



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 858 314**

⑮ Int. Cl.:

A61K 31/00 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
C07D 239/00 (2006.01)
C07D 257/00 (2006.01)
A01P 1/00 (2006.01)
A01P 3/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- ⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.09.2016 PCT/US2016/052128**
⑦ Fecha y número de publicación internacional: **23.03.2017 WO17049080**
⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.09.2016 E 16847379 (1)**
⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2020 EP 3349586**

⑮ Título: **Procedimiento para compuesto antifúngico**

⑩ Prioridad:

**18.09.2015 US 201562220384 P
06.01.2016 US 201662275504 P**

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.09.2021

⑮ Titular/es:

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

⑮ Inventor/es:

**WIRTH, DAVID, DALE;
YATES, CHRISTOPHER, M.;
HOEKSTRA, WILLIAM, J.;
BINDL, MARTIN, F. y
HARTMANN, EDUARD**

⑮ Agente/Representante:

GONZÁLEZ PESES, Gustavo Adolfo

ES 2 858 314 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

Procedimiento para compuesto antifúngico

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/220,384, presentada el 18 de septiembre de 2015 y la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/275,504, presentada el 6 de enero de 2016, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Antecedentes

Los organismos vivos han desarrollado procedimientos estrictamente regulados que importan metales específicamente, los transportan a sitios de almacenamiento intracelular y finalmente los transportan a los sitios de uso. Una de las funciones más importantes de los metales como zinc y hierro en 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 procedimiento catalítico. Más de un tercio de todas las enzimas caracterizadas son metaloenzimas.

La función de las metaloenzimas depende en gran medida de la presencia del ión metálico en el sitio activo de la enzima. Es bien conocido que los agentes que se enlanzan a e inactivan el ion metálico del sitio activo disminuyen drásticamente la actividad de la enzima. La naturaleza emplea esta misma estrategia para disminuir la actividad de ciertas metaloenzimas durante períodos en los que la actividad enzimática es indeseable. Por ejemplo, la proteína TIMP (inhibidor tisular de metaloproteasas) se enlaza al ión de zinc en el sitio activo de diversas enzimas metaloproteasas de la matriz y de ese modo 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 enlaza al hierro hemo presente en el sitio activo de la enzima diana lanosterol desmetilasa y de ese modo inactiva la enzima.

En el diseño de inhibidores de metaloenzimas clínicamente seguros y eficaces, el uso del grupo de enlace a metales más apropiado para la diana y la indicación clínica particulares es crítico. Si se utiliza un grupo de enlace a metales de enlace débil, la potencia puede ser subóptima. Por otro lado, si se utiliza un grupo de enlace a metales de enlace muy fuerte, 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 tal toxicidad clínica es la inhibición involuntaria de las 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 el enlace indiscriminado al hierro del 1-(1,2,4-triazol) actualmente utilizado, en el sitio activo de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. Otro ejemplo de esto es el dolor articular que se ha observado en muchos ensayos clínicos de inhibidores de la metaloproteinasa de la matriz. Se considera que esta toxicidad está relacionada con la inhibición de metaloenzimas fuera de la diana debido al enlace indiscriminado del grupo ácido hidroxámico al zinc en los sitios activos fuera de la diana.

Por lo tanto, la búsqueda de grupos de enlace 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 y procedimientos terapéuticos para abordar las necesidades actualmente insatisfechas en el tratamiento y prevención de enfermedades, trastornos y síntomas de los mismos. De manera similar, se necesitan procedimientos para sintetizar dichos agentes terapéuticos en el laboratorio y, en última instancia, a escala comercial. La adición de nucleófilos a base de metal (Zn, Zr, Ce, Ti, Mg, Mn, Li) a cetonas sustituidas con azol-metilo se ha efectuado en la síntesis de voriconazol (M. Butters, Org. Process Res. Dev. 2001, 5, 28-36). El nucleófilo en estos ejemplos era un sustrato de etilpirimidina. De manera similar, se ha preparado epóxido de azol-metilo ópticamente activo como electrófilo precursor hacia la síntesis de ravuconazol (A. Tsuruoka, Chem. Pharm. Bull. 1998, 46, 623-630). A pesar de esto, es deseable el desarrollo de una metodología con mayor eficiencia y selectividad.

El documento WO 2014/201161 A1 describe compuestos que tienen actividad moduladora de metaloenzimas y procedimientos para tratar enfermedades, trastornos o síntomas de los mismos mediados por tales metaloenzimas.

El documento WO 2013/090210 A1 describe compuestos que tienen actividad moduladora de metaloenzimas y procedimientos para tratar enfermedades, trastornos o síntomas de los mismos mediados por tales metaloenzimas.

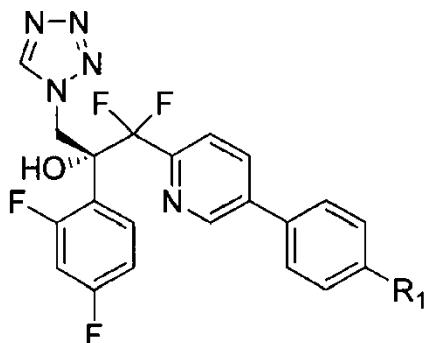
El documento WO 2015/143142 A1 se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto que es útil como un agente antifúngico.

Y. Misumi et al., "High Pressure Mediated Asymmetric Henry Reaction of Nitromethane with Carbonyl Compounds Catalysed by Cinchona Alkaloids", HETEROCICLOS, divulga que se han investigado reacciones de nitroaldol asimétricas, catalizadas por alcaloide de cinchona, de nitrometano.

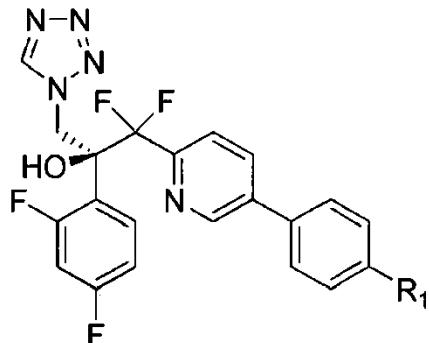
M. Zielinska-Blajet et al., "New Chiral Thiols and C2-Symmetrical Disulfides of Cinchona Alkaloids: Ligands for the Asymmetric Henry Reaction Catalysed by Cu(II) Complexes", TETRAHEDRO: ASIMETRÍA, divulga que siete alcaloides de cinchona se hicieron reaccionar con ácido tioacético y Bu_3P /diazadicarboxilato de dietilo en THF a 0-25 °C para dar los tiolacetatos correspondientes con inversión completa de configuración en el centro de sustitución.

5 **Breve sumario de la invención**

La invención está dirigida a procedimientos de síntesis del compuesto **5** o compuesto **5***. Los procedimientos pueden comprender los compuestos de la presente memoria. Un aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula **5** o **5***, o una sal, hidrato, solvato, complejo o profármaco farmacéuticamente aceptables del mismo.



5

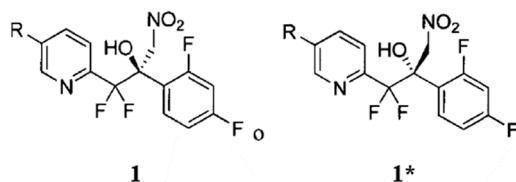


5*

10 Los compuestos de la presente memoria incluyen aquellos en los que el compuesto se identifica por alcanzar 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.

- 15 Los procedimientos para evaluar las interacciones de enlace metal-ligando se conocen en la técnica como se ejemplifica en referencias que incluyen, por ejemplo, "Principles of Bioinorganic Chemistry" by Lippard and Berg, University Science Books, (1994); "Mechanisms of Inorganic Reactions" by Basolo and Pearson John Wiley & Sons Inc; 2nd edition (September 1967); "Biological Inorganic Chemistry" by 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).
- 20 En los siguientes aspectos, se hace referencia a los esquemas y compuestos de la presente memoria, incluidos los reactivos y las condiciones de reacción descritas en la presente memoria. Otros aspectos incluyen cualquiera de los compuestos, reactivos, transformaciones o procedimientos de los mismos descritos en los ejemplos en la presente memoria (en su totalidad o en parte), incluso como realizaciones con elementos individuales (por ejemplo, compuestos o transformaciones) o realizaciones que incluyen elementos múltiples (por ejemplo, compuestos o transformaciones).
- 25

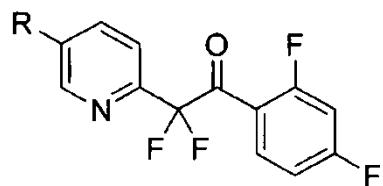
En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula **1** o **1***, o una mezcla de los mismos:



1

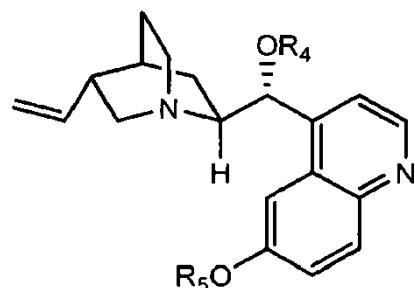
1*

comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **2**:



2

con nitrometano en presencia de un catalizador quiral de Fórmula 3:



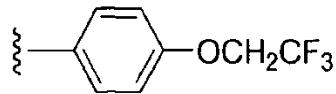
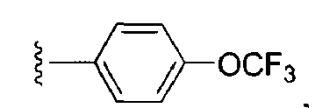
3

en la que cada R₄ es H; y
5 R₅ es H;

para proporcionar un compuesto de Fórmula 1 o 1*, o una mezcla de los mismos;
en el que cada R es halo,

10

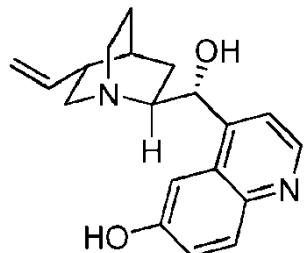
o



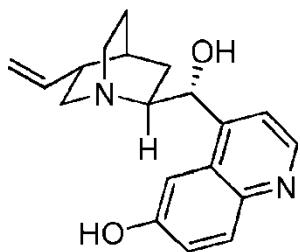
Otras realizaciones de la invención se divultan en las reivindicaciones.

En otro aspecto, el catalizador quiral es

15

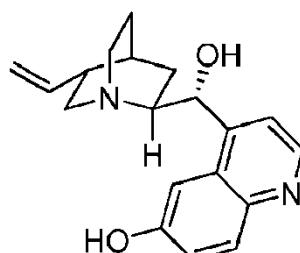


En otro aspecto, el porcentaje molar de

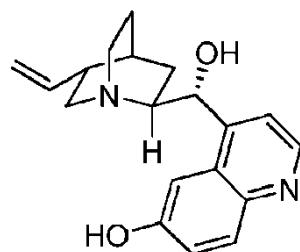


utilizado en cualquiera de los procedimientos presentados en la presente memoria es aproximadamente 0,5-50.

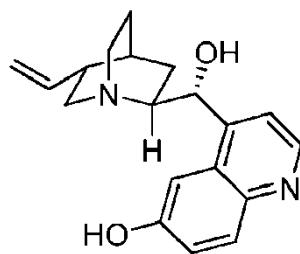
En otro aspecto, el porcentaje molar de



- 5 usado en cualquiera de los procedimientos presentados en la presente memoria es aproximadamente 0,5-25. En otro aspecto, el porcentaje molar de



usado en cualquiera de los procedimientos presentados en la presente memoria es de aproximadamente 1-10. En otro aspecto, el porcentaje molar de

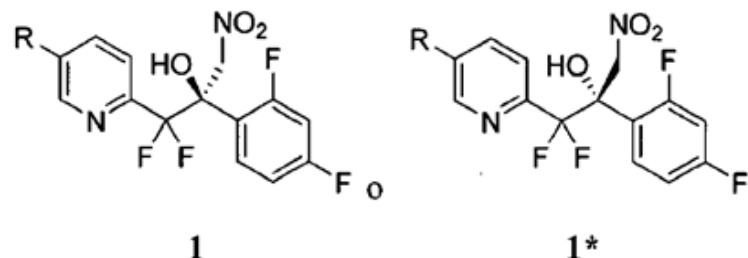


10

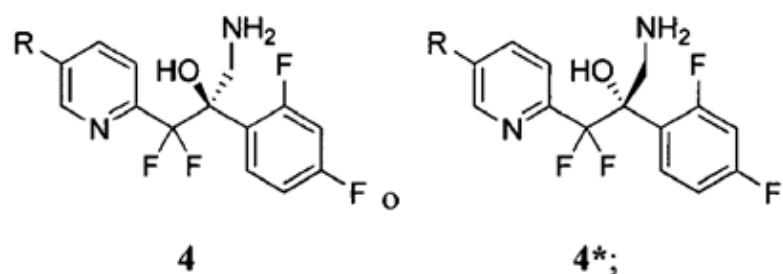
utilizado en cualquiera de los procedimientos presentados en la presente memoria es de aproximadamente 5.

- En otra realización, el número de equivalentes de nitrometano usados en cualquiera de los procedimientos presentados en la presente memoria es de aproximadamente 1-25. En otro aspecto, el número de equivalentes de nitrometano usados en cualquiera de los procedimientos presentados en la presente memoria es de 15 aproximadamente 5-15. En otro aspecto, el número de equivalentes de nitrometano usados en cualquiera de los procedimientos presentados en la presente memoria es aproximadamente 10.

