemplos**

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

### **Procedimientos experimentales generales**

Las definiciones de variables en las estructuras en los esquemas en el presente documento son proporcionales a las de las posiciones correspondientes en las fórmulas delineadas aquí.

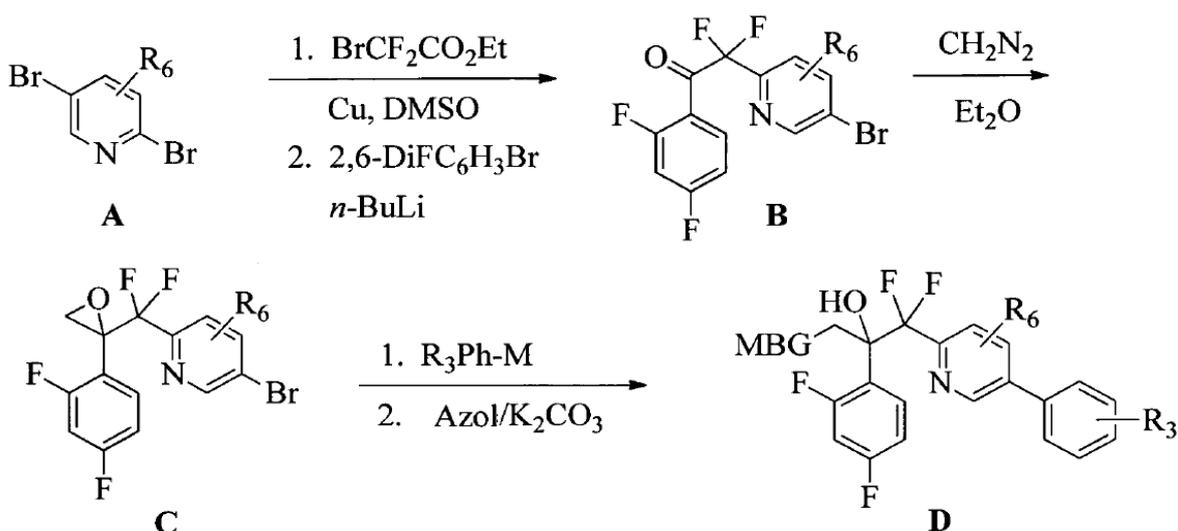
### **Síntesis de antifúngicos**



(I)

Las síntesis de objetivos tipo azol (I) se pueden lograr usando la síntesis de ejemplo que se muestra a continuación (Esquema 1). Se puede preparar una amplia gama de arenos y heterociclos, además del ejemplo de 2-piridina de más adelante, a partir de materiales de partida haloaromáticos funcionalizados (por ejemplo, 1). Para el propósito de este ejemplo, R<sub>4</sub> es una unidad estructural de benceno halogenado. Un ejemplo de síntesis de objetivos (I) comienza con la condensación de **A** con α-bromo-difluoroacetato de etilo activado por cobre, seguido de la condensación del producto incipiente de éster etílico con bromodifluorobenceno litiado para proporcionar la cetona **B** (Esquema 1). La cetona se epoxidiza con diazometano para proporcionar **C**. La bromo-piridina intermedia **C** puede tratarse con ácidos arilborónicos para introducir la unidad estructural R<sub>3</sub>-Ph de **D**. El producto **D** se obtiene abriendo luego el epóxido con azol en presencia de una base como el carbonato de potasio.

Esquema 1



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

A una suspensión de polvo de cobre (2,68 gramos (g), 42,2 milimoles (mmol)) en sulfóxido de dimetilo (DMSO; 35 mililitros (ml)) se añadió bromodifluoroacetato de etilo (2,70 ml, 21,10 mmol), y la mezcla fue agitada durante 1 hora (h) a temperatura ambiente (RT). Luego se añadió 2,5-dibromopiridina (2,50 g, 10,55 mmol) y se continuó la agitación durante 15 h a temperatura ambiente. La reacción fue detenida con cloruro de amonio acuoso (NH<sub>4</sub>Cl) y se extrajo con diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a presión reducida para proporcionar una mezcla de producto crudo que, tras la purificación en columna usando acetato de etilo (EtOAc)/hexano, proporcionó el éster etílico intermedio (2,40 g, 8,57 mmol, 81 %) como un aceite amarillo pálido. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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), 1,39-1,3,1 (m, 3H).

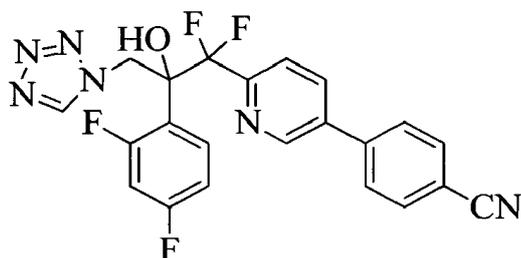
A una solución en agitación de 1-bromo-2,4-difluorobenceno (1,65 g, 8,57 mmol) en éter dietílico (10 ml) se añadió n-butil litio (n-BuLi; 3,70 ml, 8,57 mmol) a -70°C seguido de la adición del éster etílico de arriba (2,40 g, 8,57 mmol) en éter dietílico (5 ml) después de 15 minutos (min). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -70°C y se calentó a temperatura ambiente, momento en el que la mezcla se agitó durante otras 2 horas. La reacción se inactivó con

solución acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar la cetona **B** (1,30 g, 3,73 mmol, 43 %) como un líquido amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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 [ $\text{M}^+ + 1$ ]+2].

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

A una solución en agitación de cetona **B** (1,30 g, 3,73 mmol) en éter dietílico (300 ml) se añadió diazometano recién preparado a  $0^\circ\text{C}$  seguido de calentamiento hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar una mezcla de producto crudo que, mediante cromatografía en columna usando EtOAc/hexano como eluyente, proporcionó oxirano **C** (800 mg, 2,20 mmol, 59 %) como un sólido amarillo claro.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  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 [ $\text{M}^+ + 1$ ]+2].

#### Ejemplo de referencia 1

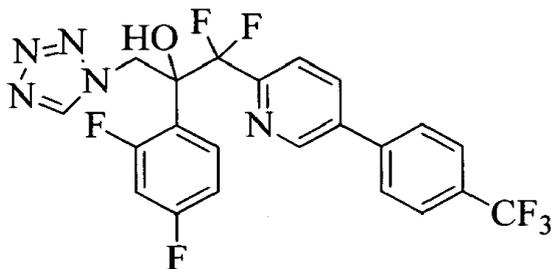


#### 4-(6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)benzonitrilo (1)

A una solución en agitación de epóxido **C** (0,3 g, 0,82 mmol) y ácido 4-ciano-bencenoborónico (0,14 g, 0,99 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió carbonato de potasio ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ; 0,17 g, 1,24 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte. Después de purgar con argón durante un periodo de 30 minutos, se añadió 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) ( $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ ; 30 mg, 0,041 mmol) a la mezcla de reacción en atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 8 h a  $75^\circ\text{C}$ . El progreso de la reacción se controló por cromatografía en capa fina (TLC). El disolvente se evaporó a presión reducida; el residuo obtenido se disolvió en agua (20 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar producto acoplado (0,15 g, 0,39 mmol, 47 %) como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,87 (s, 1H), 7,95 (dd,  $J = 8,0, 2,0$  Hz, 1H), 7,81-7,77 (m, 2H), 7,71-7,68 (m, 2H), 7,61 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,43 (ap. q, 1H), 6,87-6,83 (m, 1H), 6,77-6,73 (m, 1H), 3,48 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 3,00 (ap. s, 1H). MS (ESI):  $m/z$  385 [ $\text{M}^+ + 1$ ],

A una solución en agitación del producto acoplado (150 mg, 0,39 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF; 3 ml) se añadieron 1H-tetrazol (33 mg, 0,46 mmol) seguido de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (27 mg, 0,19 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a  $70^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Después de filtrar el sólido, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto crudo. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto **1** (50 mg, 0,11 mmol, 28 %) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,75 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,00 (dd,  $J = 8,0, 2,0$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 7,72 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,81-6,77 (m, 1H), 6,72-6,68 (m, 1H), 5,53 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H), 5,20 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H). HPLC: 99,6 %. MS (ESI):  $m/z$  455 [ $\text{M}^+ + 1$ ].

#### Ejemplo de referencia 2



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

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

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

#### 20 Cromatografía líquida preparativa quiral de alto rendimiento (HPLC) de enantiómeros:

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

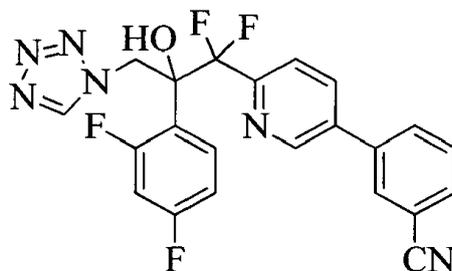
Datos analíticos para **2** (+):

25 HPLC: 100 %.

HPLC quiral: Rt=22,7 min (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μ; fase móvil (A) n-hexano-(B) IPA A: B 60:40; caudal: 1,00 ml/min)

Rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: + 18° (C = 0,1 % en alcohol metílico (MeOH)).

#### Ejemplo de referencia 3



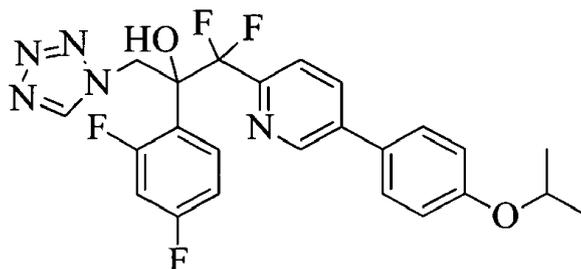
30

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

El compuesto **3** se preparó usando las condiciones empleadas para **1**. Se aislaron 0,020 g de **3** como un sólido de color bronce. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,76 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 6,81-6,76 (m, 1H), 6,72-6,68 (m, 1H), 5,54 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 5,20 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H). HPLC: 93,95 %. MS (ESI): *m/z* 455 [M<sup>+</sup>+1].

35

#### Ejemplo de referencia 4

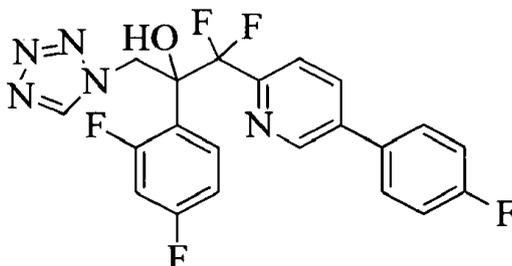


#### 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(4-isopropoxifenil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**4**)

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

5

#### Ejemplo de referencia 5

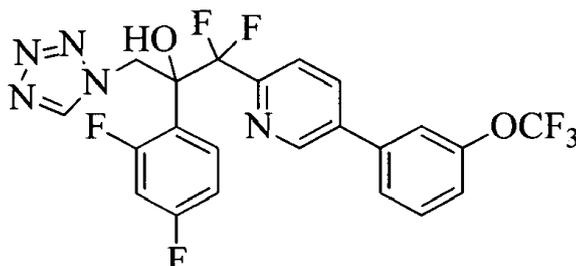


#### 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (5)

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

10

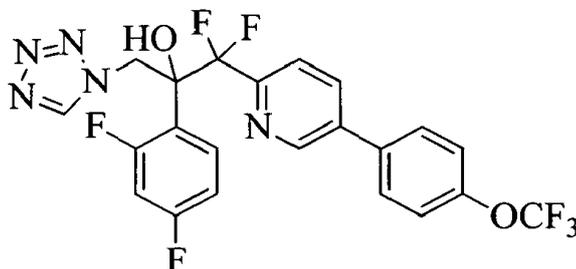
#### Ejemplo de referencia 6



#### 15 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-(3-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (6)

El compuesto **6** se preparó usando las condiciones empleadas para **1**: se aislaron 0,028 g de **6** como un sólido amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,76 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,98 (dd,  $J = 8,0, 2,2$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,57-7,49 (m, 3H), 7,41-7,33 (m, 3H), 6,80-6,75 (m, 1H), 6,70-6,66 (m, 1H), 5,59 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H), 5,16 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H). HPLC: 97,2 %. MS (ESI):  $m/z$  514  $[\text{M}^++1]$ .

#### 20 Ejemplo de referencia 7



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

Se añadieron a una solución en agitación de bromoepóxido **C** (0,5 g, 1,38 mmol) en THF (30 ml) y agua (14 ml) (ácido 4-(trifluorometoxi)fenil)borónico (0,22 g, 1,1 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,32 g, 3,1 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$  (0,28 g, 0,34 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte. Después de purgar con argón durante un período de 30 minutos, la mezcla de reacción se calentó a  $75^\circ\text{C}$  y se continuó agitando durante 4 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró a presión reducida; el residuo obtenido se disolvió en EtOAc (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el producto acoplado (0,45 g, 1,0 mmol, 73 %) como sólido.  $^1\text{H}$  RMN (200

25

30

MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,87 (s, 1H), 7,90 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,66-7,54 (m, 3H), 7,49-7,34 (m, 3H), 6,90-6,70 (m, 2H), 3,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,02-2,95 (m, 1H). MS(ESI): *m/z* 444 [M<sup>+</sup>+1].

5 A una solución en agitación del producto acoplado (0,45 g, 1,0 mmol) en DMF (10 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70 mg, 0,5 mmol) seguido de 1H-tetrazol (70 mg, 1,0 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a 80°C. Los volátiles se eliminaron a presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar **7** (0,19 g, 0,37 mmol, 36 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,76 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,60-7,56 (m, 3H), 7,43-7,36 (m, 3H), 6,80-6,76 (m, 1H), 6,70-6,67 (m, 1H), 5,57 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 5,17 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H). HPLC: 98,3 %.