En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para reducir un compuesto de Fórmula 1 o 1*, o una mezcla de los mismos:

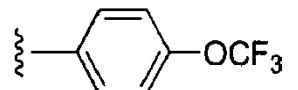


para producir un compuesto de Fórmula **4** o **4***, o una mezcla de los mismos:

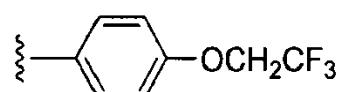


en la que cada R es halo,

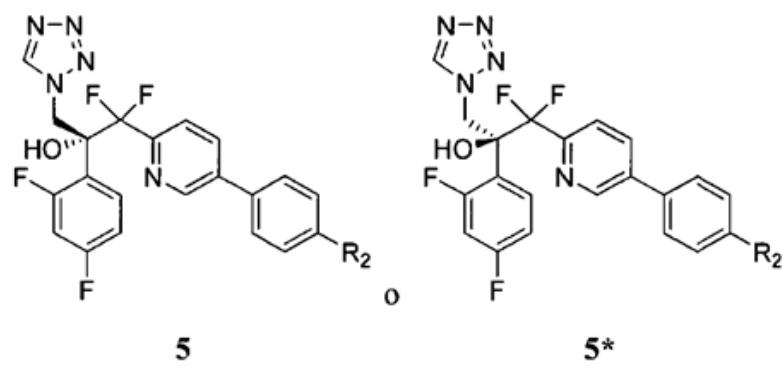
5



o



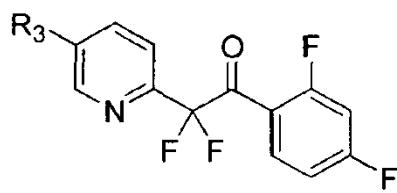
En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula **5** o **5***, o una mezcla de los mismos:



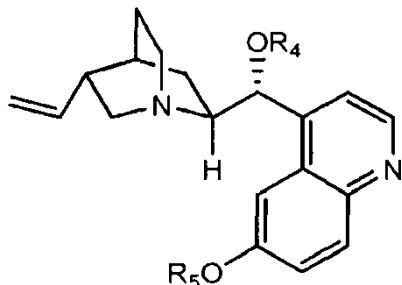
10

el procedimiento comprende:

- a. hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **6**:

**6**

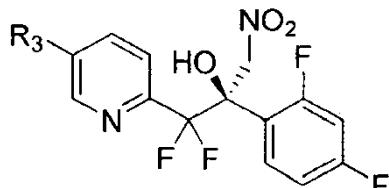
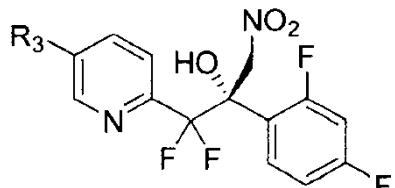
con nitrometano en presencia de un catalizador quiral de Fórmula 3

**3**

en el que cada R4 es H; y

5 R5 es H;

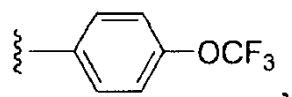
para proporcionar un compuesto de Fórmula 7 o 7*, o una mezcla de los mismos; y

**7****7***

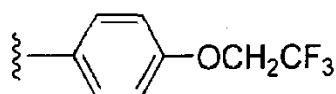
b. conversión de un compuesto de Fórmula 7 o 7*, o una mezcla de los mismos, en un compuesto de Fórmula 5 o 5*, o una mezcla de los mismos;

10 en la que cada R2 es independientemente -OCF3 o -OCH2CF3; y

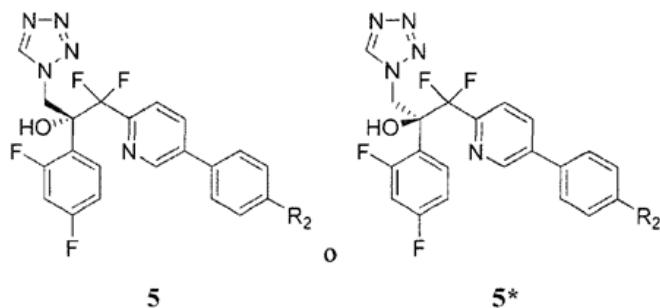
cada R3 es halo,



o

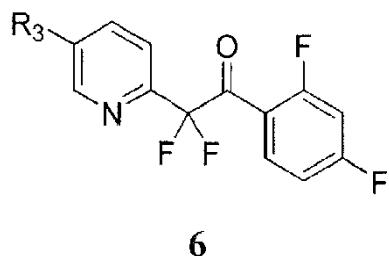


15 En otra realización, la divulgación proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula 5 o 5*, o una mezcla de los mismos:



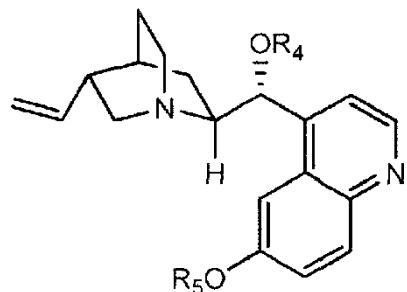
el procedimiento comprende:

a. hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 6:



6

5 con nitrometano en presencia de un catalizador quiral de Fórmula 3:

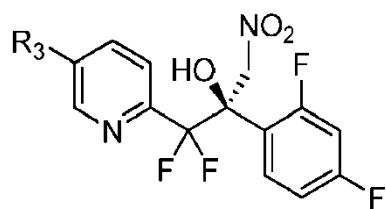


3

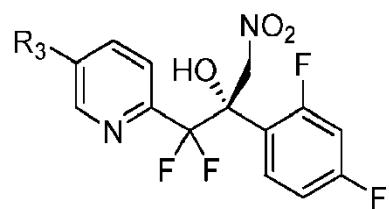
en la que R₄ es H; y

R₅ es H;

para proporcionar un compuesto de Fórmula 7 o 7*, o una mezcla de los mismos; y



7



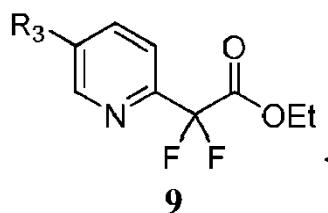
7*

b. conversión de un compuesto de Fórmula 7 o 7*, o una mezcla de los mismos, en un compuesto de Fórmula 5 o 5*, o una mezcla de los mismos;

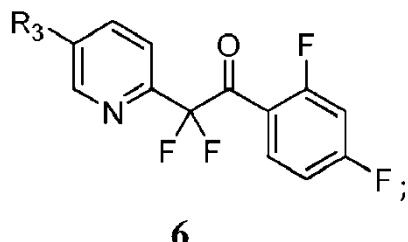
en la que cada R₂ es independientemente OCF₃ u OCH₂CF₃; y cada R₃ es independientemente halo,

En otro aspecto, cualquiera de las realizaciones presentadas en la presente memoria puede comprender:

15 arilación del éster 9;



para producir la cetona 6;



en la que cada R₃ es independientemente halo o fenilo sustituido en la posición 4 por OCF₃ o por OCH₂CF₃

- 5 En otro aspecto, el procedimiento comprende hacer reaccionar el éster **9** con

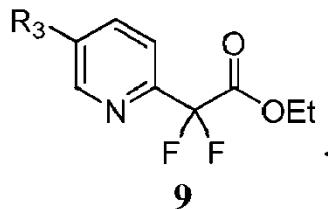


en la que M es Mg o MgX, Li, AlX₂; X es halógeno, alquilo o arilo; y

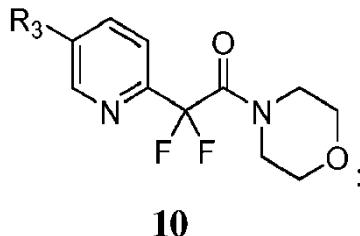
R₃ es independientemente halo o fenilo sustituido en la posición 4 por OCF₃ o por OCH₂CF₃. En otro aspecto, M es Mg o MgX y X es halógeno.

- 10 En otro aspecto, cualquiera de las realizaciones presentadas en la presente memoria puede comprender:

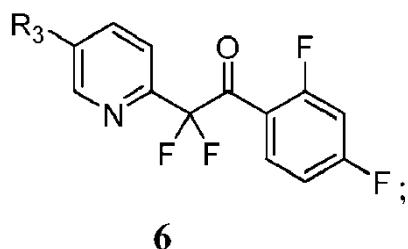
- a. amidación del éster **9**;



para producir morfolina amida 10; y

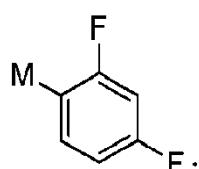


- 15 b. arilación de morfolina amida 10 para producir la cetona 6;



en la que cada R_3 es independientemente halo o fenilo sustituido en la posición 4 por OCF_3 o por OCH_2CF_3 .

En otro aspecto, la etapa b. comprende hacer reaccionar morfolina amida 10 con

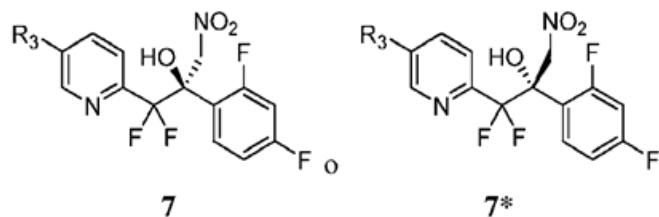


- 5 en la que M es Mg o MgX , Li, AlX_2 ; X es halógeno, alquilo o arilo;
 R_3 es independientemente halo o fenilo sustituido en la posición 4 por OCF_3 o por OCH_2CF_3 .

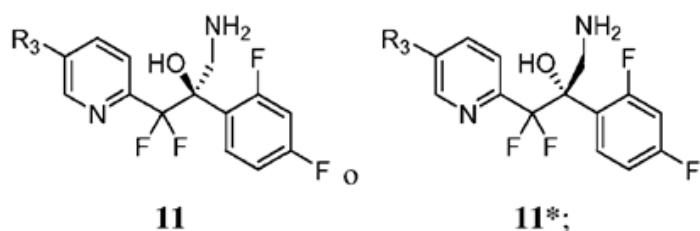
En otro aspecto, M es Mg o MgX y X es halógeno.

En otro aspecto, cualquiera de las realizaciones presentadas en la presente memoria puede comprender:

- 10 reducir un compuesto de Fórmula 7 o 7^* , o una mezcla de los mismos:

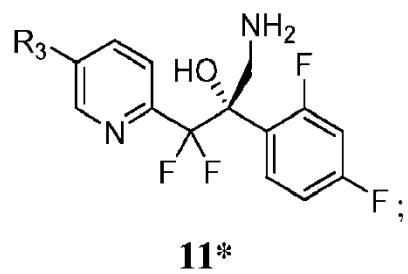
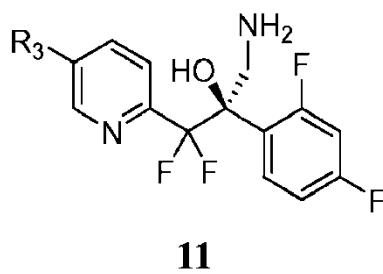


para producir un compuesto de Fórmula 11 u 11^* , o una mezcla de los mismos:

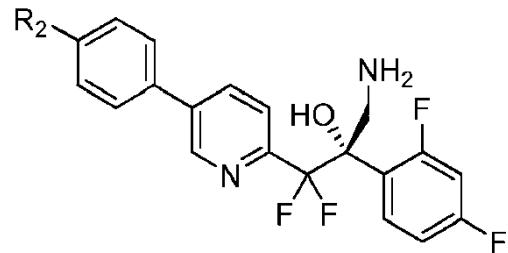
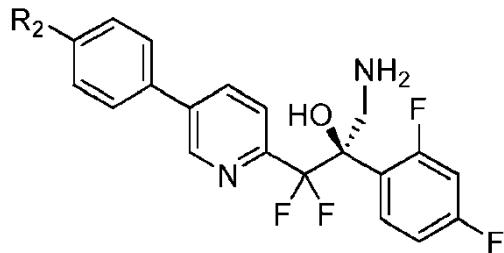


en la que cada R_3 es independientemente halo o fenilo sustituido en la posición 4 por OCF_3 o por OCH_2CF_3 .

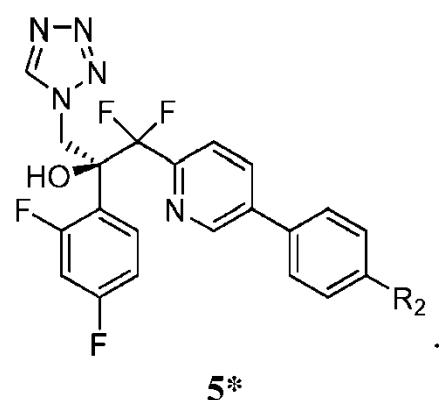
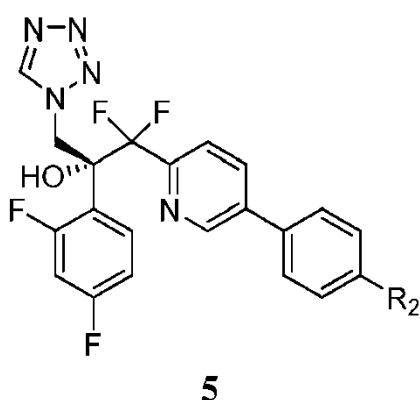
- 15 En otro aspecto, cualquiera de las realizaciones presentadas en la presente memoria puede comprender:
a. arilar un compuesto de Fórmula 11 u 11^* , o una mezcla de los mismos,



para producir un compuesto de Fórmula **12** o **12***, o una mezcla de los mismos; y



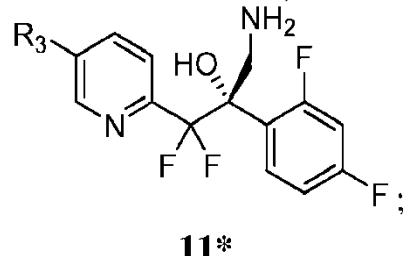
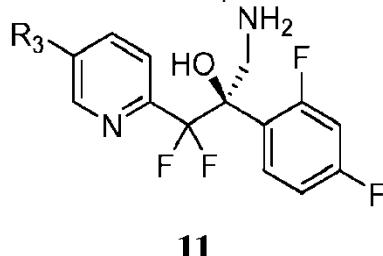
- 5 b. formar el tetrazol de un compuesto de Fórmula **12** o **12***, o una mezcla de los mismos, para producir un compuesto de Fórmula **5** o **5***, o una mezcla de los mismos;



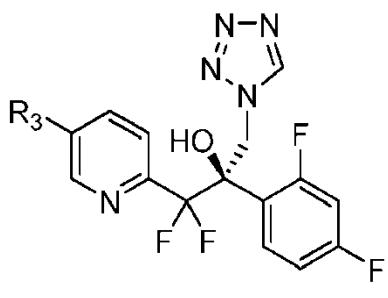
en la que cada R₂ es independientemente OCF₃ u OCH₂CF₃; y
cada R₃ es independientemente halo,

- 10 En otro aspecto, cualquiera de las realizaciones presentadas en la presente memoria puede comprender:

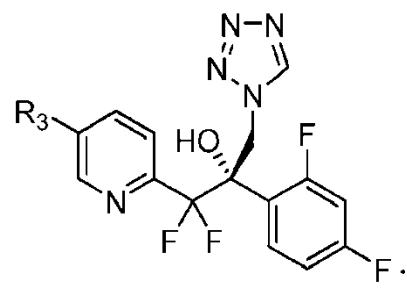
- a. formar el tetrazol de un compuesto de Fórmula **11** u **11***, o una mezcla de los mismos,



para producir un compuesto de Fórmula **13** o **13***, o una mezcla de los mismos; y

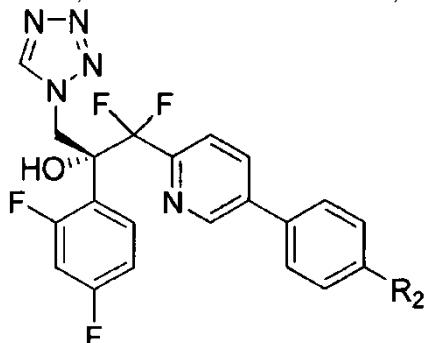


13

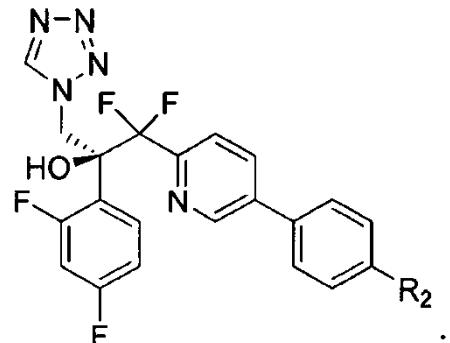


13*

b. arilar un compuesto de Fórmula 13 o 13*, o una mezcla de los mismos, para producir un compuesto de Fórmula 5 o 5*, o una mezcla de los mismos;



5

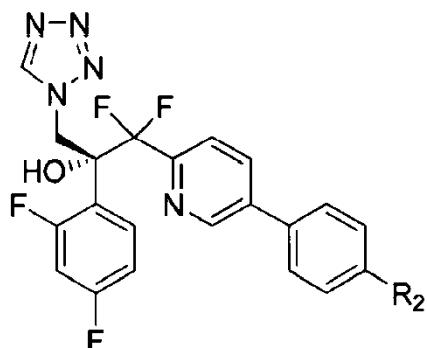


5*

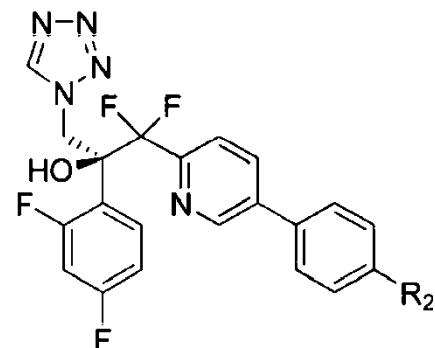
- 5 en la que cada R₂ es independientemente OCF₃ u OCH₂CF₃; y cada R₃ es independientemente halo,

- 10 En los procedimientos antes mencionados, la "arilación" se puede lograr mediante cualquier procedimiento de reacción de acoplamiento adecuado (por ejemplo, reacción de Grignard, acoplamiento de Heck, acoplamiento de Negishi, acoplamiento de Suzuki, reacción de Suzuki-Miyaura, acoplamiento cruzado de Kumada, acoplamiento de Castro-Stephens, reacción de Ullmann, síntesis de cetonas de Weinreb, acoplamiento de Stille, acoplamiento de Stille-Kelly y similares), incluidas las reacciones de acoplamiento organometálico conocidas en la técnica, incluido el uso de organoborano, organoborónato, organocobre, organopaladio, organoníquel, organosilicio, organoplomo, organomagnesio, organohierro, organolitio y/o reactivos de organoestaño y procedimientos conocidos en la técnica.
- 15 En la etapa del procedimiento de reacción asimétrica de Henry, en un aspecto, la reacción se realiza (y el catalizador se selecciona) de manera que la proporción enantiomérica de productos sea mayor que 50:50; mayor que 60:40; mayor que 72:25; mayor que 80:20; mayor que 85:15; mayor que 90:10; mayor que 95:5; o mayor que 97:3.

En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para preparar el compuesto 5 o 5*, o una mezcla de los mismos:

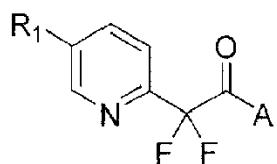


5



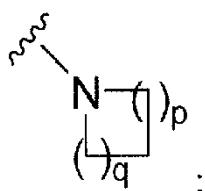
5*

que comprende convertir amida 15c:



15c ;

al compuesto 5 o 5*, o mezclas de los mismos;

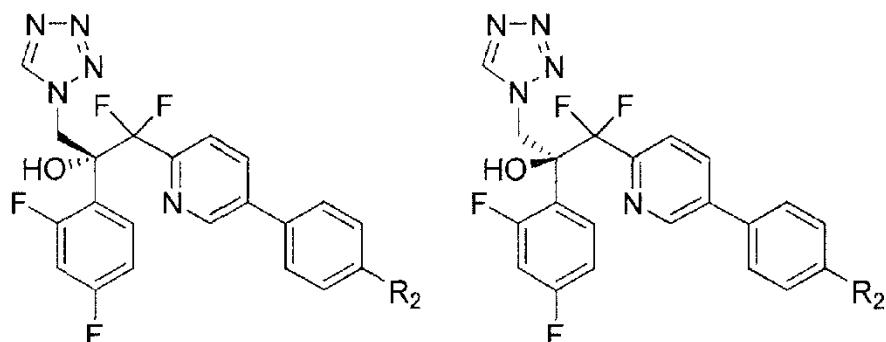
en el que R₁ es halo;cada R₂ es independientemente OCF₃ u OCH₂CF₃;5 A es N(OMe)Me, NR₈R₉ o

p es 1, 2, 3, o 4;

q es 1, 2, 3, o 4;

10 cada R₈ y R₉ es independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

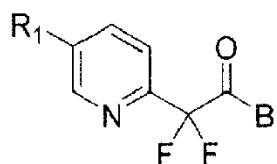
En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para preparar el compuesto 5 o 5*, o una mezcla de los mismos:



5

5*

que comprende convertir amida 15c:

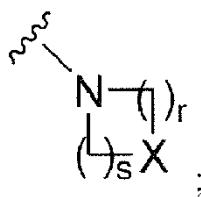


15c ;

15

al compuesto 5 o 5*, o mezclas de los mismos;

en la que R₁ es halo;cada R₂ es independientemente OCF₃ u OCH₂CF₃;B es N(OMe)Me, NR₈R₉ o



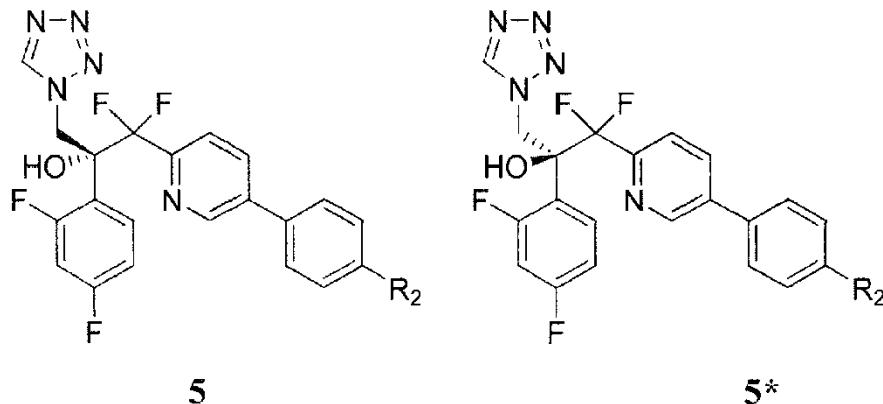
X es O, NR₈, o S;

res 2, 3, o 4;

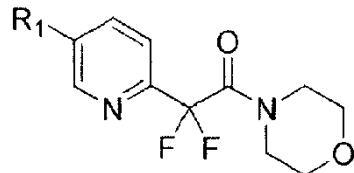
s es 2, 3, o 4;

5 cada R_8 y R_9 es independientemente H, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

Preferiblemente, la invención proporciona un procedimiento para preparar el compuesto **5** o **5***, o una mezcla de los mismos:



10 que comprende convertir la amida morfolina 15b:

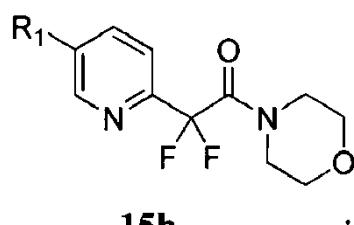


al compuesto **5** o **5***, o una mezcla de los mismos;

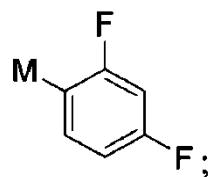
en el que R_1 es halo, y

cada R_2 es independientemente OCF_3 u OCH_2CF_3 .

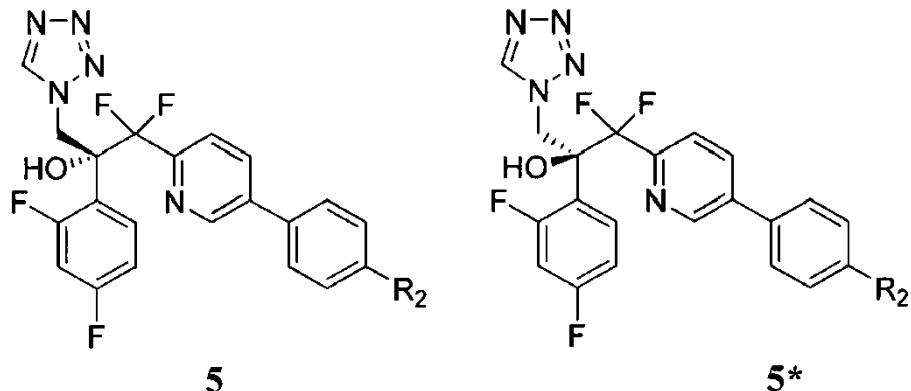
15 Preferiblemente, la invención proporciona un procedimiento que comprende hacer reaccionar la amida morfolina **15b**:



225



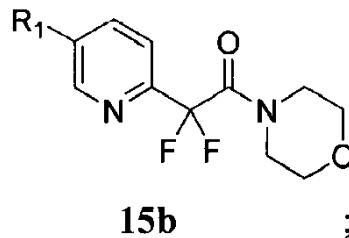
en el que M es Mg o MgX ; y X es halógeno; para proporcionar un compuesto de **5** o **5***, o una mezcla de los mismos:



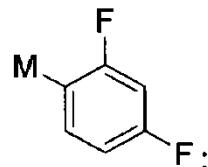
en el que R_1 es halo,

5 cada R_2 es independientemente OCF_3 u OCH_2CF_3 .

Preferiblemente, la invención proporciona un procedimiento que comprende hacer reaccionar la amida morfolina 15b:

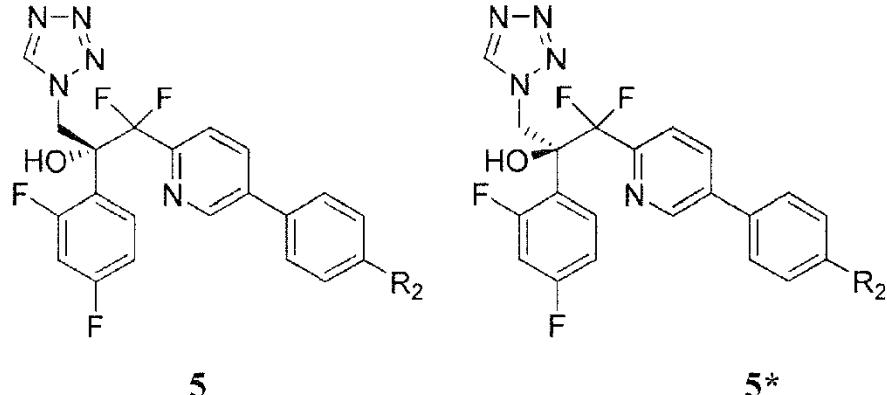


con



10

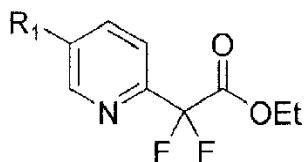
en la que M es Mg o MgX , Li , AlX_2 ; y X es halógeno, alquilo o arilo; para proporcionar el compuesto **5** o **5***, o una mezcla de los mismos:



en el que R_1 es halo; y

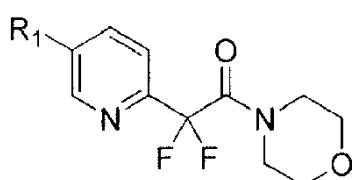
cada R_2 es independientemente OCF_3 u OCH_2CF_3 .

En otro aspecto, cualquiera de las realizaciones presentadas en la presente memoria puede comprender la amidadación del éster 15:



5

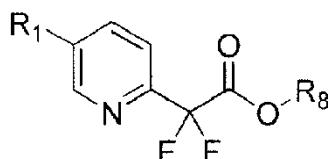
para proporcionar amida morfolina 15b:



15b:

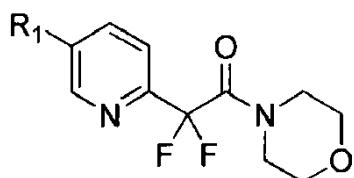
en el que cada R_1 es independientemente halo.

10 En otro aspecto, cualquiera de las realizaciones presentadas en la presente memoria puede comprender la
amidación del éster **15d**:



15d

para proporcionar amida morfolina **15b**:



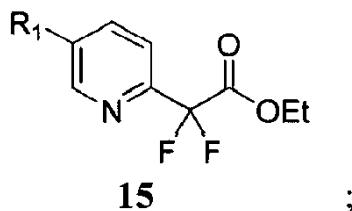
15b;

15 en el que cada R_1 es independientemente halo,

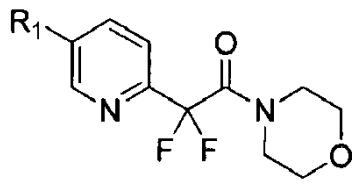
y

R₈ es H, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido.