10 MS(ESI): *m/z* 513,9 [M<sup>+</sup>+1].

#### HPLC preparativa quiral de enantiómeros:

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

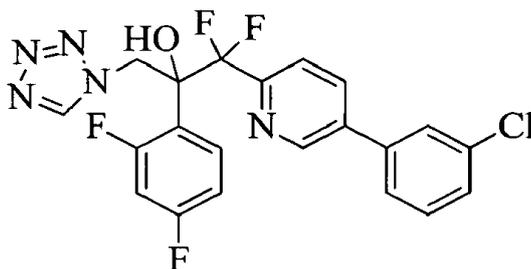
Datos analíticos para **7 (+)**:

HPLC: 99,8 %.

HPLC quiral: R<sub>t</sub> = 9,88 min (Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm, 5 μ; fase móvil (A) n-hexano-(B) IPA A:B 70:30; caudal: 1,00 ml/min)

20 Rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: + 19° (C = 0,1 % en MeOH).

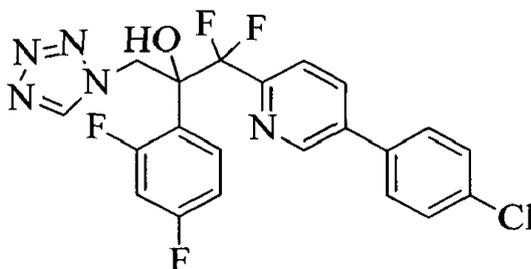
#### Ejemplo de referencia 8



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

25 El compuesto **8** se preparó usando las condiciones empleadas para **1**: se aislaron 0,028 g de **8** como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,46-7,43 (m, 3H), 7,40-7,35 (m, 1H), 6,80-6,75 (m, 1H), 6,70-6,66 (m, 1H), 5,59 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H). HPLC: 98,79 %. MS (ESI): *m/z* 463,9 [M<sup>+</sup>].

#### Ejemplo de referencia 9



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

30 El compuesto **9** se preparó usando las condiciones empleadas para **1**: se aislaron 0,027 g de **9** como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,75 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (s, 4H), 7,42-7,37 (m, 1H), 6,79-6,76 (m, 1H), 6,70-6,67 (m, 1H), 5,58 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 5,16 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H). HPLC: 99,07 %. MS (ESI): *m/z* 463,9 [M<sup>+</sup>].

#### HPLC preparativa quiral de enantiómeros:

Los enantiómeros de **9** (200 mg, 0,4 mmol) se separaron por HPLC preparativa en fase normal (Chiralpak IC, 250 x 21,1 mm, 5  $\mu$ ; usando (A) n-hexano-(B) alcohol etílico (A:B 75:25) como una fase móvil; caudal: 15 ml/min) para obtener **9(+)** (62 mg) y **9(-)** (55 mg).

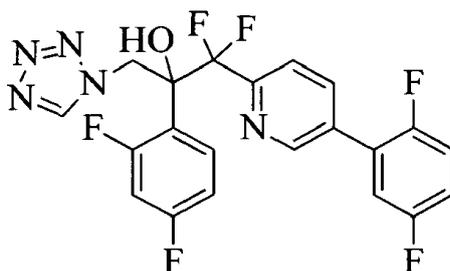
Datos analíticos para **9 (+)**:

5 HPLC: 100 %

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

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

#### Ejemplo de referencia 10



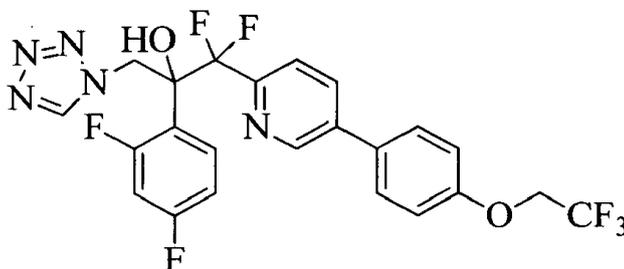
10

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

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

15

#### Ejemplo de referencia 11



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

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

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

#### HPLC preparativa quiral de enantiómeros:

25 Los enantiómeros de **11** (330 mg, 0,626 mmol) se separaron mediante HPLC preparativa en fase normal (Chiralpak IC, 250 x 21,1 mm, 5  $\mu$ ; usando (A) n-hexano-(B) IPA (A:B 65:35) como una fase móvil; Caudal: 15 ml/min) para obtener **11(+)** (126,3 mg) y **11(-)** (112,7 mg).

Datos analíticos para **11 (+)**:

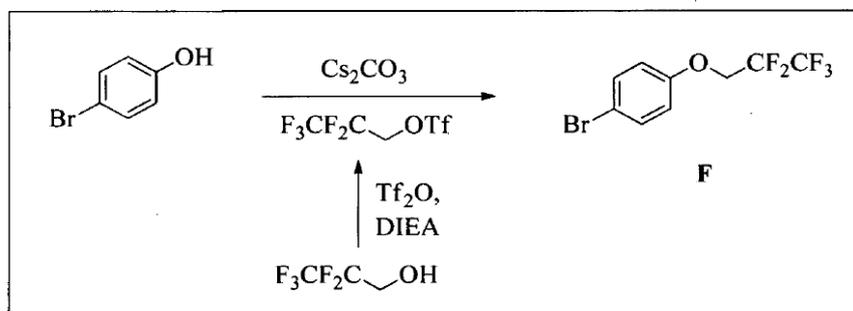
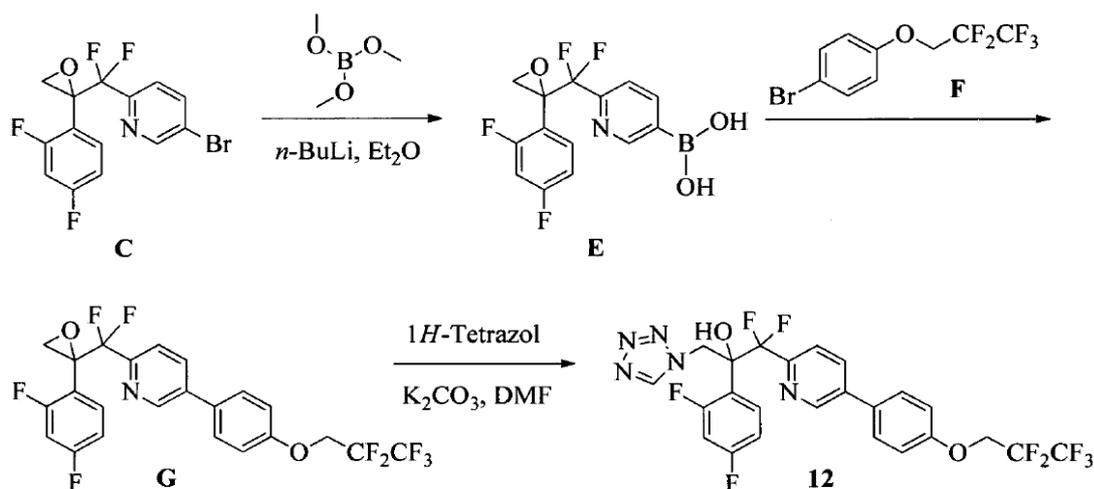
HPLC: 99,8 %

30 HPLC quiral:  $R_t$  = 13,40 min (Chiralpak IA, 250 x 4,6 mm, 5  $\mu$ ; fase móvil (A) n-hexano-(B) IPA A:B 65:35; caudal: 1,00 ml/min)

Rotación óptica  $[\alpha]_D$ : + 24° (C = 0,1 % en MeOH). Rotación óptica  $[\alpha]_D$ : + 24° (C = 0,1 % en MeOH).

**1-bromo-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benceno**

A una solución en agitación de tosilato de trifluoroetilo (1,5 g, 5,8 mmol) en DMF (20 ml) se añadió  $K_2CO_3$  (4 g, 29,4 mmol) seguido de p-bromofenol (1,1 g, 6,46 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 6 h. Los volátiles se evaporaron a presión reducida; el residuo se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5 %/hexano para proporcionar el producto deseado (0,8 g, 3,13 mmol, 53,3 %) como semisólido.  $^1H$  RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,44-7,38 (m, 2H), 6,86-6,80 (m, 2H), 4,38- 4,25 (m, 2H).

**Ejemplo de referencia 12**

10

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

A una solución en agitación de trifluoretanol (10 g, 0,06 mol (mol)) en  $CH_2Cl_2$  seco (100 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (DIPEA; 29 ml, 0,16 mol) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción fue enfriada a -78°C. Se añadió anhídrido triflico (13,5 ml, 0,07 mol) gota a gota a la mezcla de reacción a -78°C. Después de agitación durante 30 minutos, la mezcla de reacción se calentó a -30°C y se continuó agitando durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua (200 ml) y se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 N (HCl) y agua, se secaron sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se filtraron. A una solución en agitación de 4-bromofenol (4 g, 0,02 mol) y carbonato de cesio ( $Cs_2CO_3$ ; 15 g, 0,04 mol) en DMF (100 ml) se añadió la capa de  $CH_2Cl_2$  desde arriba (H) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (2 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna ( $SiO_2$ , malla 60-120) para proporcionar el compuesto F (3,5 g, 11,5 mmol, 50 %) como un líquido.  $^1H$  RMN (200 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,46-7,38 (m, 2H), 6,87-6,79 (m, 2H), 4,45-4,32 (m, 2H).

25

A una solución en agitación de  $n-BuLi$  (21 ml, 33,13 mmol, 1,5 M en hexano) en éter seco (250 ml) se añadió una solución del compuesto C (8 g, 22,09 mmol) en éter (50 ml) a -78°C. Después de agitación durante 30 minutos, se añadió borato de trimetilo (5 ml, 44,19 mmol) a la mezcla de reacción a -78°C y la agitación continuó durante otros 10

minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con ácido acético (40 ml), se diluyó con agua (120 ml) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se llevó a pH ~12 mediante la adición de hidróxido de sodio 2 N (NaOH), la capa orgánica se separó y la capa acuosa se llevó a pH ~6 usando HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto **E** (7 g, 21,4 mmol, 97 %) como un sólido blanco marrón. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, D<sub>3</sub>OD): δ 8,81 (s, 1 H), 8,15 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,36-7,35 (m, 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<sup>+</sup>+1]. Una mezcla de ácido borónico **E** (3,5 g, 10,7 mmol), compuesto **F** (3,3 g, 10,7 mol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,5 g, 32,1 mmol) en THF/H<sub>2</sub>O (175 ml, 4:1) se desgasificó durante 30 minutos. Se añadió Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,7 g, 1,07 mmol) a la mezcla de reacción bajo una atmósfera inerte, y la mezcla resultante se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El material crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, malla 60-120; eluyente: 15-55 % EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto **G** (2,3 g, 4,53 mmol, 43 %) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,83 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 2,2,8,0 Hz, 1H), 7,61-7,48 (m, 3H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,10-7,04 (m, 2H), 6,89-6,70 (m, 2H), 4,48(q, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,45 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,01-2,98 (m, 1H).

A una solución en agitación del compuesto **G** (10,5 g, 20,7 mmol) en DMF (150 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,4 g, 20,7 mmol) seguido de 1H-tetrazol (2,6 g, 37,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua (300 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró al vacío. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO<sub>2</sub>, malla 60-120; eluyente: 15-55 % EtOAc/hexanos) para proporcionar **12** (6 g, 10,38 mmol, 50,4 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,76 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,79-6,75 (m, 1H), 6,69-6,66 (m, 1H), 5,58 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 4,48 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H). MS (ESI): *m/z* 578,1 [M<sup>+</sup>+1].

#### HPLC preparativa quiral de enantiómeros:

Los enantiómeros de **12** (6 g, 10,3 mmol) se separaron por HPLC preparativa en fase normal (Chiralpak IA, 250 x 21,2 mm, 5 μ; usando (A) n-hexano-(B) alcohol etílico (A:B 80:20) como una fase móvil; caudal: 12 ml/min) para obtener **12(+)** (2,1 g) y **12(-)** (2,0 g).

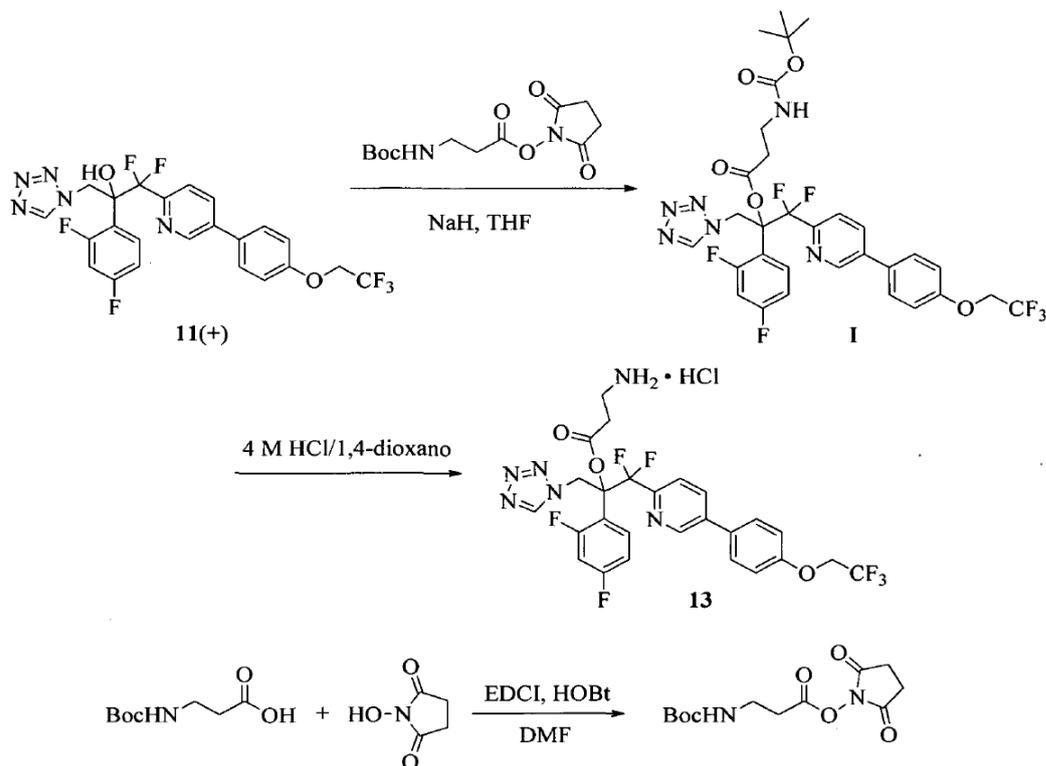
30 Datos analíticos para **12 (+)**:

<sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,76 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,79-6,75 (m, 1H), 6,69-6,66 (m, 1H), 5,58 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 5,14 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 4,48 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H). HPLC: 98,1 %. MS (ESI): *m/z* 578,1 [M<sup>+</sup>+1].