En otro aspecto, cualquiera de las realizaciones presentadas en la presente memoria puede comprender hacer reaccionar el éster **15**:

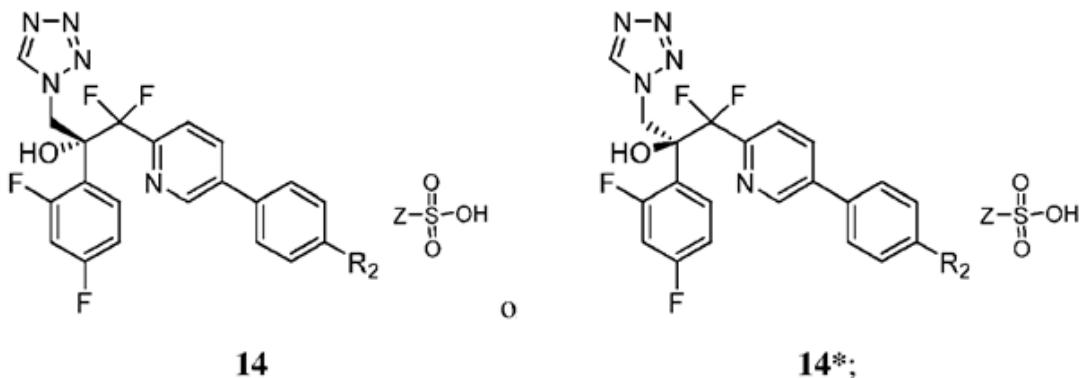


con morfolina para proporcionar amida morfolina 15b:

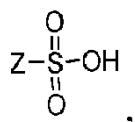


en el que cada R₁ es independientemente halo,

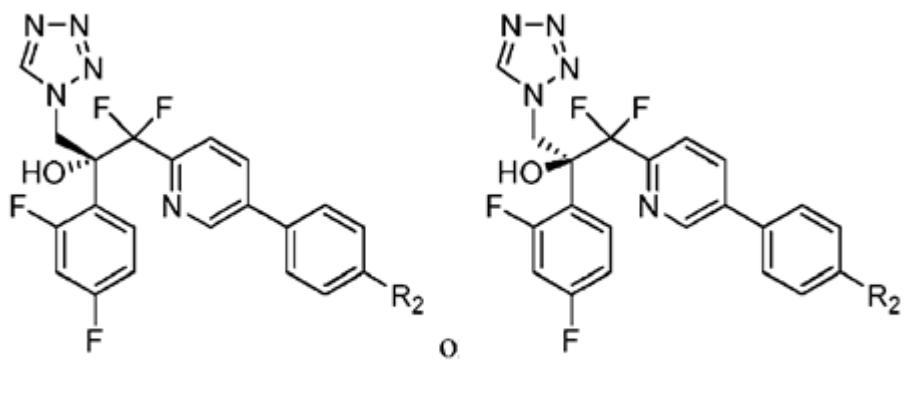
- 5 En otro aspecto, cualquiera de las realizaciones presentadas en la presente memoria puede comprender un procedimiento de enriquecimiento de la pureza enantiomérica de una mezcla de compuestos enantioméricos (por ejemplo, compuestos **1** y **1***, **4** y **4***, **7/7** * y/u **11/11***, o una mezcla de los mismos), que comprende:
- (i) cristalizar dicha mezcla de compuestos enantioméricos con un ácido quiral en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados, en el que:
- 10 el disolvente o mezcla de disolventes adecuados se selecciona de acetonitrilo, isopropanol, etanol, agua, metanol o combinaciones de los mismos;
- (ii) aislar la mezcla de compuestos enantioenriquecidos; y
- (iii) producir la base libre de la mezcla de sal quiral enantioenriquecida para proporcionar la mezcla de compuesto enantioenriquecido.
- 15 En otro aspecto, el procedimiento de enriquecimiento de la pureza enantiomérica de una mezcla de compuestos enantioméricos comprende además resuspender la mezcla de sal quiral enriquecida con enantio en un disolvente de suspensión o una mezcla de disolventes de suspensión.
- En otro aspecto, el ácido quiral de cualquier realización presentada en la presente memoria se selecciona del grupo que consiste en ácido tartárico, ácido di-benzoiltartárico, ácido málico, ácido canfórico, ácido canforsulfónico, ácido ascórbico y ácido di-p-toluolitartárico;
- 20 En otro aspecto, el disolvente o la mezcla de disolventes adecuados de cualquiera de las realizaciones presentadas en la presente memoria es 1-propanol, 1-butanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, tolueno, metil tert-butiléter, dietiléter, diclorometano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetato de isopropilo, heptano, hexano, ciclohexano u octano, o combinaciones de los mismos.
- 25 En otro aspecto, el disolvente de suspensión o la mezcla de disolventes de suspensión de cualquiera de las realizaciones presentadas en la presente memoria es 1-propanol, 1-butanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, tolueno, metil tert-butiléter, dietiléter, diclorometano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetato de isopropilo, heptano, hexano, ciclohexano u octano, o combinaciones de los mismos.
- 30 En otro aspecto, el disolvente o mezcla de disolventes adecuados de cualquiera de las realizaciones presentadas en la presente memoria es a) acetonitrilo o b) una mezcla de acetonitrilo e isopropanol. Alternativamente, otro aspecto es cuando la mezcla de acetonitrilo y metanol comprende acetonitrilo al 80-90 % e isopropanol al 10-20 %.
- En otro aspecto, el disolvente en suspensión o la mezcla de disolventes en suspensión de cualquiera de las realizaciones presentadas en la presente memoria es a) acetonitrilo o b) una mezcla de acetonitrilo e isopropanol. Alternativamente, otro aspecto es donde la mezcla de acetonitrilo e isopropanol comprende acetonitrilo al 80-90 % e isopropanol al 10-20 %.
- 35 En otro aspecto, cualquiera de las realizaciones presentadas en la presente memoria comprende además un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula **14** o **14***, o una mezcla de los mismos, que comprende:



(i) combinar el compuesto **5** o **5***, o una mezcla de los mismos, un ácido sulfónico



y un disolvente de cristalización o una mezcla de disolventes de cristalización;



5

5

5*

(ii) diluir la mezcla de la etapa (i) con un codisolvente de cristalización o una mezcla de codisolventes de cristalización; y

(iii) aislar un compuesto de fórmula **14** o **14***, o una mezcla de los mismos;

10 en el que cada Z es independientemente arilo, arilo sustituido, alquilo o alquilo sustituido; y
cada R_2 es independientemente OCF_3 u OCH_2CF_3 .

En otro aspecto, Z de cualquiera de las realizaciones presentadas en la presente memoria es fenilo, p-tolilo, metilo o etilo.

15 En otro aspecto, el disolvente de cristalización o la mezcla de disolventes de cristalización de cualquiera de las realizaciones presentadas en la presente memoria es acetato de etilo, acetato de isopropilo, etanol, metanol o acetonitrilo, o combinaciones de los mismos.

En otro aspecto, el codisolvente de cristalización o la mezcla de codisolvente de cristalización de cualquiera de las realizaciones presentadas en la presente memoria es pentano, metilo t-butiléter, hexano, heptano o tolueno, o combinaciones de los mismos.

20 En otro aspecto, cualquiera de las realizaciones presentadas en la presente memoria puede comprender repetir la etapa o etapas de enantioenriquecimiento hasta que se alcance el nivel deseado de enantioenriquecimiento.

En otros aspectos, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria de acuerdo con la presente invención, en el que el compuesto inhibe (o se identifica que inhibe) desmetilasa de lanosterol (CYP51).

5 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria de acuerdo con la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

En otros aspectos, la invención proporciona un procedimiento para modular la actividad de las metaloenzimas en un sujeto, que comprende poner en contacto al sujeto con un compuesto de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria, en una cantidad y bajo condiciones suficientes para modular la actividad de las metaloenzimas.

10 En un aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para tratar a un sujeto que padece o es susceptible a un trastorno o enfermedad relacionada con metaloenzimas, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria.

15 En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para tratar a un sujeto que padece o es susceptible a un trastorno o enfermedad relacionado con metaloenzimas, en el que se ha identificado que el sujeto necesita tratamiento para un trastorno o enfermedad relacionado con metaloenzimas, que comprende administrar a dicho sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria, de manera que dicho sujeto sea tratado contra dicho trastorno.

20 En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento para tratar a un sujeto que padece o es susceptible a un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzimas, en el que se ha identificado que el sujeto necesita tratamiento para un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzimas, que comprende administrar a dicho sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de un compuesto o composición farmacéutica de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria, de manera que la actividad de metaloenzima en dicho sujeto esté modulada (por ejemplo, subregulada, inhibida). En otro aspecto, los compuestos descritos en la presente memoria se dirigen preferentemente a las células cancerosas sobre células no transformadas.

25 **Descripción detallada**

Definiciones

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponerse con su propia imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que se pueden superponer sobre su propia imagen especular.

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

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

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

40 El término "profármaco" incluye compuestos con fracciones que pueden metabolizarse *in vivo*. Generalmente, los profármacos son metabolizados *in vivo* por esterasas o por otros mecanismos a fármacos activos. Los 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 mediante el tratamiento con un ácido carboxílico. Ejemplos de fracciones de profármaco incluyen fracciones de ésteres de alquilo inferior ramificados o no ramificados, sustituidos y no sustituidos, (por ejemplo, ésteres de ácido propionoico), ésteres de alquenilo inferior, ésteres alquilo inferior de di-alquil-amino inferior (por ejemplo, éster dimetilaminoetílico), 45 ésteres de acilamino alquilo inferior (por ejemplo, éster de acetiloximetilo), ésteres de aciloxi alquilo inferior (por ejemplo, éster de pivaloiloxymetilo), ésteres de arilo (éster de fenilo), ésteres de arilo-alquilo inferior (por ejemplo, éster de bencilo), sustituidos (por ejemplo, con sustituyentes de metilo, halo o metoxi) ésteres de arilo y aril-alquilo inferior, amidas, amidas de alquilo inferior, amidas de di-alquilo inferior e hidroxiamidas. Las fracciones de profármaco preferidas son ésteres de ácido propionoico y ésteres de acilo. También se incluyen profármacos que se convierten en formas activas a través de otros mecanismos *in vivo*. En algunos aspectos, los compuestos de la invención son profármacos de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria.

50 El término "sujeto" se refiere a animales tales como mamíferos, incluyendo, pero no limitándose a, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En determinadas realizaciones, el sujeto es un humano.

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

5 A lo largo de esta memoria descriptiva y las reivindicaciones, las palabras "comprende", "que comprende" y "comprendiendo" se utilizan en un sentido no exclusivo, excepto donde el contexto requiera lo contrario.

Como se usa en la presente memoria, 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 10 composiciones divulgadas.

15 El uso de la palabra "inhibidor" en la presente memoria significa una molécula que exhibe actividad para inhibir una metaloenzima. En la presente memoria por "inhibir" se entiende que disminuye la actividad de la metaloenzima, en comparación con la actividad de la metaloenzima en ausencia del inhibidor. En algunas realizaciones, el término "inhibir" significa una disminución en la actividad de metaloenzimas de al menos aproximadamente 5 %, al menos aproximadamente 10 %, al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 25 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 80 %, al menos 90 % o al menos 95 %. En otras 20 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 del 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 %. Dichas disminuciones pueden medirse usando una variedad de técnicas que serían reconocibles por una persona experimentada en la técnica. A continuación, se describen 25 ensayos particulares para medir la actividad individual.

30 25 Además, los compuestos de la invención incluyen olefinas que tienen cualquier geometría: "Z" se refiere a lo que se conoce como una configuración "cis" (del mismo lado) mientras que "E" se refiere a lo que se conoce como una 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 de la IUPAC. En cuanto al uso de los términos diastereómero, racemato, epímero y enantiómero, estos se usarán en su contexto normal para describir la estereoquímica de las 30 preparaciones.

Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado 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 C1-C6. Los 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.

35 35 El término "alquenilo" 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 alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

40 40 El término "alquinilo" 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 alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes.

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

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

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

45 45 El término "haloalcoxi" se refiere a un radical -O-alquilo que está sustituido con uno o más sustituyentes halo. Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi.

50 50 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 algún grado de insaturación. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. En una realización, 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo de un grupo cicloalquilo pueden estar sustituidos con un sustituyente. Los ejemplos representativos de grupo cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, cicloheptilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo y similares.

55 55 El término "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático hidrocarbonado monocíclico, bicíclico o tricíclico. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes. En una realización, 0, 1, 2, 3, 4, 5

o 6 átomos de cada anillo de un grupo arilo pueden estar sustituidos con un sustituyente. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antracenilo, fluorenilo, indenilo, azulenilo y similares.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico de 5-8 miembros, bicíclico de 8-12 miembros o tricíclico de 11-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos en el anillo si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si son tricíclicos, dichos heteroátomos se seleccionan entre O, N o S, y el resto 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 con un sustituyente. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolil tiazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, isoquinolinolino, indazolilo y similares.

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

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo no aromático monocíclico de 3-8 miembros, bicíclico de 7-12 miembros o tricíclico de 10-14 miembros que comprende 1-3 heteroátomos si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos se seleccionan entre O, N, S, B, P o Si, en el 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 con un sustituyente. Los grupos heterocicloalquilo representativos incluyen piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,3-dioxolano, tetrahidrofurano, tetrahidrotienilo, tiirenilo y similares.

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

Los ácidos y bases útiles en los procedimientos de la presente memoria son conocidos en la técnica. Los catalizadores ácidos son cualquier producto químico ácido, que puede ser de naturaleza inorgánica (por ejemplo, ácido clorhídrico, sulfúrico, nítrico, tricloruro de aluminio) u orgánico (por ejemplo, ácido canforsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, triflato de iterbio). Los ácidos son útiles en cantidades catalíticas o estequiométricas para facilitar las reacciones químicas. Las bases son cualquier producto químico básico, 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 reacciones químicas.

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

En ciertas realizaciones, los sustituyentes en cualquier grupo (como, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo) pueden estar en cualquier átomo de ese grupo, en el que cualquier grupo que pueda estar sustituido (como, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo) puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (que pueden ser iguales o diferentes), reemplazando cada uno un átomo de hidrógeno. Ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroaralquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, haloalquilo, ciano, nitrógeno, alcoxi, ariloxi, hidroxilo, hidroxilalquilo, oxo (es decir, carbonilo), carboxilo, formilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxcarbonilo, alquilcarboniloxi, ariloxcarbonilo, heteroariloxi, heteroariloxicarbonilo, tio, mercapto, mercaptoalquilo, arilsulfonilo, amino, aminoalquilo, dialquilamino, alquilcarbonilamino, alquilaminocarbonilo, alcoxcarbonilamino, 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 se pueden preparar por medios conocidos en la técnica de síntesis orgánica. Se conocen en la técnica procedimientos para optimizar las condiciones de reacción, si es necesario minimizar los subproductos competidores. La optimización de la reacción y ampliación a escala pueden utilizar de manera ventajosa equipo de síntesis paralela de alta velocidad y microrreactores controlados por computadora (por ejemplo,

5 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 referencias allí). La persona experimentada en la técnica puede determinar esquemas de reacción y protocolos adicionales mediante el uso de software de base de datos de búsqueda de estructuras disponible comercialmente, por ejemplo, SciFinder® (división CAS de la American Chemical Society) y CrossFire Beilstein® (Elsevier MDL), o mediante la palabra clave adecuada realizar búsquedas 10 utilizando un motor de búsqueda de Internet como Google® o bases de datos de palabras clave como la base de datos de texto de la oficina de US Patent and Trademark. La invención incluye los compuestos intermedios usados para preparar los compuestos de las fórmulas de la presente memoria, así como los procedimientos para preparar dichos compuestos e intermedios, incluidos, sin limitación, los descritos específicamente en los ejemplos de la 15 presente memoria.

15 Los compuestos de la presente memoria también pueden contener enlaces (por ejemplo, enlaces carbono-carbono) en los que la rotación del enlace 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 de la presente memoria también se pueden representar en múltiples formas tautoméricas, en tales casos, la invención incluye expresamente todas las formas 20 tautoméricas de los compuestos descritos en la presente memoria, incluso aunque solo se pueda representar una única forma tautomérica. Todas estas formas isoméricas de dichos compuestos de la presente memoria están incluidas expresamente en la presente invención. Todas las formas cristalinas y polimorfos de los compuestos descritos en la presente memoria se incluyen expresamente en la presente invención. También se reivindican extractos y fracciones que comprenden compuestos de la invención. El término isómeros pretende incluir 25 diastereoisómeros, enantiómeros, regiosímeros, isómeros estructurales, isómeros rotacionales, tautómeros y similares. Para compuestos que contienen uno o más centros estereogénicos, por ejemplo, compuestos quirales, los procedimientos de la invención se pueden llevar a cabo con un compuesto enriquecido enantioméricamente, un racemato o una mezcla de diastereómeros.

30 Los compuestos preferidos enriquecidos enantioméricamente 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 realizaciones preferidas, solo se administra un enantiómero o diastereómero de un compuesto quiral de la invención a las células o un sujeto.

Composiciones farmacéuticas

35 En un aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria y un portador farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende además un agente terapéutico adicional. En una realización adicional, el agente terapéutico adicional es un agente anticancerígeno, agente antifúngico, agente cardiovascular, agente antiinflamatorio, agente quimioterapéutico, un agente antiangiogénesis, agente citotóxico, un agente antiproliferación, agente de enfermedad metabólica, agente de 40 enfermedad oftalmológica, agente de enfermedad del sistema nervioso central (CNS), agente de enfermedad urológica o agente de enfermedad gastrointestinal.

45 En un aspecto, la divulgación proporciona un kit que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas de la presente memoria, en forma de dosificación unitaria, junto con instrucciones para administrar el compuesto a un sujeto que padece de o es susceptible a un trastorno o enfermedad mediada por metaloenzimas, que incluye cáncer, tumor sólido, enfermedad cardiovascular, enfermedad inflamatoria, enfermedad infecciosa. En otras realizaciones, la enfermedad, trastorno o síntoma de la misma es enfermedad metabólica, enfermedad oftalmológica, enfermedad del sistema nervioso central (CNS), enfermedad urológica o enfermedad gastrointestinal.

50 El término "sales farmacéuticamente aceptables" o "portador 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 la presente memoria. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, se pueden obtener sales de adición de bases poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o sal de magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, se pueden obtener sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas 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 55 60

orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. También se incluyen sales de aminoácidos como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico o galactunórico y similares (véase, por ejemplo, Berge et al., *Journal of Pharmaceutical Science* 66:1-19 (1977)). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición de base o de ácido. Otros portadores farmacéuticamente aceptables conocidos por las personas experimentadas en la técnica son adecuados para la presente divulgación.

Las formas neutras de los compuestos se pueden regenerar 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, tales como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás, las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los propósitos de la presente invención.

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

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluidas formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se pretende que estén incluidas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorphas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención.

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

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

En uso, al menos un compuesto de la presente invención se administra en una cantidad farmacéuticamente eficaz a un sujeto que lo necesita en un portador farmacéutico mediante inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea o intracerebroventricular o mediante administración oral o aplicación tópica. Un compuesto de la invención puede administrarse solo o junto con un segundo agente terapéutico diferente. Por "junto con" se entiende juntos, de manera sustancial simultánea o secuencialmente. En una realización, 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, por ejemplo, durante aproximadamente 1 día a aproximadamente 1 semana. En otra realización, el compuesto de la invención puede administrarse durante un período de tiempo más largo para mejorar los trastornos crónicos, como, por ejemplo, durante aproximadamente una semana a varios meses, dependiendo de la afección a tratar.

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

Una ventaja práctica decidida de la presente invención es que el compuesto se puede administrar de una manera conveniente tal como por vía de inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea, oral o intracerebroventricular o por aplicación tópica, tal como en cremas o geles. Dependiendo de la vía de administración, se puede requerir que los ingredientes activos que comprenden un compuesto de la invención estén recubiertos con un material para

proteger el compuesto de la acción de enzimas, ácidos y otras condiciones naturales que pueden inactivar el compuesto. Para administrar un compuesto de la invención mediante una administración distinta a la parenteral, el compuesto puede recubrirse con, o administrarse con, un material para evitar la inactivación.

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

Algunos ejemplos de sustancias que pueden servir como portadores farmacéuticos son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones 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 semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma; polioles tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; agar; ácidos algínicos; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; y solución tampón de fosfato; leche desnatada en polvo; así como otras sustancias compatibles no tóxicas utilizadas en formulaciones farmacéuticas como vitamina C, estrógenos y equinácea, por ejemplo. También pueden estar presentes agentes humectantes y lubricantes tales como lauril sulfato de sodio, así como agentes colorantes, agentes saborizantes, lubricantes, excipientes, agentes de formación de comprimidos, estabilizadores, antioxidantes y conservantes. En las composiciones farmacéuticas de la presente memoria también se pueden utilizar agentes solubilizantes, que incluyen, por ejemplo, cremaforos y betaciclodextrinas.

20 Las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos activos de la materia objeto divulgada actualmente (o profármacos de la misma) se pueden fabricar mediante procedimientos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, aprisionamiento o liofilización. Las composiciones se pueden formular de manera convencional usando uno o más portadores, diluyentes, excipientes o auxiliares fisiológicamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente.

25 Las composiciones farmacéuticas de la materia objeto divulgada aquí pueden adoptar una forma adecuada para prácticamente cualquier modo de administración, incluyendo, por ejemplo, tópico, ocular, oral, bucal, sistémico, nasal, inyectable, transdérmico, rectal, vaginal y similar, o una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación.

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

30 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.

35 Las preparaciones inyectables útiles incluyen suspensiones, soluciones o emulsiones estériles del compuesto o compuestos activos en vehículos acuosos u oleosos. Las composiciones también pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosis unitaria (por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis) y pueden contener conservantes añadidos.

40 Alternativamente, 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, el compuesto o compuestos activos se pueden secar mediante cualquier técnica conocida en la técnica, tal como liofilización, y reconstituidos antes de su uso.

Para la administración transmucosa, se utilizan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera a permear. Dichos penetrantes son conocidos en la técnica.

45 Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, pastillas, comprimidos o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglomerantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metilcelulosa); agentes de relleno (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílica); desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de almidón de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio). Los comprimidos pueden recubrirse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica con, por ejemplo, azúcares o recubrimientos entéricos.

55 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 reconstituir con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Estas preparaciones líquidas se pueden preparar 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 goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales

fraccionados); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales tampón, conservantes, saborizantes, agentes colorantes y edulcorantes, según sea apropiado.

5 Las preparaciones para administración oral se pueden formular de manera adecuada para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo o profármaco, como es bien conocido.

Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional.

10 Para las vías de administración rectal y vaginal, el compuesto o compuestos activos pueden formularse como soluciones (para enemas de retención), supositorios o ungüentos que contienen bases de suppositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

15 Para administración nasal o administración por inhalación o insuflación, el compuesto o compuestos activos o profármaco o profármacos se pueden administrar convenientemente en forma de un aspersor en forma de aerosol a partir 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. Se pueden formular cápsulas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador (por ejemplo, cápsulas y cartuchos compuestos de gelatina) que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

20 Un ejemplo específico de una formulación de suspensión acuosa adecuada para la administración nasal usando dispositivos de aspersión 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 de sodio o celulosa microcristalina (1-15 mg/ml); feniletanol (1-4 mg/ml); y dextrosa (20-50 mg/ml). El pH de la suspensión final se puede ajustar para que oscile entre aproximadamente pH 5 y pH 7, siendo típico un pH de aproximadamente pH 5,5.

25 Para una administración prolongada, el compuesto o compuestos activos o profármaco o profármacos se pueden formular como una preparación de depósito para la administración mediante implantación o inyección intramuscular. El ingrediente activo se puede formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble. Alternativamente, pueden usarse sistemas de administración transdérmica fabricados 30 como un disco adhesivo o parche que libera lentamente el compuesto o compuestos activos para la absorción percutánea. Con este fin, pueden usarse potenciadores de permeación para facilitar la penetración transdérmica del compuesto o compuestos activos. Los parches transdérmicos adecuados se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos No. 5,407,713; patente de Estados Unidos No. 5,352,456; patente de Estados Unidos No. 5,332,213; patente de Estados Unidos No. 5,336,168; patente de Estados Unidos No. 5,290,561; patente de Estados Unidos No. 5,254,346; patente de Estados Unidos No. 5,164,189; patente de Estados Unidos No. 5,163,899; patente de Estados Unidos No. 5,088,977; patente de Estados Unidos No. 5,087,240; patente de Estados Unidos No. 5,008,110; y patente de Estados Unidos No. 4,921,475, cada una de las cuales se incorpora en la presente memoria como referencia en su totalidad.

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

45 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 el compuesto o compuestos activos. El paquete puede comprender, por ejemplo, un papel de metal o plástico, como un blister. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones de administración.

50 El compuesto o compuestos activos o profármaco o profármacos de la materia objeto actualmente divulgada, o composiciones del mismo, se utilizarán generalmente en una cantidad eficaz para lograr el resultado deseado, por ejemplo, en una cantidad eficaz para tratar o prevenir la enfermedad particular que se está tratando. El compuesto o compuestos se pueden administrar 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 erradicación o mejora de uno o más de los síntomas asociados con el trastorno subyacente de manera que el paciente reporta 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 reporta una disminución en la gravedad 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 severidad de episodios asmáticos. El beneficio terapéutico también incluye detener o ralentizar la progresión de la enfermedad, independientemente de si se logra una mejoría.

Para la administración profiláctica, el compuesto se puede administrar a un paciente con riesgo de desarrollar una de las enfermedades descritas anteriormente. Un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad puede ser un

5 paciente que tenga características que lo coloquen en un grupo designado de pacientes en riesgo, según lo definido por un grupo o profesional médico apropiado. Un paciente en riesgo también puede ser un paciente que se encuentra común o rutinariamente en un entorno donde podría producirse el desarrollo de la enfermedad subyacente que puede tratarse mediante la administración de un inhibidor de metaloenzimas de la invención. En otras palabras, el paciente en riesgo es aquel que está expuesto común o rutinariamente a la enfermedad o las 10 condiciones que causan la enfermedad o que puede estar expuesto de forma aguda durante un tiempo limitado. Alternativamente, se puede aplicar la administración profiláctica 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 15 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 la edad y peso del paciente, la biodisponibilidad del compuesto activo particular y similares. La determinación de una dosificación eficaz está dentro de las capacidades de aquellas personas experimentadas en la técnica.

Las dosificaciones eficaces se pueden estimar inicialmente a partir de ensayos *in vitro*. Por ejemplo, se puede 20 formular una dosificación inicial para su uso en animales para lograr una concentración de compuesto activo circulante en sangre o suero que sea igual o superior a una IC₅₀ del compuesto en particular, medida en un ensayo *in vitro*, como la MIC o MFC fúngica *in vitro* y otros ensayos *in vitro* descritos en la sección de ejemplos. Calcular las 25 dosis para lograr tales concentraciones circulantes en sangre o suero teniendo en cuenta la biodisponibilidad del compuesto particular está dentro de las capacidades de las personas experimentadas en la técnica. Para obtener orientación, véase Fingl & Woodbury, "General Principles," In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics, Chapter 1, pp. 1-46, última edición, Paganon Press, y las referencias citadas en el mismo, que se incorporan en la presente memoria por referencia.

Las dosificaciones iniciales también se pueden estimar a partir de datos *in vivo*, tales como modelos animales. Los 30 modelos animales útiles para probar la eficacia de 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 35 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 diversos factores discutidos anteriormente. La cantidad y el intervalo de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles plasmáticos del compuesto o compuestos que sean suficientes para mantener el efecto terapéutico o profiláctico. En 40 casos de administración local o captación selectiva, como la administración tópica local, la concentración local efectiva del compuesto o compuestos activos no puede relacionarse con la concentración plasmática. Las personas experimentadas en la técnica podrán optimizar las dosificaciones locales efectivas sin experimentación indebida.