35 HPLC quiral: R<sub>t</sub> = 14,12 min (Chiralpak IA, 250 x 4,6 mm, 5 μ; fase móvil (A) n-hexano-(B) alcohol etílico A:B 80:20); caudal: 1,00 ml/min).

Rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: + 22,3° (C = 0,1 % p/v en MeOH).

#### Ejemplo de referencia 13



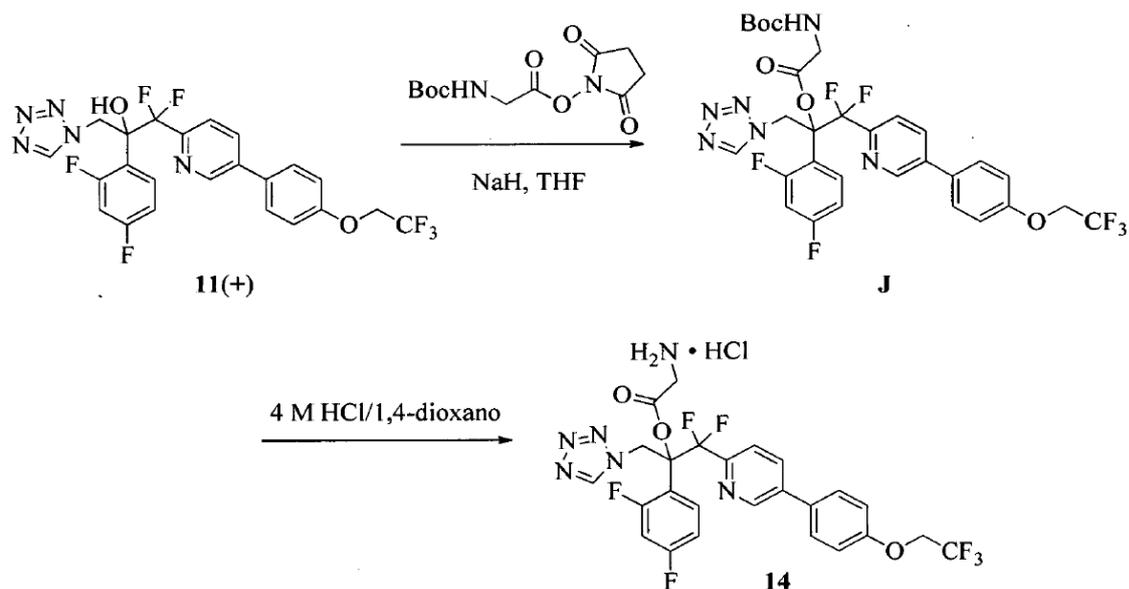
**2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ilo clorhidrato de 3-aminopropanoato (13)**

5 A una mezcla de Boc-β-alanina (N-Boc-β-Ala-OH; 1 g, 5,29 mmol) y N-hidroxisuccinimida (0,9 g, 7,82 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron 1-hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBt·xH<sub>2</sub>O; 0,7 g, 5,25 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI·HCl; 1 g, 5,23 mmol) a 5°C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La reacción se interrumpió con agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 100 ml) y salmuera (150 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida. El compuesto crudo se trituró con éter (2 x 25 ml) para proporcionar N-Boc-β-Ala-OSu (1,1 g, crudo) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,10 (br s, 1H), 3,52 (q, J = 6,0 Hz, 2H), 2,85-2,82 (m, 6H), 1,31 (s, 9H).

15 A una suspensión de 11 -(+) (0,2 g, 0,38 mmol) en THF seco (20 ml) se añadió hidruro de sodio (NaH; 0,02 g, 1,17 mmol) a 0°C, y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió N-Boc-β-Ala-OSu (0,21 g, 0,70 mmol) a la mezcla de reacción y la agitación continuó durante otras 16 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto crudo, que tras la separación por TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, malla 60-120; eluyente: 15-55 % EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto I (38 mg, 0,06 mmol, 15 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,27 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 1,5, 8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,14-7,13 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,71-6,66 (m, 1H), 6,09 (dd, J = 2,5, 15,0 Hz, 1H), 5,73 (dd, J = 2,5, 15,0 Hz, 1H), 5,23 (br s, 1H), 4,45-4,40 (m, 2H), 3,46 (br s, 2H), 2,82-2,69 (m, 2H), 1,28 (s, 9H). MS (ESI): m/z 699,3 [M<sup>+</sup>+1].

25 A una solución en agitación del compuesto I (0,03 g, 0,05 mmol) en 1,4-dioxano se añadió (2 ml) solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (1 ml) a 5°C, y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por TLC. Los volátiles se evaporaron a presión reducida. El crudo obtenido se trituró con éter dietílico (2 x 25 ml) para proporcionar 13 (0,018 g, 0,02 mmol, 55 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,67 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 1,5, 8,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,87 (q, J = 8,5 Hz, 2H), 3,06 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,93-2,83 (m, 2H). HPLC: 93,64 %. MS (ESI): m/z 599,4 [M<sup>+</sup>+1].

**Ejemplo de referencia 14**

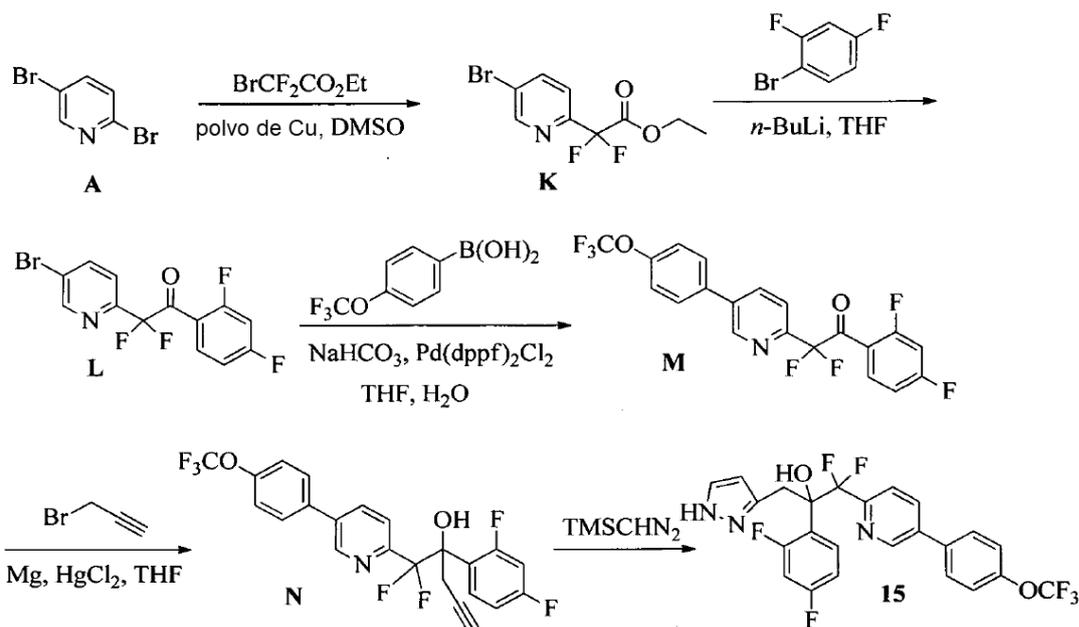


**2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ilo clorhidrato de 2-aminoacetato (14)**

5 A una suspensión de **11** -(+) (0,1 g, 0,18 mmol) en THF seco (30 ml) se añadió NaH (0,01 g, 0,41 mmol) a 5°C y la mezcla se agitó durante 40 min a temperatura ambiente. Se añadió éster de N-hidroxisuccinimida de boc-glicina (N-Boc-Gly-OSu; 0,1 g, 0,37 mmol) a la mezcla de reacción, y la agitación continuó durante otras 16 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por TLC. La reacción se interrumpió con agua helada y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto crudo, que tras la separación por TLC preparativa (SiO<sub>2</sub>, malla 60-120; eluyente: 15-55 % EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto **J** (29 mg, 0,04 mmol, 24 %). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,34 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,59-7,54 (m, 2H), 7,44-7,42 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 3H), 6,94-6,91 (m, 1H), 6,64 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,12 (dd, *J* = 2,5, 15,0 Hz, 1H), 5,69 (dd, *J* = 3,5, 15,0 Hz, 1H), 5,10 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,43 (q, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,21-4,16 (m, 1H), 3,95 (dd, *J* = 5,0, 18,0 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H). MS (ESI): *m/z* 685,3 [*M*<sup>+</sup>+1].

15 A una solución en agitación del compuesto **J** (0,02 g, 0,04 mmol) en 1, se añadió 4-dioxano (2 ml) una solución de HCl 4 M en 1,4-dioxano (1 ml) gota a gota a 5°C. La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por TLC. Los volátiles se evaporaron a presión reducida. El producto crudo obtenido se trituró con éter dietílico (3 x 25 ml) para proporcionar **14** (14 mg, 0,02 mmol, 60 %) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,68 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,45-8,43 (m, 2H), 8,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,79 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,45-7,44 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,24-7,23 (m, 3H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,18 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,57 (d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 4,87 (q, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,16 (d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 18,5 Hz, 1H). HPLC: 93,54 %. MS (ESI): *m/z* 585 [*M*<sup>+</sup>+1].

**Ejemplo de referencia 15**



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

A una suspensión de polvo de cobre (27 g, 0,42 mol) en DMSO (300 ml) se añadió  $\alpha$ -bromo-difluoroacetato de etilo (27 ml, 0,21 mol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se añadió 2,5-dibromopiridina (25 g, 0,10 mol) y se continuó la agitación durante otras 15 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por TLC. La reacción se interrumpió con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 ml) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto crudo, que tras la destilación a presión reducida proporcionó el compuesto **K** (19 g, 67,8 mmol, 64 %) como un aceite amarillo pálido.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,71 (s, 1H), 8,00 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 4,42-4,35 (m, 2H), 1,39-1,31 (m, 3H).

A una solución en agitación de 1-bromo-2,4-difluorobenceno (7,6 ml, 67,8 mmol) en éter dietílico (100 ml) se añadió  $n\text{-BuLi}$  (42 ml, 67,85 mmol, 1,6 M en hexano) a  $-78^\circ\text{C}$ . Después de agitación durante 45 minutos a  $-78^\circ\text{C}$ , se añadió una solución de éster **K** (19 g, 67,8 mmol) en éter dietílico (100 ml) a la mezcla de reacción y se continuó la agitación durante 1 hora más a  $-78^\circ\text{C}$  bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otras 3 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La reacción se interrumpió con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , malla 100-200) eluyendo con EtOAc al 2 %/hexano para proporcionar la cetona **L** (13 g, 37,3 mmol, 55 %) como líquido amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,62 (s, 1H), 8,08-8,04 (m, 2H), 7,72 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,05-6,95 (m, 1H), 6,88-6,78 (m, 1H). MS (ESI):  $m/z$  347 [ $\text{M}^+ + 1$ ], 349 [ $\text{M}^+ + 2$ ].