El compuesto o compuestos se pueden administrar una vez al día, unas pocas o varias veces al día, o incluso varias 45 veces al día, dependiendo, entre otras cosas, de la indicación que se esté tratando y del criterio del médico que prescribe.

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

50 La enumeración de una lista de grupos químicos en cualquier definición de una variable en la presente memoria incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo individual o combinación de grupos enumerados. La enumeración de una realización para una variable en la presente memoria incluye esa realización como una realización única o en combinación con cualquier otra realización o porciones de la misma. La enumeración de una realización en la presente memoria incluye esa realización como una realización única o en combinación con cualquier otra realización o porciones de la misma.

Otro objeto de la presente divulgación es el uso de un compuesto como se describe en la presente memoria (por ejemplo, de cualquier fórmula de la presente memoria) en la fabricación de un medicamento para su uso en el 55 tratamiento de un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzimas. Otro objeto de la presente divulgación es el uso de un compuesto como se describe en la presente memoria (por ejemplo, de cualquier fórmula de la presente memoria) para su uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzimas. Otro objeto de la presente divulgación es el uso de un compuesto como se describe en la presente memoria (por ejemplo, de cualquier fórmula de la presente memoria) en la fabricación de una composición agrícola para su uso en el

tratamiento o prevención de un trastorno o enfermedad mediado por metaloenzimas en entornos agrícolas o agrarios.

Aplicaciones agrícolas

5 Los compuestos y composiciones de la presente memoria se pueden usar en procedimientos para modular la actividad de metaloenzimas en un microorganismo en una planta que comprenden poner en contacto un compuesto (o composición) de la presente memoria con la planta (por ejemplo, semilla, plántula, pasto, maleza, grano). Los compuestos y composiciones de la presente memoria pueden usarse para tratar una planta, campo u otra área agrícola (por ejemplo, como herbicidas, pesticidas, reguladores del crecimiento, etc.) administrando el compuesto o composición (por ejemplo, poniendo en contacto, aplicando, aplicando por aspersión, atomizando, espolvoreando, etc.) a la planta, campo u otra área agrícola en cuestión. La administración puede ser pre o postafloramiento. La administración puede ser como tratamiento o como régimen preventivo.

10

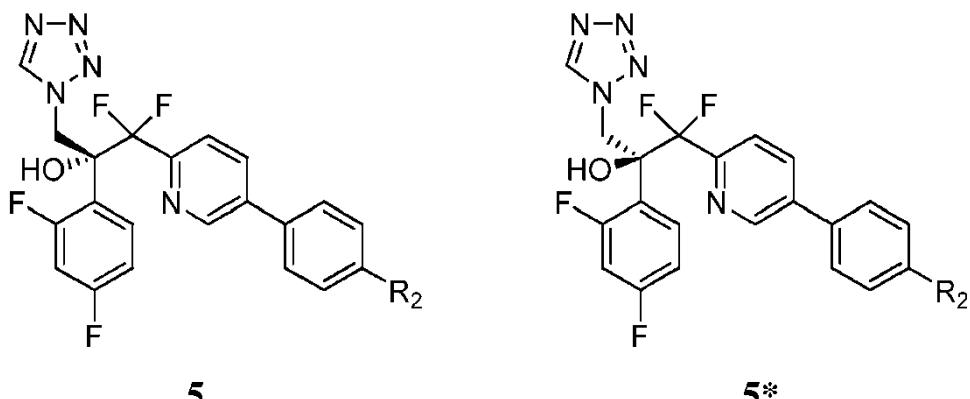
Ejemplos

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

15 Procedimientos experimentales generales

Las definiciones de variables en las estructuras en los esquemas de la presente memoria son proporcionales a las de las posiciones correspondientes en las fórmulas descritas en la presente memoria.

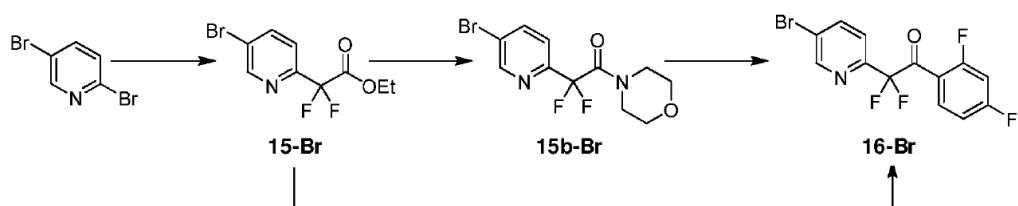
Síntesis de 5 o 5*



20 en el que cada R₂ es independientemente OCF₃ u OCH₂CF₃.

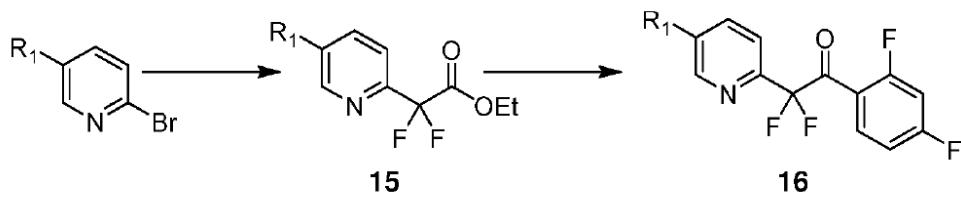
Se divulga un procedimiento para preparar el compuesto enantiopuro **5** o **5***. Las síntesis de **5** o **5*** se pueden lograr usando las síntesis de ejemplo que se muestran a continuación (Esquemas 1-4). La preparación de la cetona precursora **16-Br** se realiza comenzando con la reacción de 2,5-dibromopiridina con 2-bromo-difluoroacetato de etilo para producir el éster **15-Br**. Este éster se puede hacer reaccionar con morfolina para proporcionar la amida de morfolina **15b-Br**, seguido de arilación para proporcionar la cetona **16-Br**. Alternativamente, la cetona **16-Br** puede obtenerse directamente del éster **15-Br**, como se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1. Síntesis de cetona 16-Br



30 La cetona **16** se puede preparar de una manera análoga a la descrita en el Esquema 1 a partir de las 2-bromopiridinas sustituidas correspondientes, que se pueden preparar de acuerdo con transformaciones sintéticas conocidas en la técnica y contenidas en las referencias citadas en la presente memoria (Esquema 2).

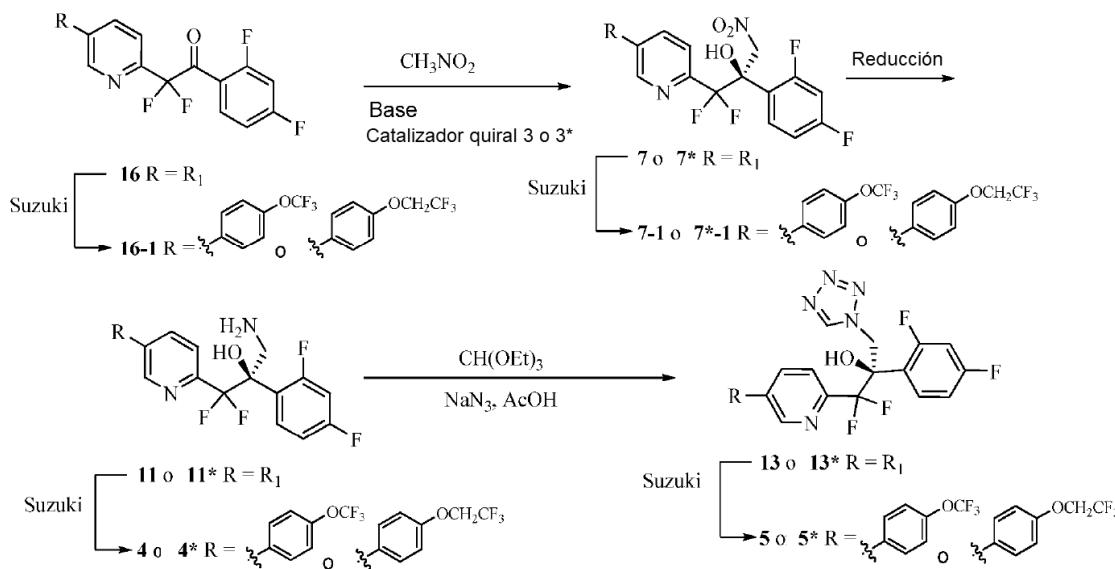
Esquema 2. Síntesis de cetona 16



R₁=halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO₂)-alquilo, -O(SO₂)-alquilo sustituido, -O(SO₂)-arilo, o -O(SO₂)-arilo sustituido.

- 5 Se puede usar la cetona 16 para preparar 13 (o 13*, el enantiómero de 13, o mezclas de los mismos) o 5 (o 5*, el enantiómero de 5, o mezclas de los mismos) mediante el siguiente procedimiento de tres etapas (Esquema 3). En presencia de un catalizador/reactivo quiral (por ejemplo, compuestos de Fórmula 3 o 3*), se agrega nitrometano tratado con una base a 16 o 16-1 para proporcionar 7 (o 7*, el enantiómero de 7, o mezclas de los mismos) o 7-1 (o 7*-1, el enantiómero de 7-1, o mezclas de los mismos), respectivamente. La reducción de 7 (o 7*, el enantiómero de 7, o mezclas de los mismos) o 7-1 (o 7*-1, el enantiómero de 7-1, o mezclas de los mismos) (por ejemplo, hidrogenación) produce 11 (u 11*, el enantiómero de 11, o mezclas de los mismos) o 4 (o 4*, el enantiómero de 4, o mezclas de los mismos). La anulación de 11 (u 11*, el enantiómero de 11, o mezclas de los mismos) o 4 (o 4*, el enantiómero de 4, o mezclas de los mismos) por tratamiento con azida sódica/trietilortoformato proporciona tetrazolas 13 (o 13*, el enantiómero de 13, o mezclas de los mismos) o 5 (o 5*, el enantiómero de 5, o mezclas de los mismos). El acoplamiento de Suzuki de 13 o 13* (por ejemplo, 13 o 13*, en el que R = Br; también denominado 13-Br o 13*-Br) con ácido 4-trifluorometoxifenil-borónico o ácido 4-trifluoroetoxifenil-borónico produce 5 (o 5*, el enantiómero de 5, o mezclas de los mismos).

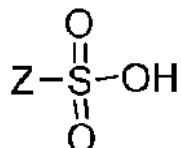
Esquema 3. Reacción de Henry asimétrica



- 20 R₁=halo, -O(C=O)-alquilo, -O(C=O)-alquilo sustituido, -O(C=O)-arilo, -O(C=O)-arilo sustituido, -O(C=O)-O-alquilo, -O(C=O)-O-alquilo sustituido, -O(C=O)-O-arilo, -O(C=O)-O-arilo sustituido, -O(SO₂)-alquilo, -O(SO₂)-alquilo sustituido, -O(SO₂)-arilo, o -O(SO₂)-arilo sustituido.

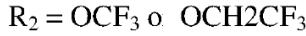
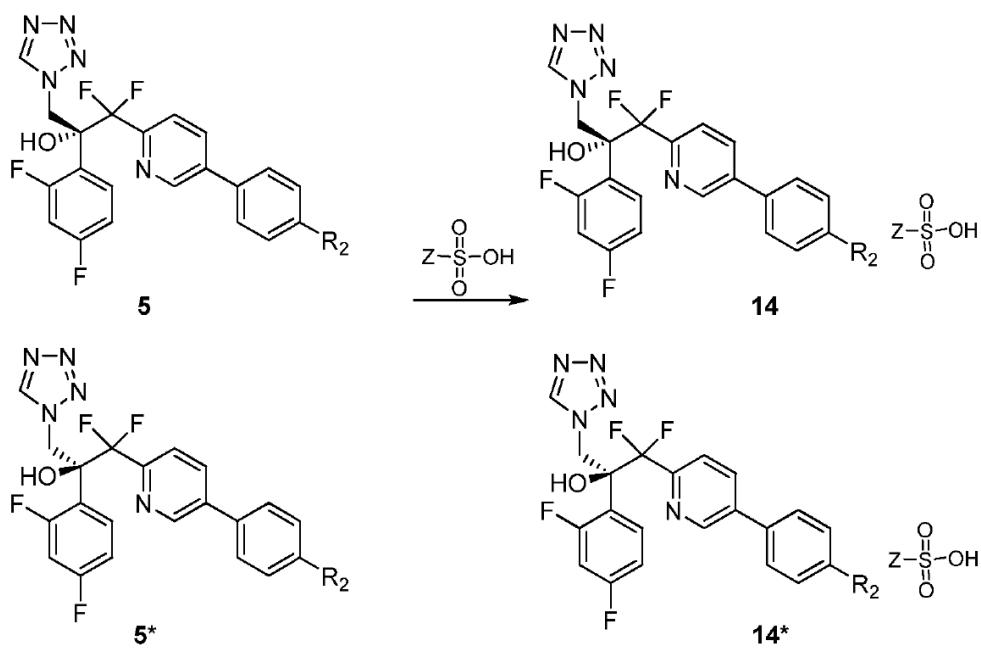
- 25 El compuesto 5 (o 5*, el enantiómero de 5, o mezclas de los mismos) preparado por cualquiera de los procedimientos presentados en la presente memoria se puede convertir en una sal sulfónica de fórmula 14 (o 14*, el enantiómero de 14, o mezclas de los mismos), como que se muestra en el Esquema 4. Esto se puede lograr

mediante a) combinar el compuesto **5** (o **5***, el enantiómero de **5**, o mezclas de los mismos), un disolvente de cristalización o una mezcla de disolventes de cristalización (por ejemplo, EtOAc, iPrOAc, EtOH, MeOH o acetonitrilo, o combinaciones de los mismos), y un ácido sulfónico



- 5 (por ejemplo, $Z = \text{Ph}$, p-tolilo, Me o Et), b) diluir la mezcla con un codisolvente de cristalización apropiado o una mezcla de codisolvente de cristalización (por ejemplo, pentano, metil t-butiléter, hexano, heptano o tolueno, o combinaciones de los mismos) y c) filtrar la mezcla para obtener una sal de ácido sulfónico de fórmula **14** (o **14***, el enantiómero de **14**).