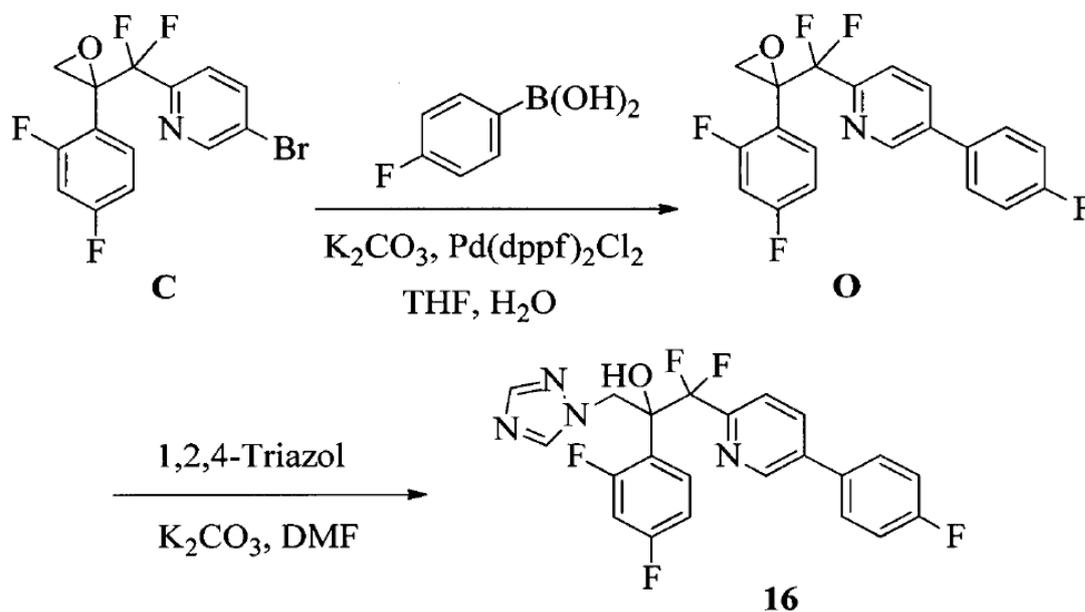
A una solución en agitación de cetona **L** (1,0 g, 2,87 mmol) en THF (30 ml) y agua (10 ml) se añadieron (ácido 4-(trifluoro metoxi)fenilborónico (591 mg, 2,87 mmol), bicarbonato de sodio ( $\text{NaHCO}_3$ ; 782 mg, 7,18 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$  (586 mg, 0,718 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera inerte. Después de purgar con argón durante un período de 30 minutos, la mezcla de reacción se calentó a  $65^\circ\text{C}$  y la agitación continuó durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en EtOAc (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , malla 100-200; eluyente: 15-55 % EtOAc/hexanos) para proporcionar **M** (980 mg, 2,28 mmol, 79 %) como un sólido pegajoso de color amarillo claro.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,77 (s, 1H), 8,12-8,03 (m, 2H), 7,90 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,63-7,57 (m, 2H), 7,35 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,05-6,96 (m, 1H), 6,83-6,79 (m, 1H). MS(ESI):  $m/z$  430 [ $\text{M}^+ + 1$ ].

A una mezcla de magnesio (Mg; 50 mg, 2,08 mmol) y cloruro mercúrico ( $\text{HgCl}_2$ ; 47 mg, 0,17 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió bromuro de propargilo (0,05 ml, 0,34 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte, y la mezcla se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió luego a  $-20^\circ\text{C}$  y se añadieron cetona **M** (150 mg, 0,348 mmol) y la porción restante de bromuro de propargilo (0,05 ml, 0,34 mmol) en THF (5 ml). La agitación se continuó agitando durante 2 h a  $-20^\circ\text{C}$ . El progreso de la reacción se controló por TLC. La reacción se interrumpió con una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y la mezcla de reacción se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 ml). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , malla 100-200; eluyente: 15-55 % EtOAc/hexanos) para proporcionar **N** (110 mg, 0,23 mmol, 67 %) como un sólido.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,86 (s, 1H), 7,96 (dd,  $J$  = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,65-7,57 (m, 4H), 7,41 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 2H), 6,88-6,73 (m, 2H), 6,36 (brs, 1H), 3,46 (dd,  $J$  = 16,8, 2,2 Hz, 1H), 2,98 (dt,  $J$  = 16,8, 2,6 Hz, 1H), 1,85 (t,  $J$  = 2,6 Hz, 1H). MS (ESI):  $m/z$  470  $[\text{M}+1]$ .

Se agitó una solución de **N** (110 mg, 0,23 mmol) en  $\text{TMSCHN}_2$  (1 ml, 1,15 mmol) a  $120^\circ\text{C}$  durante 15 h. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y el material crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna ( $\text{SiO}_2$ , malla 100-200; eluyente: 15-55 % EtOAc/hexanos) para proporcionar **15** (35 mg, 0,06 mmol, 29 %) como un sólido blanquecino.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,80 (s, 1H), 7,93 (d,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 7,62-7,59 (m, 3H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,36-7,31 (m, 3H), 6,83 (br s, 1H), 6,70-6,65 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 4,02 (d,  $J$  = 15,0 Hz, 1H), 3,36 (d,  $J$  = 15,0 Hz, 1H). MS (ESI):  $m/z$  512  $[\text{M}^++1]$ , HPLC: 95,6 %.

### Ejemplo de referencia 16

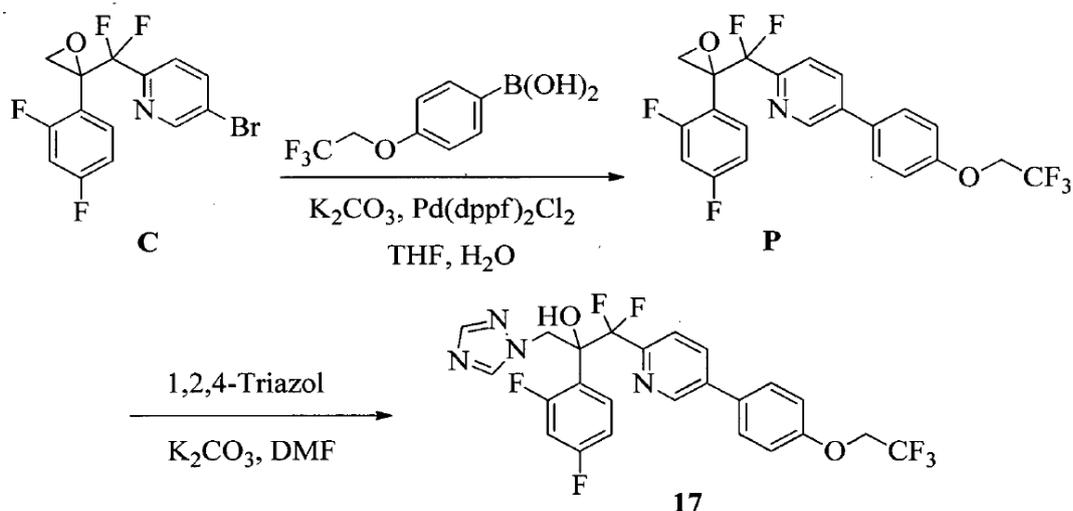


### 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(4-fluorofenil)piridin-2-il)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)propan-2-ol (**16**)

A una solución en agitación de 5-bromo-2-((2-(2,4-difluorofenil)oxiran-2-il)difluorometil)piridina (**C**; 1,0 g, 2,7 mmol) en THF:  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml, mezcla 4:1) se añadió ácido (4-fluorofenil)borónico (378 mg, 2,7 mmol) seguido de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,1 g, 8,1 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se desgasificó mediante purga con gas inerte durante 45 minutos. A la mezcla de reacción resultante se añadió  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$  (197 mg, 0,27 mmol), y la mezcla de reacción se desgasificó adicionalmente durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó luego a  $60^\circ\text{C}$  y se agitó durante 4 h. Después del consumo completo del material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrae con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el producto crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc al 20 %/hexano) para proporcionar **O** (0,9 g, 2,38 mmol, 86 %) como semisólido incoloro.  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,85 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,89 (dd,  $J$  = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,62-7,36 (m, 4H), 7,24-7,19 (m, 2H), 6,90-6,70 (m, 2H), 3,48 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 3,02-2,98 (m, 1H).

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

### Ejemplo de referencia 17



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

5 A una solución en agitación de bromuro de epoxi **C** (190 mg, 0,52 mmol) en THF: H<sub>2</sub>O (40 ml, mezcla 4:1) se añadió ácido 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)borónico (174 mg, 0,57 mmol) seguido de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (215 mg, 1,56 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se desgasificó mediante purga con gas inerte durante 30 minutos. A la mezcla de reacción resultante se añadió Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mg, 0,027 mmol), y la mezcla se desgasificó adicionalmente durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó luego a 70°C y se agitó durante 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado recogido se lavó con agua (2 x 50 ml). La capa orgánica separada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc al 15 %/hexano) para proporcionar **P** (0,2 g, 0,43 mmol, 84 %) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,85 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,59-7,51 (m, 3H), 7,48-7,36 (m, 1H), 7,08 (dd, *J* = 7,0, 2,2 Hz, 2H), 6,89-6,70 (m, 2H), 4,42 (q, *J* = 8,2 Hz, 2H), 3,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,01-2,98 (m, 1H). MS (ESI): *m/z* 458 [M<sup>+</sup>+1]. A una solución en agitación del compuesto **P** (0,2 g, 0,43 mmol) en DMF (20 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (91 mg, 0,65 mmol) seguido de 1,2,4-triazol (61 mg, 0,87 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calentó luego a 75°C y se agitó durante 7 h. Después de un consumo completo del material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el producto crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 40 % EtOAc/Hexano) para proporcionar **17** (160 mg, 0,303 mmol, 70 %) como un sólido blanquecino.

**HPLC preparativa quiral de enantiómeros**

25 Los enantiómeros de **17** (100 mg, 0,18 mmol) se separaron por HPLC preparativa en fase normal (Chiralpak IC, 250 x 19 mm, 5 μ; usando (A) n-hexano-(B) IPA (A:B 60:40) como una fase móvil; caudal: 15 ml/min, λ = 265 nm) para obtener **17** -(+) (28 mg) (Fracción-II) y **17** -(-) (28 mg) (Fracción -I).

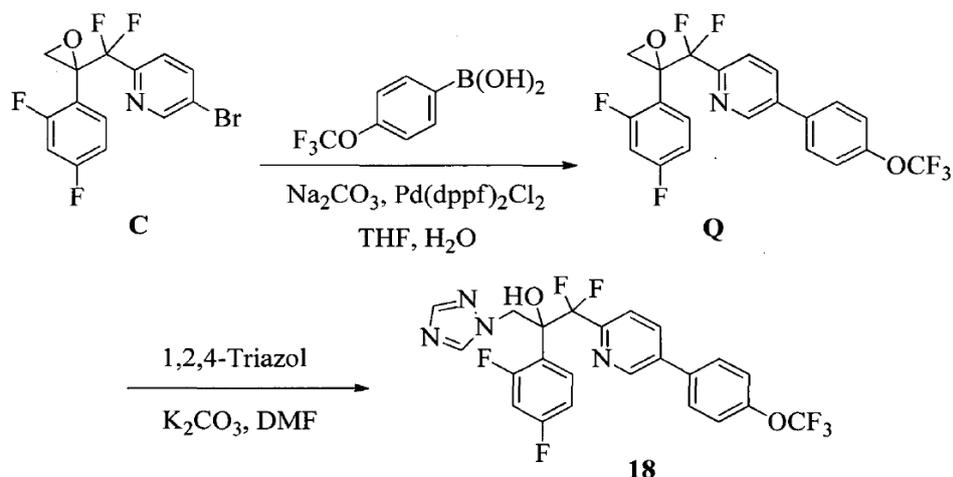
Datos analíticos para **17** (+):

30 <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,72 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,92 (dd, *J* = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 6,77-6,70 (m, 3H), 5,38 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 4,42 (q, *J* = 8,0 Hz, 2H). HPLC: 99,86 %. MS (ESI): *m/z* 527 [M<sup>+</sup>+1].

HPLC quiral: 99,9 % ee (R<sub>t</sub> = 13,9 min) (Chiralpak IC, 250 x 4,6 mm, 5 μ; fase móvil (A) n-hexano-(B) IPA A:B 60:40; caudal: 1 ml/min, WL 265 nm).

Rotación óptica [α]<sub>D</sub><sup>24,5</sup>: +13,96° (C = 0,1 % p/v en MeOH).

**Ejemplo de referencia 18**

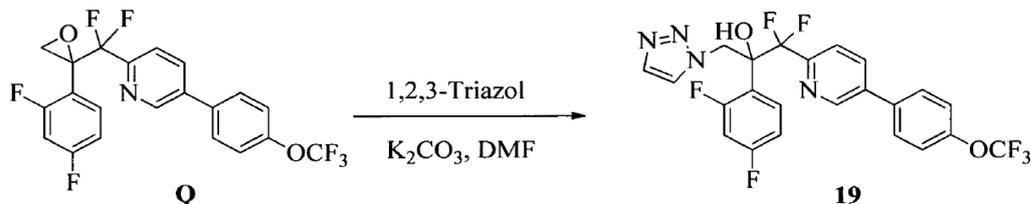


**2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (18)**

5 A una solución en agitación de bromuro de epoxi (**C**) (0,7 g, 1,93 mmol) en THF: H<sub>2</sub>O (24 ml, mezcla 7:5) se añadió ácido 4-(trifluorometoxi)fenil)borónico (398 mg, 1,93 mmol) seguido de Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (394 mg, 0,48 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (526 mg, 4,83 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se desgasificó con argón durante 45 minutos y luego se agitó durante 3 horas a temperatura de reflujo. Después del consumo completo del material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. El filtrado recogido se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 5 % EtOAc/hexano) para proporcionar el compuesto **Q** (0,65 g, 1,46 mmol, 76 %) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,86 (s, 1H), 7,91 (dd, *J* = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,86-6,83 (m, 1H), 6,77-6,73 (m, 1H), 3,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,00 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H). MS (ESI): *m/z* 444 [M<sup>+</sup>+1].

15 A una solución en agitación del compuesto **Q** (0,2 g, 0,45 mmol) en DMF (5 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (62 mg, 0,45 mmol) seguido de 1,2,4-triazol (46 mg, 0,67 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calentó luego a 70°C y se agitó durante 3 h. Después del consumo del material de partida (por TLC), la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 30 % EtOAc/hexano) para proporcionar **18** (0,15 g, 0,29 mmol, 64,9 %) como un sólido blanquecino. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,74 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,94 (dd, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,77-6,70 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 5,39 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 4,91 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H). MS (ESI): *m/z* 513 [M<sup>+</sup>+1]. HPLC: 98,86 %.

25 **Ejemplo de referencia 19**

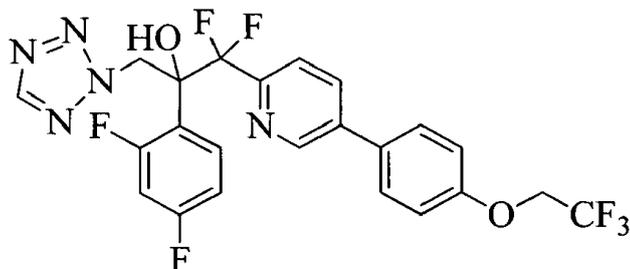


**2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (19)**

30 A una solución en agitación del compuesto **Q** (0,2 g, 0,45 mmol) en DMF (5 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (62 mg, 0,45 mmol) seguido de 1,2,3-triazol (46 mg, 0,67 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calentó luego a 70°C y se agitó durante 3 h. Después del consumo del material de partida (por TLC), la mezcla de

reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc al 30 %/Hexano) para proporcionar **19** (0,1 g, 0,19 mmol, 43 %) como un sólido blanquecino.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,71 (s, 1H), 7,95 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,67 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H) 7,59 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,49-7,45 (m, 1H), 7,36 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 6,77-6,69 (m, 3H), 5,55 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H), 5,12 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H). MS (ESI):  $m/z$  513 [ $\text{M}^+ + 1$ ]. HPLC: 98,99 %.

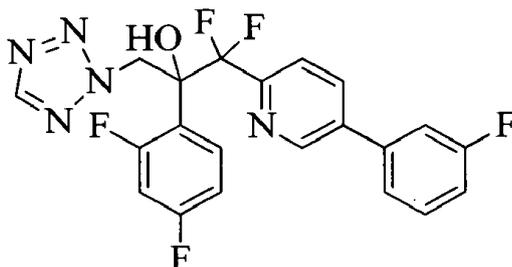
#### Ejemplo de referencia 20



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

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

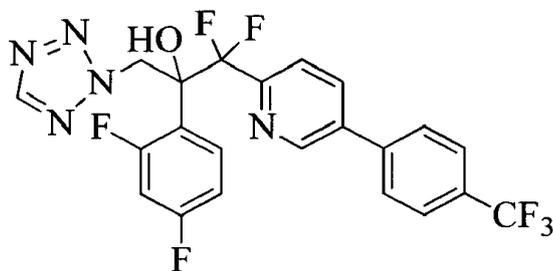
#### Ejemplo de referencia 21



#### 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(3-(fluorofenil)piridin-2-il)-3-(2H-tetrazol-2-il)propan-2-ol (21)

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

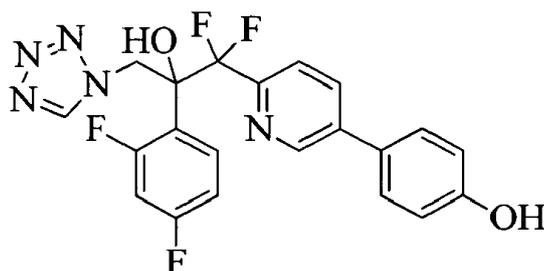
#### Ejemplo de referencia 22



#### 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(2H-tetrazol-2-il)-1-(5-(4-(trifluorometilfenil)piridin-2-il)propan-2-ol (22)

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

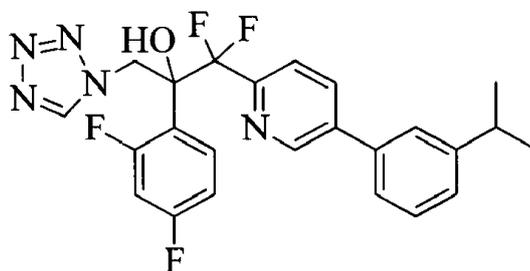
#### Ejemplo de referencia 23



**4-(6-(2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-2-hidroxi-3-(1H-tetrazol-1-il)propil)piridin-3-il)fenol (23)**

5 El compuesto **23** se preparó usando las mismas condiciones que el compuesto **1** (0,0109 g).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,76 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,94 (dd,  $J = 8,5, 2,5$  Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,62 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,41-7,36 (m, 1H), 6,96 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 6,79-6,75 (m, 1H), 6,69-6,65 (m, 1H), 5,60 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H), 5,17 (br s, 1H), 5,13 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H). MS (ESI):  $m/z$  445,9 [ $\text{M}^+ + 1$ ], HPLC: 98,55 %.

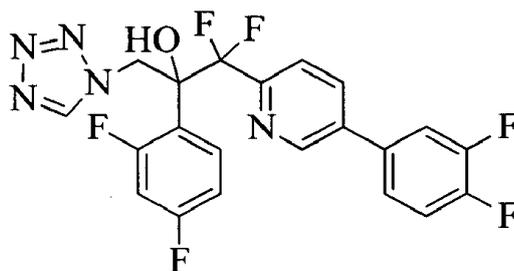
**Ejemplo de referencia 24**



**2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(3-isopropilfenil)piridin-2-il)-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (24)**

10 El compuesto **24** se preparó usando las mismas condiciones que el compuesto **1** (0,020 g).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,76 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,99 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,65 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,45-7,33 (m, 5H), 6,79-6,75 (m, 1H), 6,68-6,65 (m, 1H), 5,62 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H), 5,12 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H), 3,02-2,96 (m, 1H), 1,30 (d,  $J = 7,0$  Hz, 6H). MS (ESI):  $m/z$  472,1 [ $\text{M}^+ + 1$ ]. HPLC: 99,50 %.

**Ejemplo de referencia 25**

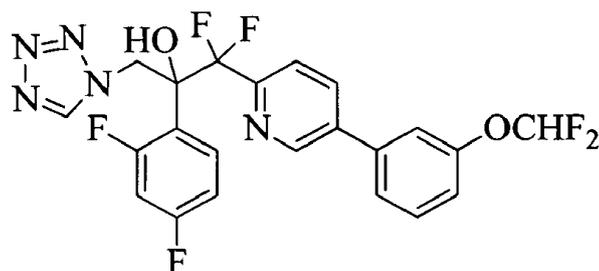


**2-(2,4-difluorofenil)-1-(5-(3,4-difluorofenil)piridin-2-il)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (25)**

15 El compuesto **25** se preparó usando las mismas condiciones que el compuesto **1** (0,029 g).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,75 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,94 (dd,  $J = 8,0, 2,0$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,58 (br s, 1H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 6,80-6,76 (m, 1H), 6,71-6,67 (m, 1H), 5,56 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H), 5,17 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H). MS (ESI):  $m/z$  466,0 [ $\text{M}^+ + 1$ ], HPLC: 98,94 %.

20

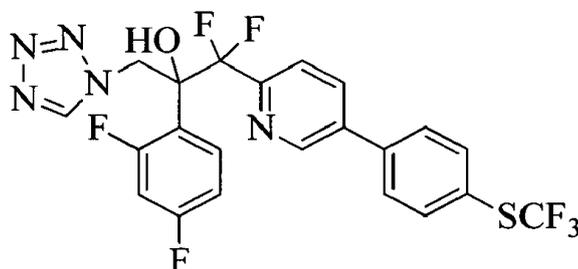
**Ejemplo de referencia 26**



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

5 El compuesto **26** se preparó usando las mismas condiciones que el compuesto **1** (0,022 g).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,79 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,98 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (dd,  $J = 8,0, 2,0$  Hz, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 6,79-6,74 (m, 1H), 6,69-6,62 (m, 1H), 6,59 (t,  $J = 74,0$  Hz, 1H), 5,58 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H), 5,17 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1H). MS (ESI):  $m/z$  496,0 [ $\text{M}^++1$ ], HPLC: 92,30 %.

**Ejemplo de referencia 27**



**2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-((trifluorometil)tio)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (27)**

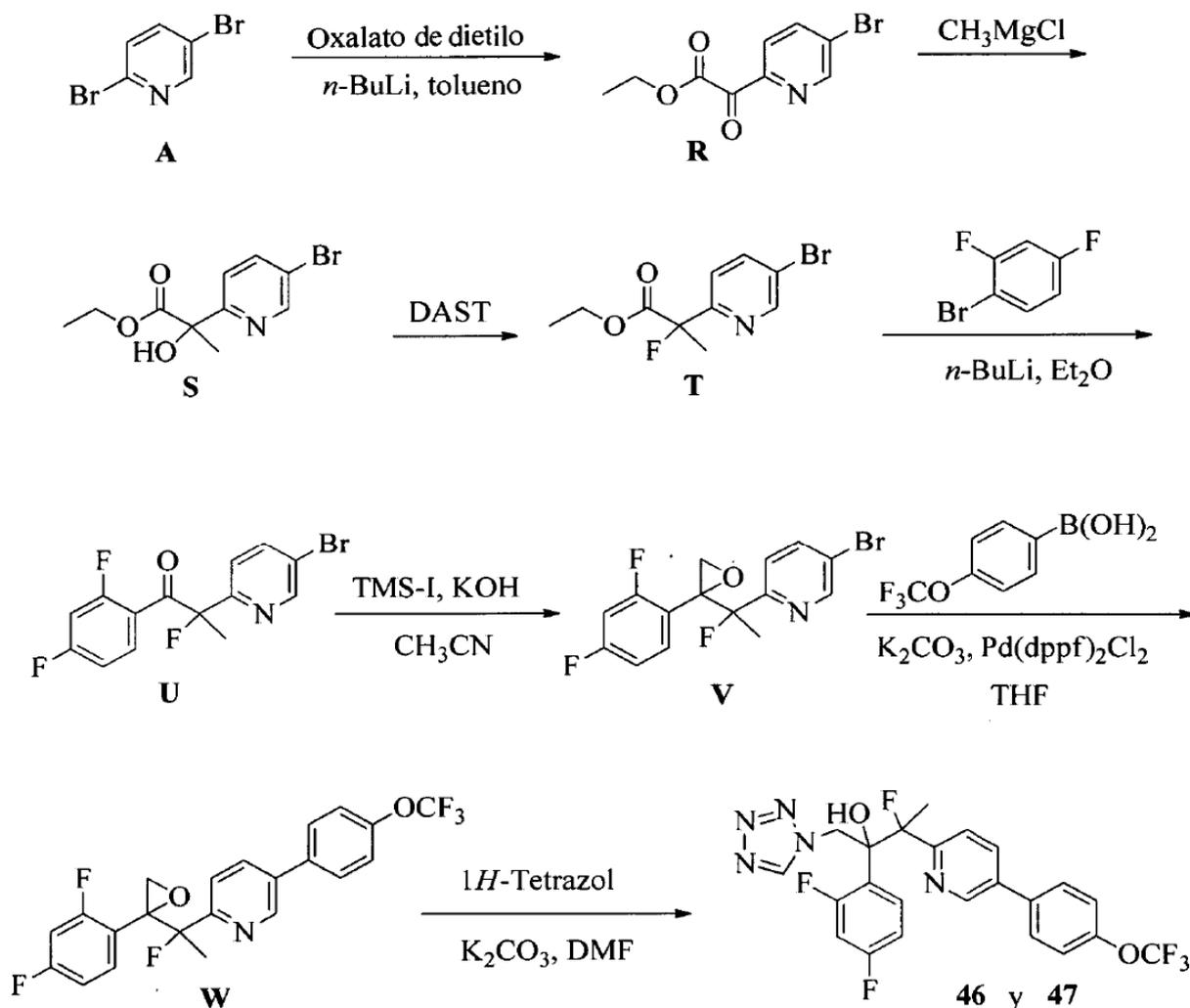
10 El compuesto **27** se preparó usando las mismas condiciones que el compuesto **1** (0,031 g).  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,76 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,01 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,80 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,70 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,50 (br s, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 6,80-6,76 (m, 1H), 6,70-6,67 (m, 1H), 5,56 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H), 5,18 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H). MS (ESI):  $m/z$  530,0 [ $\text{M}^++1$ ], HPLC: 96,42 %.

15 Los compuestos **28-36** en la Tabla 1 se prepararon usando las mismas condiciones que el compuesto **1** del intermedio **C** y ácidos borónicos y azoles disponibles comercialmente.

Los compuestos **37-42** en la Tabla 1 se prepararon usando las mismas condiciones que el compuesto **12** del intermedio **E** y bromuros de arilo y azoles disponibles comercialmente.

20 Los compuestos **43-45** en la Tabla 1 se prepararon usando las mismas condiciones que el compuesto **12** a partir del intermedio **E** y bromuros de arilo que se han sintetizado mediante alquilación como el intermedio **F** y azoles disponibles comercialmente.

**Ejemplo de referencia 46 y 47**



### 2-(2,4-difluorofenil)-3-fluoro-1-(1H-tetrazol-1-il)-3-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-piridin-2-il)butan-2-ol (46 y 47)

5 A una solución en agitación de 2,5-dibromopiridina (**A**; 30 g, 126,5 mmol) en tolueno (1,5 l) se añadió *n*-BuLi (79 ml, 126 mmol; solución 1,6 M) gota a gota a  $-78^\circ\text{C}$ . bajo una atmósfera inerte. Después de agitación durante 40 minutos a  $-78^\circ\text{C}$ , se añadió oxalato de dietilo (20,6 ml, 126,5 mmol) a la mezcla de reacción a  $-78^\circ\text{C}$  y se continuó agitando durante otros 20 minutos. Una vez completada la reacción (por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con EtOAc (2 x 1,0 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el producto crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 15-55 % EtOAc/hexanos) para proporcionar **R** (13 g, 50,37 mmol, 38 %).  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,81 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 8,17-7,98 (m, 2H), 4,48 (q,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 1,41 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H). MS (ESI):  $m/z$  259  $[\text{M}+1]^+$ .