Esquema 4. Síntesis de una sal de ácido sulfónico de compuesto **5 o **5*****



- 10 A continuación se describe el procedimiento de HPLC utilizado para evaluar la pureza de HPLC de los ejemplos e intermedios presentados a continuación:

Columna: Waters XBridge Shield RP18, 4,6 x 150 mm, 3,5 μm

Fase móvil: A = 0,05 % TFA/H₂O, B = 0,05 % TFA/ACN

Inyector automuestreador: 1:1 ACN/H₂O

- 15 Diluyente: 1:1 ACN/H₂O

Caudal: 1,0 ml/min

Temperatura: 45 °C

Detector: UV 275 nm

- 20 Parámetros de la bomba:

Etapa	Tiempo del segmento	A	B	Curva
0	0,5	80,0	20,0	0
1	15,0	60,0	40,0	1
2	10,0	15,0	85,0	1
3	5,0	0,0	100,0	1
4	2,0	0,0	100,0	0
5	8,0	80,0	20,0	0

Desarrollo del procedimiento: selección de catalizadores

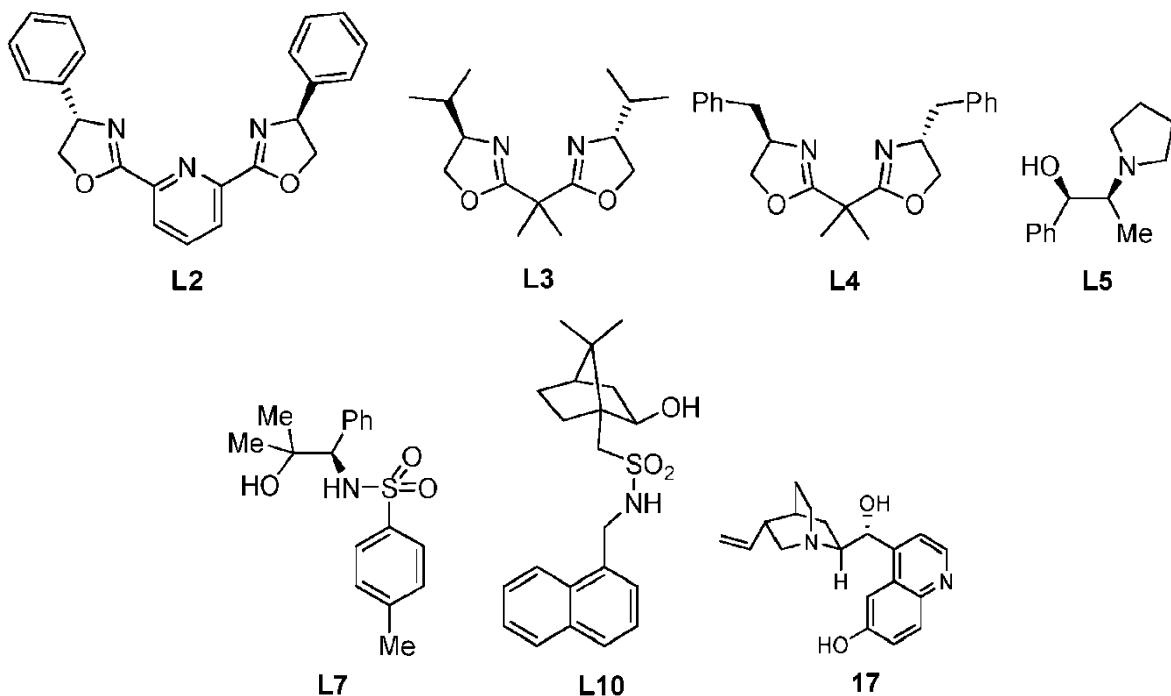
La siguiente tabla (Tabla 1) captura las condiciones experimentales, el % de conversión y la proporción enantiomérica de la reacción asimétrica de Henry para la conversión de **16-Br** en 1-Br y **1*-Br** usando diversos sistemas de catalizadores quirales.

5

Tabla 1.

Entrada	ligando	Cu(II)	CH ₃ NO ₂	base	disolvente	Temp/tiempo	% Conv.	e.r. I-Br:I ⁺ -Br
1	—	—	5 eq	K ₂ CO ₃ (1.0 eq)	—	RT, 2h	92%	50:50
2	—	—	10 eq	Et ₃ N (0,09 eq)	EtOH	RT, 45 h	—	50:50
3	17 (0,05 eq)	—	10 eq	—	THF	RT, 23,5 h	>95%	90:10
4	L2 (0,1 eq)	Cu(OTf) ₂ (0,1 eq)	10 eq	Et ₃ N (0,09 eq)	EtOH	RT, 70 h	11,8%	52:48
5	L3 (0,1 eq)	Cu(OTf) ₂ (0,1 eq)	10 eq	Et ₃ N (0,09 eq)	EtOH	RT, 70 h	< 1%	50:50
6	L4 (0,1 eq)	Cu(OTf) ₂ (0,1 eq)	10 eq	Et ₃ N (0,09 eq)	EtOH	RT, 16 h	24%	52:48
7	L5 (0,1 eq)	Cu(OTf) ₂ (0,1 eq)	10 eq	Et ₃ N (0,09 eq)	EtOH	RT, 70 h	11,6%	50:50
8	L7 (0,1 eq)	Cu(OTf) ₂ (0,1 eq)	10 eq	Et ₃ N (0,09 eq)	EtOH	RT, 16 h	No conv.	—
9	L10 (0,1 eq)	Cu(OTf) ₂ (0,1 eq)	10 eq	Et ₃ N (0,09 eq)	EtOH	RT, 16 h	No conv.	—
10	—	—	10 eq	Et ₃ N (0,09 eq)	THF	RT, 18 h	10,2%	50:50
11	—	Cu(OTf) ₂ (0,1 eq)	10 eq	Et ₃ N (0,09 eq)	THF	RT, 18 h	No conv.	50:50

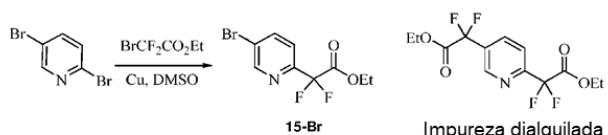
Entrada	ligando	Cu(II)	CH ₃ NO ₂	base	disolvente	Temp/tiempo	% Conv.	e.r. I-Br:I ⁺ -Br
12	L2 (0,1 eq)	Cu(OTf) ₂ (0,1 eq)	10 eq	Et ₃ N (0,09 eq)	THF	RT, 24h	4,7%	51:49
13	L3 (0,1 eq)	Cu(OTf) ₂ (0,1 eq)	10 eq	Et ₃ N (0,09 eq)	THF	RT, 24h	3,4%	50:50
14	L4 (0,1 eq)	Cu(OTf) ₂ (0,1 eq)	10 eq	Et ₃ N (0,09 eq)	THF	RT, 24h	48,7%	50:50
15	L5 (0,1 eq)	Cu(OTf) ₂ (0,1 eq)	10 eq	Et ₃ N (0,09 eq)	THF	RT, 24h	11,6%	50:50



Las reacciones de Henry asimétricas que emplean ligandos quirales **L2**, **L3**, **L4**, **L5**, **L7** y **L10** dieron como resultado de poca a ninguna conversión de reacción y sin estereoselectividad demostrada. Por el contrario, la reacción de Henry asimétrica que usa el ligando **17** quiral dio como resultado una conversión de reacción completa y una alta enantioselectividad (véase, Entrada 3 de la Tabla 1). Sin estar enlazado a ninguna teoría científica, se cree que la naturaleza bicíclica y la alta basicidad de los ligandos quirales de Fórmula 3 o 3* (por ejemplo, ligando **17** quiral) pueden explicar el aumento de conversión de reacción y enantioselectividad en comparación con la naturaleza monocíclica y menos básica de los ligandos quirales **L2**, **L3**, **L4**, **L5**, **L7** y **L10**.

10 Ejemplo 1

Preparación de 2-(5-bromopiridin-2-il)-2,2-difluoroacetato de etilo (15-Br)



En un matraz limpio de fondo redondo de múltiples cuellos, se suspendió polvo de cobre (274,7 g, 2,05 eq) en dimetilsulfóxido (3,5 l, 7 vol.) a 20-35 °C. Se añadió lentamente bromodifluoroacetato de etilo (449 g, 1,05 eq) a la mezcla de reacción a 20-25 °C y se agitó durante 1-2 horas. Se añadió 2,5-dibromopiridina (500 g, 1 eq) a la mezcla de reacción y se aumentó la temperatura a 35-40 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 18-24 horas y el progreso de la reacción se monitorizó mediante GC.

Una vez completada la reacción, se añadió acetato de etilo (7 l, 14 vol.) a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante 60-90 min a 20-35 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celita (100 g; 0,2 veces p/p de Celita y 1 l; 2 vol de acetato de etilo). El reactor se lavó con acetato de etilo (6 l, 12 vol.) y los lavados se filtraron a través de un lecho de Celita. El lecho de Celita se lavó finalmente con acetato de etilo (1 l, 2 vol.) y se combinaron todos los líquidos madre filtrados. La solución combinada de acetato de etilo se enfrió a 8-10 °C, se lavó con la solución tampón (5 l, 10 vol.) por debajo de 15 °C (Nota: la adición de la solución tampón fue de naturaleza exotérmica. Se requirió la adición controlada de tampón para mantener la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 15 °C). La capa de acetato de etilo se lavó de nuevo con la solución tampón hasta que (7,5 l; 3 x 5 vol.) la capa acuosa permaneció incolora. La capa orgánica se lavó con una solución 1:1 de cloruro de sodio acuoso al 10 % p/p y la solución tampón (2,5 l; 5 vol.). A continuación, la capa orgánica se transfirió a un reactor seco y el acetato de etilo se destiló bajo presión reducida para obtener **15-Br** crudo.

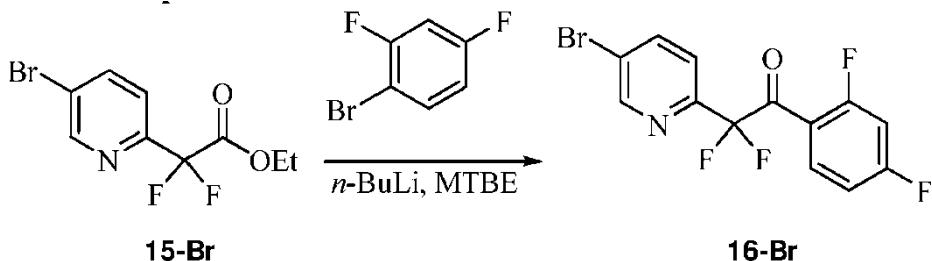
El **15-Br** crudo se purificó mediante destilación fraccionada a alto vacío y las fracciones destiladas que tenían una pureza del **15-Br** superior al 93 % (con el dialquilado no más del 2 % y el material inicial menos del 0,5 %) se combinaron para producir **15-Br**.

5 Rendimiento después de la destilación: 47,7 % con > 93 % de pureza por GC (líquido amarillo pálido). Se obtuvo otro rendimiento del 10 % por redestilación de fracciones impuras, lo que dio como resultado un rendimiento total de ~ 55-60 %.

RMN ¹H: valores δ con respecto a TMS (DMSO-d₆; 400 MHz): 8,85 (1H, d, 1,6 Hz), 8,34 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 6,8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 6,8 Hz), 4,33 (2H, q, J = 6,0 Hz), 1,22 (3H, t, J = 6,0 Hz). **RMN ¹³C:** 162,22 (t, -C=O), 150,40 (Ar-C-), 149,35 (t, Ar-C), 140,52 (Ar-C), 123,01 (Ar-C), 122,07 (Ar-C), 111,80 (t, -CF₂), 63,23 (-OCH₂-), 13,45 (-CH₂CH₃).

10 Ejemplo 2

Preparación de 2-(5-bromopiridin-2-il)-1-(2,4-difluorofenil)-2,2-difluoroetanona (16-Br) A. Procedimiento de una etapa



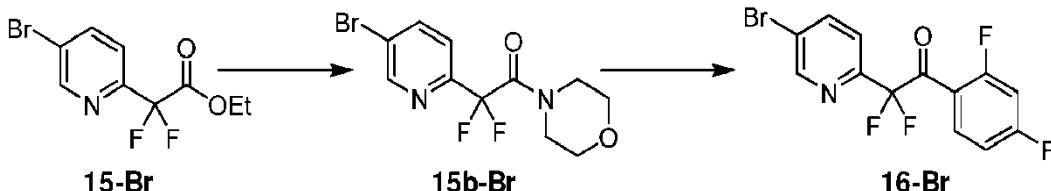
Se disolvió 1-bromo-2,4-difluorobenceno (268,7 g; 1,3 eq) en metil tert butil éter (MTBE, 3,78 l, 12,6 vol.) a 20-35 °C y la mezcla de reacción se enfrió a -70 a -65 °C utilizando un baño de acetona/hielo seco. Luego se añadió n-butil litio (689 ml, 1,3 eq; 2,5 M) a la mezcla de reacción manteniendo la temperatura de reacción por debajo de -65 °C (Nota: se necesitaba la adición controlada de n-butil litio a la mezcla de reacción para mantener la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de -65 °C). Después de mantener la mezcla de reacción a esta temperatura durante 30-45 minutos, se añadió **15-Br** (300 g, 1 eq) disuelto en MTBE (900 ml, 3 vol.) a la mezcla de reacción por debajo de -65 °C. Se continuó agitando la mezcla de reacción a esta temperatura durante 60-90 minutos y se monitorizó el progreso de la reacción mediante GC.

La reacción se interrumpió mediante la adición lenta de una solución de cloruro de amonio al 20 % p/p (750 ml, 2,5 vol.) por debajo de -65 °C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente a 20-35 °C y se añadió una cantidad adicional de una solución de cloruro de amonio al 20 % p/p (750 ml, 2,5 vol.). La capa acuosa se separó, la capa orgánica se lavó con una solución de bicarbonato de sodio al 10 % p/p (600 mL, 2 vol.) seguido de un lavado con cloruro de sodio al 5 % (600 mL, 2 vol.). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio (60 g; 0,2 veces p/p), se filtró y el sulfato de sodio se lavó con MTBE (300 ml, 1 vol.). La capa orgánica junto con los lavados se destiló por debajo de 45 °C bajo presión reducida hasta que no se recolectó más disolvente en el receptor. La temperatura de destilación se aumentó a 55-60 °C, se mantuvo bajo vacío durante 3-4 horas y se enfrió a 20-35 °C para producir 275 g (73,6 % de rendimiento, 72,71 % de pureza por HPLC) de **16-Br** como un líquido amarillo pálido.