15 A una solución en agitación de **R** (13 g, 50,3 mmol) en THF (150 ml) se añadió cloruro de metilmagnesio ( $\text{CH}_3\text{MgCl}$ ; 15 ml, 50,3 mmol; solución 3 M en THF) a  $-5^\circ\text{C}$  bajo una solución inerte atmósfera. La agitación continuó durante otras 2 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió luego con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el producto crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 15-55 % EtOAc/hexanos) para proporcionar **S** (2,8 g, 10,76 mmol, 21 %).  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,61 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,84 (dd,  $J = 8,0, 1,4$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,92 (br s, 1H), 4,20 (q,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,22 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).

20 A una solución en agitación de **S** (2,8 g, 10,7 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST; 3,5 ml, 26,5 mmol) a  $0^\circ\text{C}$  en atmósfera inerte, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió luego con agua helada y

se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 15-55 % EtOAc/hexanos) para proporcionar **T** (2,1 g, 7,6 mmol, 75 %).  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,62 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1H), 7,85 (dd,  $J = 8,0, 1,4$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,23 (q,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 1,95 (d,  $J_{\text{F,H}} = 24,0$  Hz, 3H), 1,24 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H). MS (ESI):  $m/z$  276  $[\text{M}]^+$

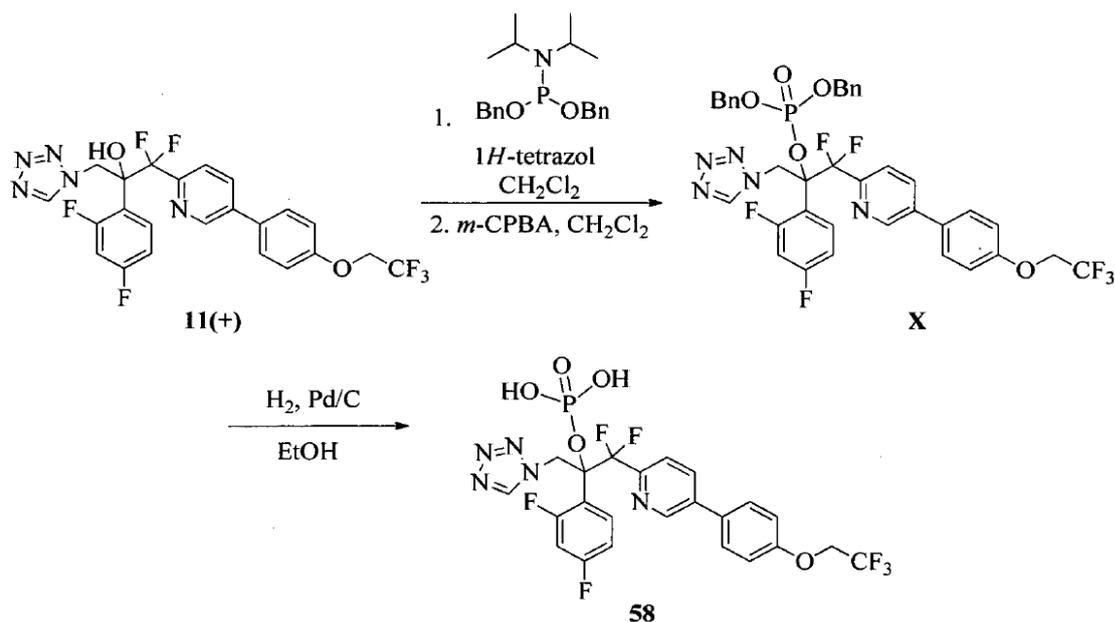
A una solución en agitación de 1-bromo-2,4-difluorobenceno (0,9 ml, 8,01 mmol) en éter dietílico (50 ml) se añadió gota a gota  $n\text{-BuLi}$  (5 ml, 8,01 mmol; solución 1,6 M) a  $-78^\circ\text{C}$  bajo atmósfera inerte. Después de agitación durante 40 minutos a  $-78^\circ\text{C}$ , se añadió gota a gota una solución de **T** (2,1 g, 8,01 mmol) en éter dietílico (50 ml) a la mezcla de reacción a  $-78^\circ\text{C}$ . La agitación continuó durante otros 20 min. Después de completar la reacción (por TLC), la mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el producto crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: EtOAc al 15-55 %/hexanos) para proporcionar la cetona **U** (2,15 g, 6,24 mmol, 77,9 %).  $^1\text{H}$  RMN (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,61 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,96 (dd,  $J = 8,0, 1,6$  Hz, 1H), 7,67-7,62 (m, 1H), 7,48 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,98-6,67 (m, 2H), 1,98 (d,  $J_{\text{F,H}} = 24,0$  Hz, 3H). MS (ESI):  $m/z$  343,9  $[\text{M}+1]^+$ .

A una solución en agitación de cetona **U** (2,1 g, 6,10 mmol) en acetonitrilo ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ; 30 ml) se añadieron yodotrimetilsilano (TMS-I; 1,47 g, 6,71 mmol) e hidróxido de potasio (KOH; 683 mg, 12,20 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción resultante se calentó a  $70^\circ\text{C}$  y se agitó durante 1,5 h; El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se diluyó luego con EtOAc, se agitó durante 5 minutos y se filtró; el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 15-55 % EtOAc/hexanos) para proporcionar epóxido **V** (1,92 g, 5,36 mmol, 88 %) como una mezcla de diastereómeros. El producto se confirmó por análisis espectral de  $^1\text{H}$ -RMN y se llevó al siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

A una solución en agitación de epóxido **V** (1,0 g, 2,79 mmol) en THF (15 ml) y agua (5 ml) se añadieron (ácido 4-(trifluorometoxi)fenil)borónico (575 mg, 2,79 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (770 mg, 5,58 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$  (102 mg, 0,139 mmol) a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se desgasificó durante 30 minutos mediante purga con argón. La mezcla de reacción se calentó luego a  $65^\circ\text{C}$  y se agitó durante 2 h; el progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar **W** (0,9 g, 2,05 mmol, 79 %) como una mezcla de diastereómeros. El producto se confirmó mediante análisis  $^1\text{H}$ -RMN y MS y se llevó al siguiente paso sin ninguna purificación adicional. MS (ESI):  $m/z$  440  $[\text{M}+1]^+$ . A una solución en agitación de **W** (900 mg, 2,05 mmol) en DMF (10 ml) se añadió 1H-tetrazol (215 mg, 3,07 mmol) seguido de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (283 mg, 2,05 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera inerte. La mezcla de reacción resultante se calentó a  $65^\circ\text{C}$  y se agitó durante 48 h; el progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió luego a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el producto crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar los diastereómeros deseados **46** (110 mg, 0,21 mmol, 11 %) y **47** (120 mg, 0,23 mmol, 11,5 %). **46**:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,68 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,07 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,85-7,78 (m, 3H), 7,63 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,38 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 6,90-6,87 (m, 1H), 6,85-6,81 (m, 1H), 5,47 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H), 4,41 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H), 1,50 (d,  $J_{\text{F,H}} = 23,5$  Hz, 3H). MS (ESI):  $m/z$  510  $[\text{M}+1]^+$ . HPLC: 99,73 %. **47**:  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,73 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,76 (dd,  $J = 8,5, 2,0$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,40 (br s, 1H), 7,33-7,25 (m, 3H), 6,89-6,85 (m, 1H), 6,64-6,60 (m, 1H), 6,41-6,38 (m, 1H), 5,76 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H), 5,00 (d,  $J = 14,5$  Hz, 1H), 1,98 (d,  $J_{\text{F,H}} = 22,5$  Hz, 3H). MS (ESI):  $m/z$  510  $[\text{M}+1]^+$ . HPLC: 99,48 %.

Los compuestos **48-57** en la Tabla 1 se prepararon usando las mismas condiciones que el compuesto **46** del intermedio **V** y ácidos borónicos y azoles disponibles comercialmente.

### Ejemplo 58



**Dihidrogenofosfato de 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi) fenil) piridin-2-il)propan-2-ilo (58)**

5 A una suspensión de **11(+)** (200 mg, 0,38 mmol) y 1H-tetrazol (106 mg, 1,51 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (15 ml) se añadió una solución de dibencil-N,N-diisopropilfosoramidita (0,38 ml, 1,14 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml). Después de 48 h, la mezcla de reacción se enfrió a  $-5^\circ\text{C}$  y se añadió lentamente una solución de ácido 3-cloroperoxisbenzoico (m-CPBA; 195 mg, 1,14 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml). Después de 1 h, la mezcla se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml), se lavó con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  acuoso al 5 % (2 x 30 ml),  $\text{NaHCO}_3$  acuoso al 10 % (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml) y luego se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El disolvente orgánico se evaporó al vacío, y el material crudo obtenido se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el compuesto **X** (125 mg, 0,16 mmol, 42 %) como un semisólido incoloro.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,12 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,75 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,37 (m, 5H), 7,31-7,18 (m, 7H), 7,08 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 6,70-6,58 (m, 2H), 6,24 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 5,97 (d,  $J = 16,0$  Hz, 1H), 5,25-5,18 (m, 2H), 4,97-4,84 (m, 2H), 4,42 (q,  $J = 8,5$  Hz, 2H).  $^{31}\text{P}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -14,29 (s); HPLC: 99 %. MS(ESI):  $m/z$  788  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

15 Una mezcla de compuesto **X** (250 mg, 0,32 mmol) y Pd/C al 10 % (50 mg) en EtOH (10 ml) se agitó en hidrógeno (1 atm) durante 3 h. El catalizador se eliminó por filtración sobre una almohadilla de Celite®, y la torta del filtro se lavó con EtOH (5 ml) y EtOAc (5 ml). Los filtrados combinados se evaporaron al vacío y el residuo se trituró con n-pentano para dar **58** (140 mg, 0,23 mmol, 72 %) como un sólido blanco.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,39 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,19 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,52 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 3H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,18 (d,  $J = 15,5$  Hz, 1H), 5,79 (d,  $J = 15,5$  Hz, 1H), 4,85 (q,  $J = 9,0$  Hz, 2H).  $^{31}\text{P}$  RMN (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  -6,57 (s). HPLC: 99 %. MS(ESI):  $m/z$  608  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Especificaciones del Procedimiento A de HPLC**

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

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

Caudal: 0,50 ml/min

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

**Especificaciones del Procedimiento O de HPLC:**

Columna: Zorbax fenilhexilo (50 x 4,6 mm, 1,8  $\mu$ )

Fase móvil: A) Acetonitrilo; B) 0,1 % como TFA

Caudal: 1,00 ml/min

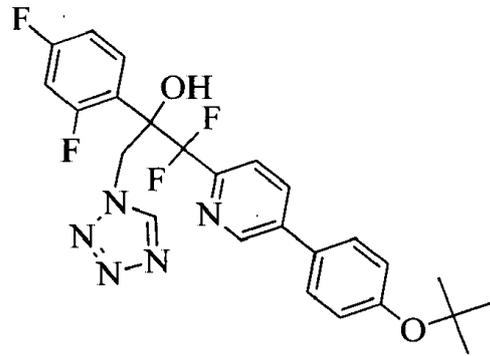
30 Tiempo (min)/ % B: 0,01/50, 1/50, 4/10, 10/10

Tabla 1. Estructuras para compuestos de ejemplo (de referencia)

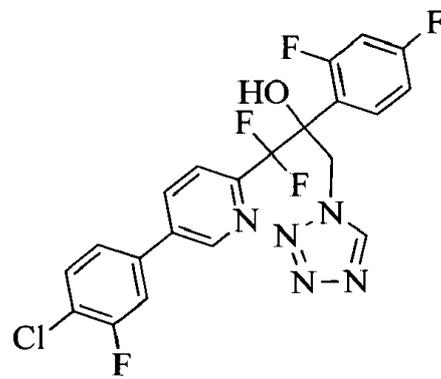
(Referencia) Número de ejemplo

Estructura

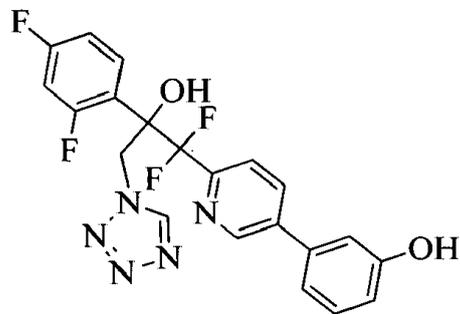
28



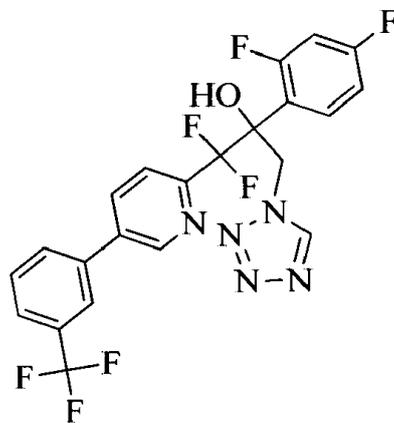
29



30



31

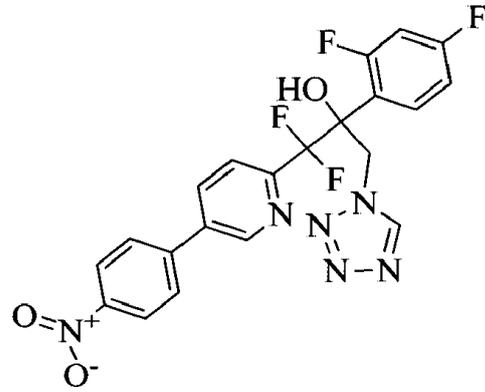


(continuación)

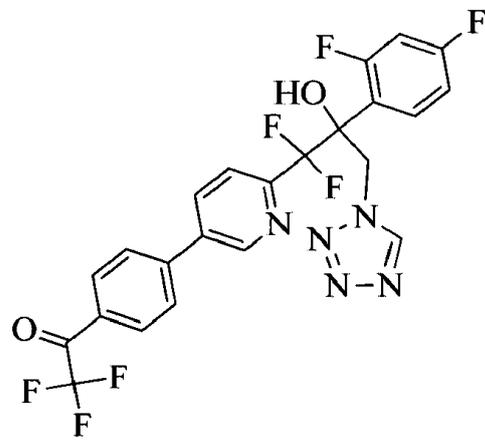
(Referencia) Número de ejemplo

Estructura

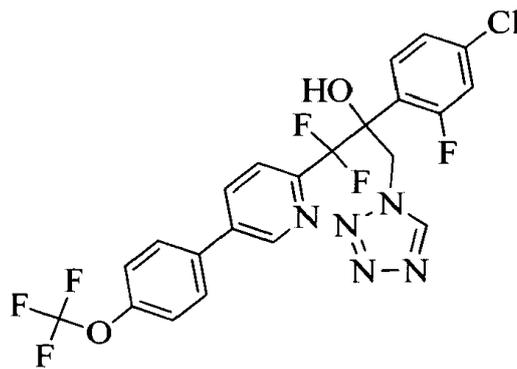
32



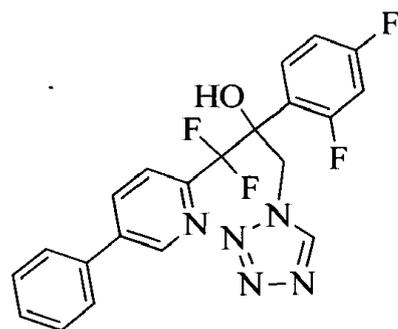
33



34



35

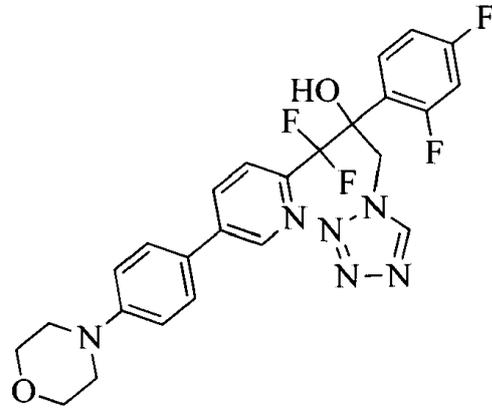


(continuación)

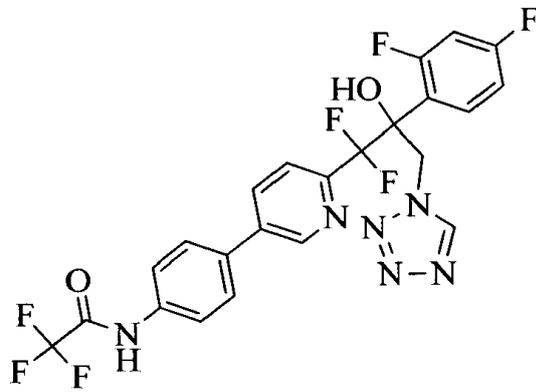
(Referencia) Número de ejemplo

Estructura

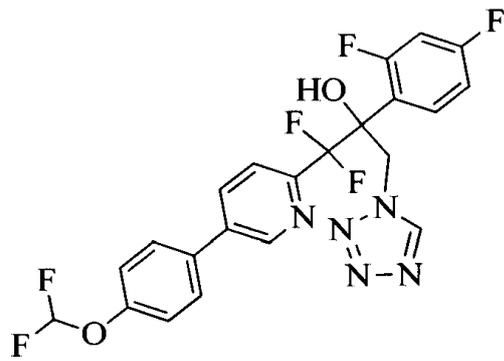
36



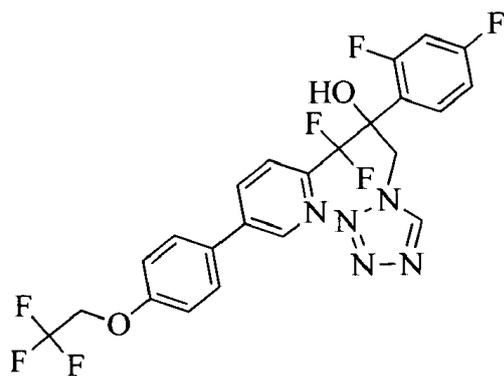
37



38



39

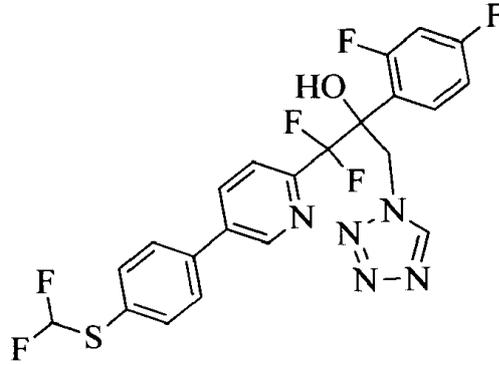


(continuación)

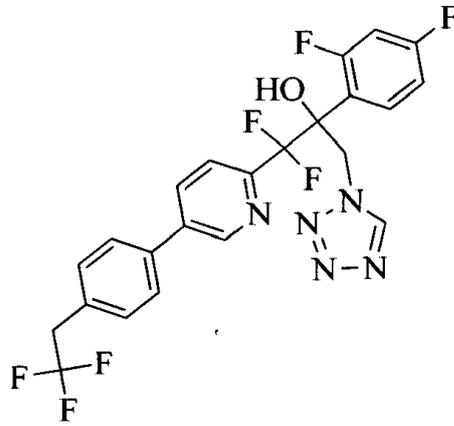
(Referencia) Número de ejemplo

Estructura

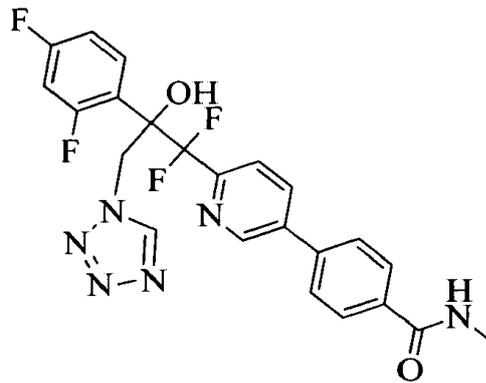
40



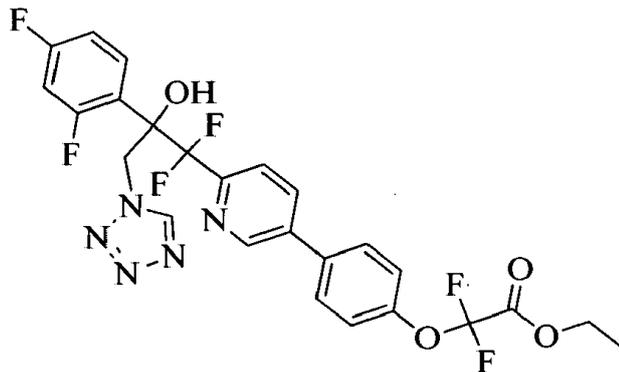
41



42



43

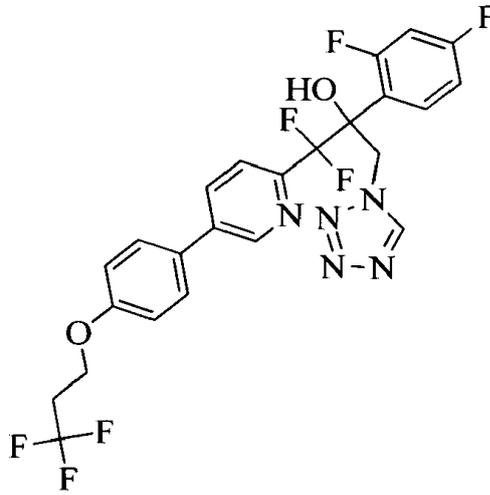


(continuación)

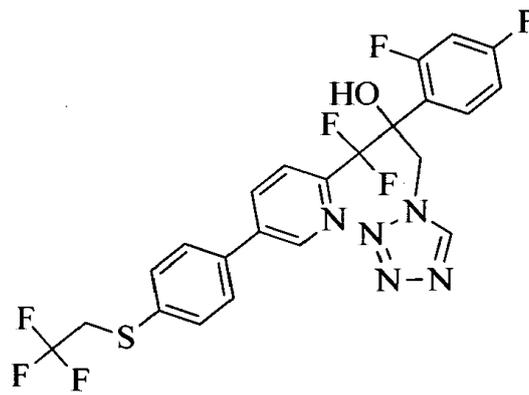
(Referencia) Número de ejemplo

Estructura

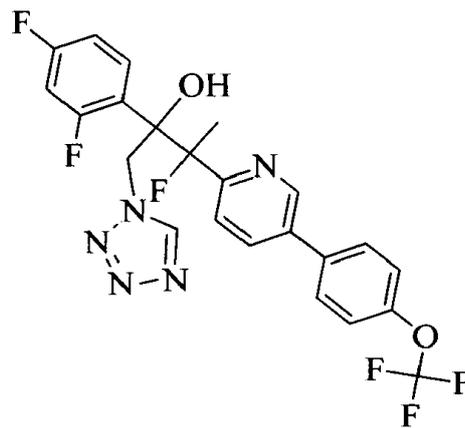
44



45



46

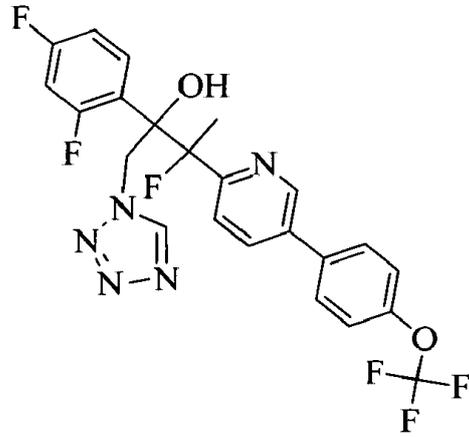


(continuación)

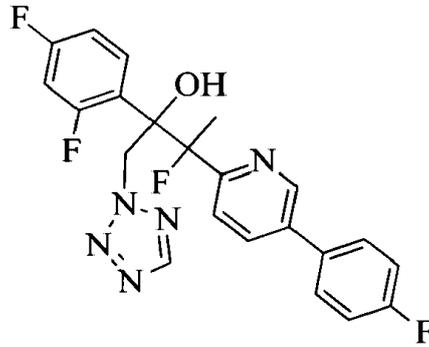
(Referencia) Número de ejemplo

Estructura

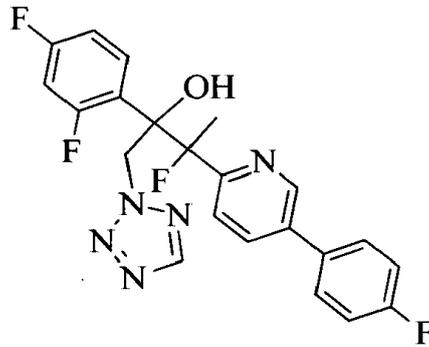
47



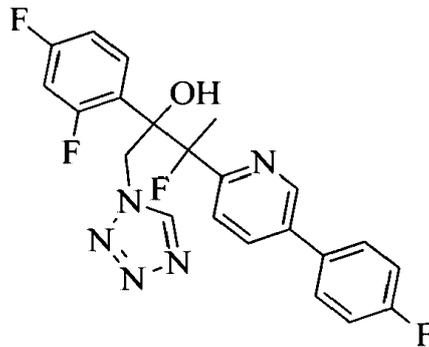
48



49



50

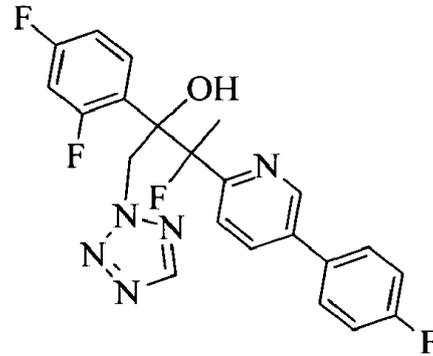


(continuación)

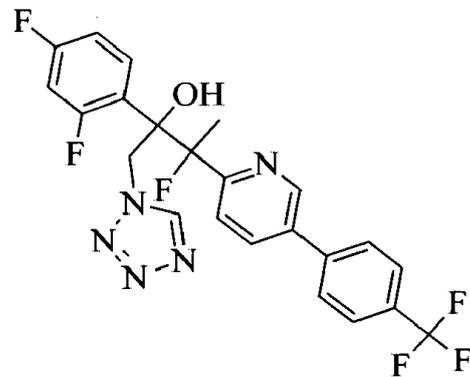
(Referencia) Número de ejemplo

Estructura

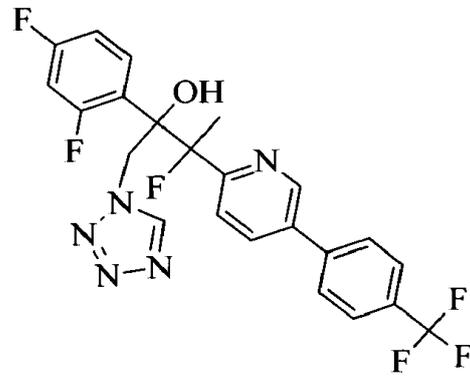
51



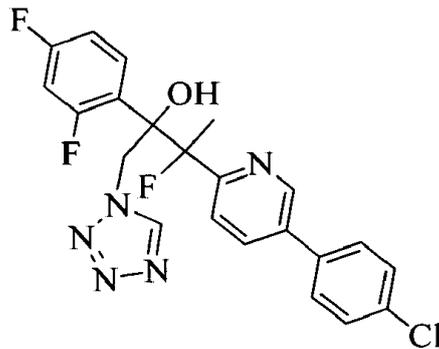
52



53



54

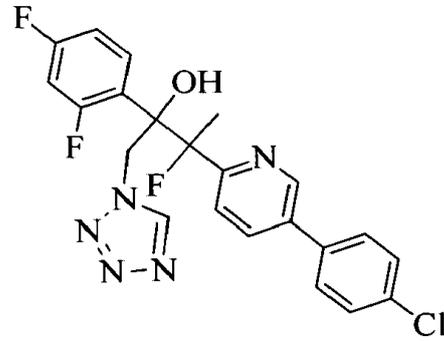


(continuación)

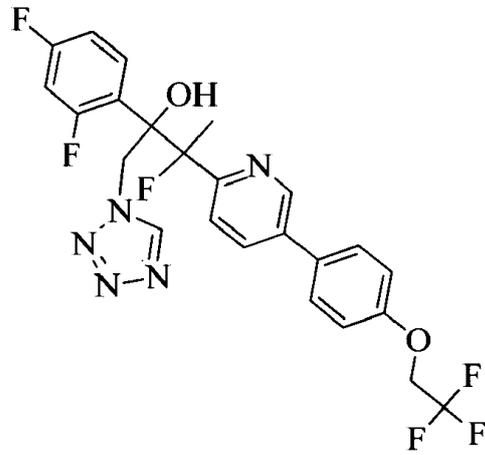
(Referencia) Número de ejemplo

Estructura

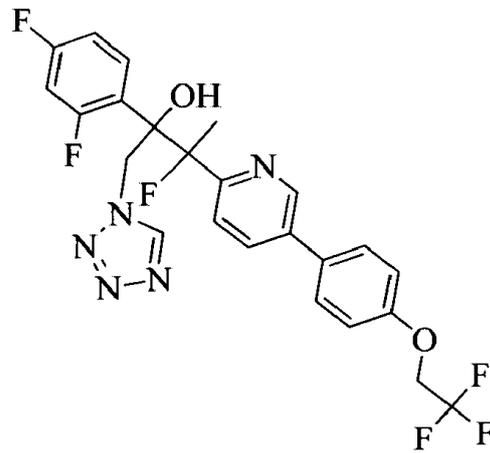
55



56



57



(continuación)

(Referencia) Número de ejemplo

Estructura

58

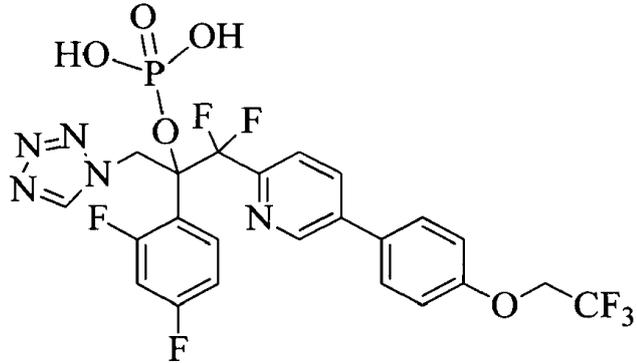


Tabla 2. Datos analíticos para compuestos de ejemplo (referencia) en la Tabla 1

(Referencia) Número de ejemplo	Procedimiento HPLC	Tiempo de retención de HPLC (min)	ESIMS (M+H)
28	A	2,9	501,9
29	A	2,77	482,0
30	A	2,26	446,1
31	A	2,76	498,0
32	A	2,51	475,1
33	A	2,3	526,1
34	A	2,95	531,0
35	A	2,54	430,0
36	A	2,46	515,0
37	A	2,52	541,0
38	A	2,64	496,0
39	A	2,82	513,0
40	A	2,74	512,1
41	A	2,75	512,0
42	A	2,05	487,1
43	O	3,81	
44	A	2,8	542,0

(continuación)

(Referencia)	Número de ejemplo	Procedimiento HPLC	Tiempo de retención de HPLC (min)	ESIMS (M+H)
	45	A	2,8	544,1
	46	A	3,14	510,2
	47	A	3,01	510,2
	48	A	3,02	444,5
	49	A	2,81	444,6
	50	A	2,9	444,5
	51	A	2,73	444,5
	52	A	3,07	494,0
	53	A	2,88	494,2
	54	A	3,06	460,2
	55	A	2,92	460,1
	56	A	3,04	524,3
	57	A	2,85	524,1
	58	A	2,35	608

**Ejemplo 59: Actividad de metaloenzima****A. Concentración inhibitoria mínima (MIC)**

- 5 Se evaluó la capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento de cepas comunes de hongos, *C. albicans* usando un procedimiento estandarizado (CLSI M27-A2).

10 Se prepararon soluciones madre de los compuestos de prueba y estándares en DMSO a 1.600 µg/ml (*C. albicans*). Se prepararon once diluciones de compuestos a la mitad en serie en placas de 96 pozos en RPMI + MOPS. Los rangos de concentración del ensayo fueron 80-0,001 µg/ml (*C. albicans*). Se prepararon suspensiones celulares de *C. albicans* y se añadieron a cada pozo a concentraciones de aproximadamente  $3,7 \times 10^3$  unidades formadoras de colonias por mililitro (ufc/ml). Todas las pruebas fueron por duplicado. Las placas inoculadas se incubaron durante aproximadamente 48 a  $35 \pm 1^\circ\text{C}$ . Al finalizar la incubación, los pozos de cada placa se evaluaron visualmente para detectar la presencia de crecimiento fúngico.

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

**Ejemplo 60: Selectividad de metaloenzima****20 A. Inhibición de las enzimas del citocromo P450 del hígado**

Las soluciones de cada compuesto de prueba se prepararon por separado a concentraciones de 20.000, 6.000, 2.000, 600, 200 y 60 µM por dilución en serie con DMSO:MeCN (50:50 v/v). Las soluciones individuales del compuesto de prueba se diluyeron 20 veces con DMSO:MeCN:agua desionizada (5:5:180 v/v/v) a concentraciones de 1.000, 300,

100, 30, 10 y 3  $\mu\text{M}$ . Se prepararon mezclas de inhibidores de isoenzimas (sulfafenazol, tranilcipromina y ketoconazol como inhibidores específicos de las isoenzimas 2C9, 2C19 y 3A4, respectivamente) que contenían cada inhibidor a concentraciones de 6.000, 2.000, 600, 200, 60, 20, 6 y 2  $\mu\text{M}$  por dilución en serie con DMSO:ACN (50:50 v/v). Las soluciones inhibitoras mixtas se diluyeron 20 veces con DMSO:MeCN:agua desionizada (5:5:180 v/v/v) a concentraciones de 300, 100, 30, 10, 3, 1, 0,3 y 0,1  $\mu\text{M}$ . El porcentaje de disolvente orgánico atribuible al compuesto de prueba o la mezcla inhibitora en la mezcla de reacción final fue del 2 % v/v.

Se diluyó suspensión de microsomas hepáticos humanos agrupados (20 mg/ml) con tampón fosfato para obtener una suspensión de 5 mg/ml. Se preparó una solución de NADPH en tampón 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 fosfato para obtener una solución única que contenía cada sustrato a cinco veces su concentración de  $K_m$  determinada experimentalmente. El porcentaje de disolvente orgánico atribuible a la mezcla de sustrato en la mezcla de reacción final fue del 1 % v/v.

La solución de sustrato y la suspensión microsómica se combinaron en una relación de volumen 1:1, se mezclaron y se distribuyeron a los pozos de reacción de una placa de PCR. Se agregaron compuestos de prueba individuales o soluciones inhibitoras combinadas en cada concentración a los pozos y se mezclaron mediante ciclos repetitivos de aspiración-dispensación. Para los controles activos, se añadió una solución tampón de fosfato como blanco en lugar de la solución del compuesto de prueba. Las mezclas de reacción se dejaron equilibrar a 37°C durante aproximadamente dos minutos antes de agregar la solución de NADPH para iniciar la reacción, seguido de mezclado con pipeta de la mezcla de reacción. Diez minutos después de la adición de NADPH, las mezclas de reacción se enfriaron con acetonitrilo frío. Las muestras se mezclaron mediante agitación orbital durante aproximadamente un minuto y se centrifugaron a 2.900 RCF durante diez minutos. Una porción del sobrenadante se analizó mediante HPLC de fase reversa en gradiente con detección por ionización por, espectrometría de masas de triple cuadrupolo con electropulverización en el modo de iones positivos.

Los datos se ajustaron a las curvas dosis-respuesta sigmoideas y la potencia inhibitora de cada compuesto de prueba se determinó como su valor de  $\text{IC}_{50}$ .

Resultados

Ejemplo de referencia	MIC Candida *	CYP2C9 $\text{IC}_{50}$	CYP2C19 $\text{IC}_{50}$	CYP3A4 $\text{IC}_{50}$
1	$\leq 0,016$	>60	35	16
2	$\leq 0,016$	>60	>60	>60
Fluconazol	0,5	29	8,2	8,0
Voriconazol	0,016	14	15	13

\* MIC de *Candida albicans* (concentración inhibitora mediana) valores expresados en  $\mu\text{g/ml}$ ; CYP  $\text{IC}_{50}$  están en  $\mu\text{M}$ .

Los ejemplos de compuestos de referencia 3-28 exhiben MIC de Candida en el intervalo que se indica a continuación.

En cada caso de la Tabla 3, la escala de calificación es la siguiente:

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Clasificación
$\leq 0,5$	A
> 0,5-1,5	B
> 1,5-4	C
> 4	D

(continuación)

MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	Clasificación
No probado	E

Tabla 3. Datos MIC para compuestos en la tabla 1

Número de ejemplo(Referencia)	Calificación MIC de Candida
1	A
2	A
3	A
4	A
5	A
6	A
7	A
8	A
9	A
10	A
11	A
12	A
13	E
14	E
15	A
16	A
17	E
18	A
19	E
20	D
21	C
22	C

(continuación)

Número de ejemplo(Referencia)	Calificación MIC de Candida
23	A
24	A
25	A
26	A
27	A
28	A
29	A
30	A
31	A
32	A
33	A
34	A
35	A
36	A
37	A
38	A
39	C
40	A
41	A
42	A
43	A
44	A
45	A
46	B
47	A

(continuación)

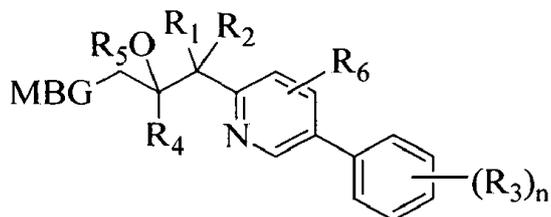
Número de ejemplo(Referencia)	Calificación MIC de Candida
48	C
49	C
50	C
51	A
52	C
53	B
54	C
55	A
56	C
57	A
58	A

Equivalentes

5 Los expertos en la materia reconocerán, o podrán determinar utilizando no más que la experimentación de rutina, muchos equivalentes de las realizaciones específicas de la invención descritas en este documento.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I, o una sal del mismo, en la que



(I)

MBG es tetrazolilo;

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

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

R<sub>3</sub> es OCF<sub>3</sub> o OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

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

R<sub>5</sub> es -P(O)(OH)<sub>2</sub>;

10 R<sub>6</sub> es hidrógeno; y

n es 1.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es dihidrogenofosfato de 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ilo (**58**), o una sal del mismo.

3. Compuesto de la reivindicación 1, o sal del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de un sujeto que padece o es susceptible de padecer un trastorno o enfermedad relacionado con metaloenzima, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto;

en el que la enfermedad o trastorno es infección fúngica sistémica u onicomicosis.

4. Una composición que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 5. La composición de la reivindicación 4 que comprende además un agente terapéutico adicional.

6. La composición de la reivindicación 4 que comprende además un agente terapéutico adicional que es un agente anticancerígeno, agente antifúngico, agente cardiovascular, agente antiinflamatorio, agente quimioterapéutico, un agente antiangiogénesis, agente citotóxico, un agente antiproliferación, agente para enfermedad metabólica, agente para enfermedad oftalmológica, agente para enfermedad del sistema nervioso central (SNC), agente para enfermedad urológica o agente para enfermedad gastrointestinal.

7. Compuesto de la reivindicación 1, o sal del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de un sujeto que padece o es susceptible de padecer un trastorno o enfermedad, en el que se ha identificado que el sujeto necesita tratamiento para el trastorno o enfermedad, que comprende administrar a dicho sujeto que lo necesite, una cantidad efectiva del compuesto;

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

8. Compuesto de la reivindicación 1, o sal del mismo, para su uso en un procedimiento de tratamiento de un sujeto que padece o es susceptible de padecer un trastorno o enfermedad, en el que se ha identificado que el sujeto necesita tratamiento para el trastorno o enfermedad, que comprende administrar a dicho sujeto que lo necesite, una cantidad efectiva del compuesto;
- 5 en el que el trastorno o enfermedad es aspergilosis, blastomicosis, candidiasis, cromomicosis, coccidioidomicosis, criptococosis, dermatofitosis, histoplasmosis, queratomicosis, lobomicosis, infección por *Malassezia*, mucormicosis, paracoccidioidomicosis, infección por *Penicillium marneffe*, *Faeohifomicosis*, *Pneumocystis pneumonia* o rinosporidiosis.