30 RMN 1H: valores δ con respecto a TMS (DMSO-d₆; 400 MHz): 8,63 (1H, d, 1,6 Hz, Ar-H), 8,07-8,01 (2H, m, 2 x Ar-H), 7,72 (1H, d, J = 6,8 Hz, Ar-H), 7,07-6,82 (1H, m, Ar-H), 6,81-6,80 (1H, m, Ar-H).

RMN ¹³C: 185,60 (t, -C=O), 166,42 (dd, Ar-C), 162,24 (dd, Ar-C), 150,80 (Ar-C), 150,35 (Ar-C), 140,02 (Ar-C), 133,82 (Ar-C), 123,06 (Ar-C), 1122,33 (Ar-C), 118,44 (Ar-C), 114,07 (-CF₂), 122,07 (Ar-C), 105,09 (Ar-C).

B. Procedimiento de dos etapas a través de **15b-Br**



40 Se disolvió **15-Br** (147,0 g) en n-heptano (1,21 l) y se transfirió a un reactor de 5 l equipado con agitador superior, termopar, condensador y embudo de adición. Se añadió morfolina (202 ml). La solución se calentó a 60 °C y se agitó durante la noche. La reacción se completó mediante análisis por HPLC (**15-Br** al 0,2 %; **15b-Br** al 94,7 %). La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron 1,21 l de MTBE. La solución se enfrió a ~ 4 °C y se inactivó mediante la adición lenta de ácido cítrico al 30 % (563 ml) para mantener la temperatura interna <15 °C. Después de agitar durante una hora, las capas se dejaron sedimentar y se separaron (pH acuoso = 5). La capa orgánica se lavó con ácido cítrico al 30 % (322 ml) y NaHCO₃ al 9 % (322 ml, pH acuoso 7+ después de la

separación). La capa orgánica se concentró en el evaporador rotatorio a 454 g (algo de precipitación comenzó inmediatamente y aumentó durante la concentración). Después de agitar a temperatura ambiente, la suspensión se filtró y la torta de producto se lavó con n-heptano (200 ml). El sólido se secó en un horno de vacío a temperatura ambiente para proporcionar 129,2 g (77 %) de polvo denso. La pureza fue del 96,5 % por análisis de HPLC.

- 5 A un matraz de 1 l equipado con agitación superior, termopar, condensador y embudo de adición se le añadió virutas de magnesio (14,65 g), THF (580 ml) y 1-bromo-2,4-difluorobenceno (30,2 g, 0,39 equiv.). La mezcla se agitó hasta que se inició la reacción y el autocalentamiento llevó la temperatura de reacción a 44 ° C. La temperatura se controló con un baño de enfriamiento a medida que se añadió el 1-bromo-2,4-difluorobenceno restante (86,1 g, 1,11 equiv.) durante aproximadamente 30 minutos a una temperatura interna de 35-40 ° C. La reacción se agitó durante 2 horas 10 mientras se enfriaba gradualmente a temperatura ambiente. La solución de color amarillo oscuro se enfrió más a 12 °C.

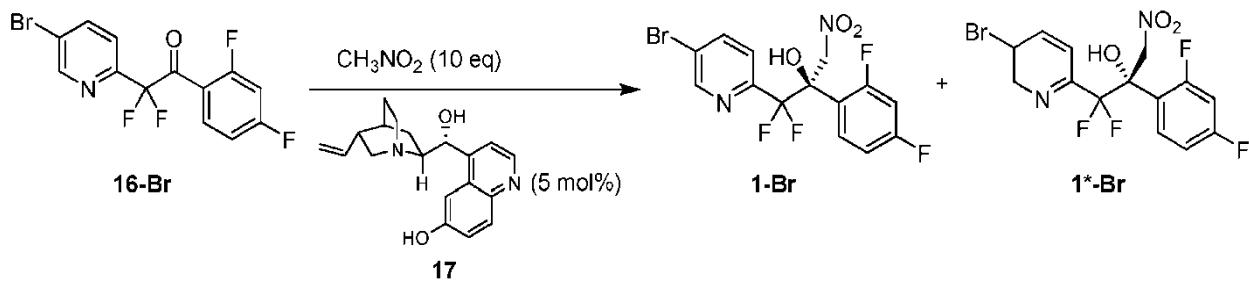
Durante la formación de Grignard, se cargó un matraz con camisa de 2 l equipado con agitación superior, termopar y embudo de adición con amida de morfolina **15b-Br** (129,0 g) y THF (645 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que el sólido se disolvió y luego la solución se enfrió a -8,7 ° C. La solución de Grignard se añadió 15 mediante un embudo de adición durante aproximadamente 30 minutos a una temperatura de -5 a 0 °C. La reacción se agitó a 0 ° C durante 1 hora y se llevó al punto final mediante análisis de HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a -5 ° C y se inactivó mediante la adición lenta de HCl 2 N durante 1 hora a ≤10 ° C. La mezcla se agitó durante 0,5 horas, luego se dejó sedimentar las capas y se separaron. La capa acuosa se extrajo con MTBE (280 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ al 9 % (263 g) y NaCl al 20 % (258 ml). La capa orgánica se concentró en el evaporador rotatorio con enjuagues de THF para transferir toda la solución al matraz de destilación. 20 Se añadieron más THF (100 ml) y tolueno (3 x 100 ml) y se destiló para eliminar el agua residual del producto. Después de secar bajo vacío, el residuo era 159,8 g de un sólido ceroso de color marrón oscuro (> teoría). La pureza fue aproximadamente del 93 % por análisis de HPLC.

Formación de Grignard/Reacción de acoplamiento 2:

- 25 Se cargaron magnesio (0,022 kg, 0,903 mol), 1-bromo-2,4-difluorobenceno (0,027 kg, 0,14 mol) y tetrahidrofurano (THF) (1,4 l) en un reactor de 2 l equipado con una entrada/salida de nitrógeno, embudo de goteo de 0,25 l, sonda de temperatura y condensador de reflujo. Después de agitar durante ca. 40 minutos a 22 ° C, se inició la reacción y se dejó que alcanzara los 35 ° C. Se aplicó enfriamiento y se añadió más 1-bromo-2,4-difluorobenceno (0,153 kg, 0,79 mol) a 35-40 ° C durante 0,5 horas. Una vez completada la adición, la reacción se agitó a 35-40 ° C durante 1 hora más antes de enfriar la solución del reactivo de Grignard a 20-25 ° C durante 1 hora. Durante el período de enfriamiento de 1 hora, se cargaron **15b-Br** (0,2 kg, 0,62 mol) y THF (0,8 l) en un reactor de 5 l equipado con una entrada/salida de nitrógeno, un embudo de goteo de 0,5 l, una sonda de temperatura y un condensador de reflujo y se agitó a 15-20 ° C para dar una solución antes de enfriar de -5 a 0 ° C.
- 35 Se añadió el reactivo de Grignard a la solución de amida de morfolina en THF a una temperatura de -3 a 2 ° C durante 50 minutos y la solución se agitó a aproximadamente 0 ° C durante 1 hora. Se envió una muestra de la mezcla de reacción para análisis GC. Una muestra de 1 ml se inactivó en una solución de ácido clorhídrico 2 M (5 ml) y se extrajo con MTBE (2 ml). La capa orgánica se sometió a análisis, lo que indicó que quedaba un 0,76 % de amida de morfolina.
- 40 La reacción se inactivó mediante la adición de una solución de ácido clorhídrico 2 M (1 l) durante 0,75 horas a menos de 10 ° C y se agitó durante 0,5 horas más. Se detuvo la agitación y se dejó que se separaran las fases. La capa acuosa inferior se eliminó y se extrajo con tert-butilmetiléter (MTBE) (0,4 l). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio (0,4 l) y una solución saturada de cloruro de sodio (0,4 l). El disolvente se evaporó bajo vacío a menos de 50 ° C y se codestiló con porciones de tolueno (0,2 l) hasta que el contenido de agua por análisis de Karl Fischer (KF) fue inferior al 0,1 %.
- 45 Se añadieron tolueno (0,37 l) y n-heptano (0,37 l) al residuo junto con SilicaFlash P60 (40-63 micrómetros) (0,11 kg) y la reacción se agitó a 20-25 ° C durante 1 hora. La reacción se filtró y se lavó con tolueno/n-heptano (1:1) (2 l). El disolvente se evaporó a <50 ° C y el disolvente se cambió por THF para dar una solución de aproximadamente 36 % en peso de **16-Br**. El análisis gravimétrico de una muestra de la solución de tolueno/n-heptano antes de la evaporación indicó un rendimiento másico de 0,21 kg (98,5 %). El ensayo de GC de este material fue del 95,34 %, 50 para dar un rendimiento contenido del 93,9 %. El análisis de GC (AUC) de una muestra evaporada fue del 94,5 % y el de HPLC (AUC) fue del 97,1 %.

Ejemplo 3

Preparación de 1-(5-bromopiridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-nitropropan-2-ol (1-Br o 1*-Br)



Se cargó un matraz de reacción con **16-Br** (1,3 g, 3,7 mmol, 1,0 eq) y THF (3,3 ml) produciendo una solución amarilla. Se añadió el organocatalizador **17** (59 mg, 0,19 mmol, 0,05 eq), preparado de acuerdo con J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 169-172, a la mezcla y el contenido se enfrió a 5 °C. Posteriormente, se añadió nitrometano (2,0 ml,

5 *CCS: 2012, 104, 105-172, a la mezcla y el contenido se calmó a 5 °C. Posteriormente, se añadió nitrometano (2,0 ml, 2,27 g, 37 mmol 10 eq) y la mezcla se agitó a 5 °C durante 23,5 horas. En este punto, se tomó una muestra de HPLC para determinar la conversión (> 95 % de conversión) y la proporción enantiomérica (ca. 90:10 **1-Br:1*-Br**). Para la configuración, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (12 ml) y se añadió una solución acuosa de ácido acético (ácido acético 0,6 ml y agua 10 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (8 ml) y salmuera (8 ml). Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para obtener 1,15 g (rendimiento del 75 %) del producto crudo.*

RMN ^1H : valores δ con respecto a TMS (DMSO-d₆; 400 MHz): 8,59 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,3 Hz), 7,45 (1H, m), 7,34 (1 H, dd, J = 8,4 Hz, 2,3 Hz), 6,86-6,75 (2H, m), 5,70 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,16 (1H, d, J = 12,8 Hz).

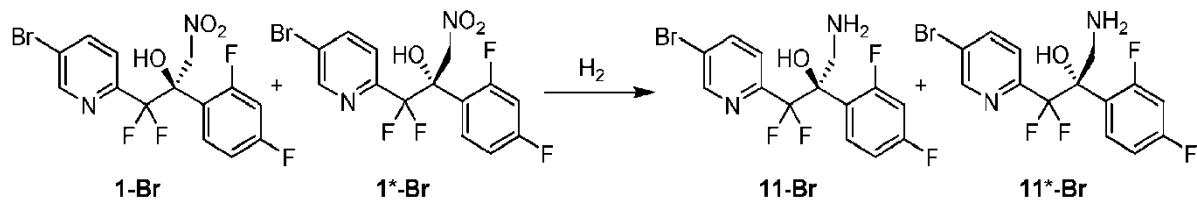
HPLC quiral: Tiempos de retención: 10,97 min (1*-Br); 14,82 min (**1-Br**)

Configuración de HPLC	
Columna HPLC	Temperatura de la columna
Temperatura de la muestra	Chiralpack AD 250 mm x 4,6 mm x 5µm 25 °C
Caudal	25 °C
Volúmen de inyección	0,8 ml/min
Longitud de onda	3 µl
Tiempo de ejecución	254
Fase móvil A	20 min
Fase móvil B	Hexano
	<i>n</i> -Propanol

15

Ejemplo 4

Preparación de 3-amino-1-(5-bromopiridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoropropan-2-ol (11-Br u 11*-Br)



20 Se cargó una cámara de una autoclave de cribado con **1-Br/1*-Br** (150 mg, 0,366 mmol), Noblyst® P80711¹ (ca. 0,40 % mol de Pt con respecto a **1-Br/1*-Br**) y MeOH (1,5 ml). La cámara se lavó varias veces con H₂ y se presurizó a 4 bar. Después de 16 horas, se analizó una muestra por HPLC. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de vidrio y el disolvente se eliminó bajo presión reducida para obtener el producto crudo.

RMN ¹H: valores δ con respecto a TMS (CDCl₃; 400 MHz): 8,59 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,2 Hz), 7,43 (1H, m), 7,24 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,80-6,67 (2H, m), 5,20 (2H, s), 3,89 (1H, d, J = 14,2 Hz), 3,47 (1H, d, J = 14,2 Hz).

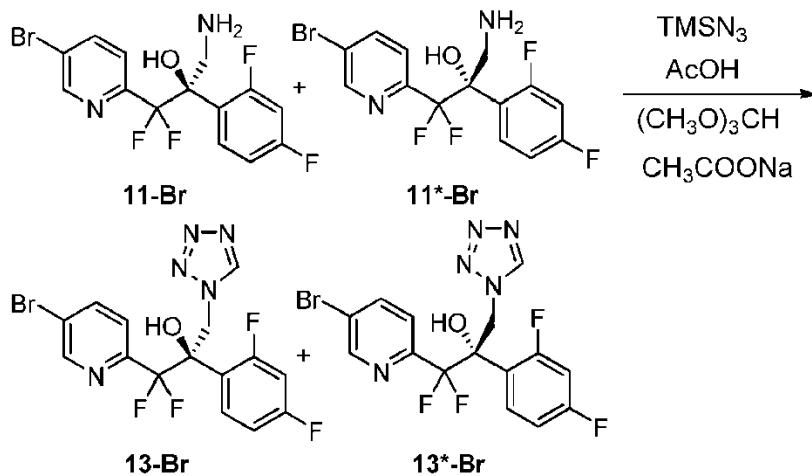
HPLC quirral: Tiempos de retención: 7,25 min (11-Br/11*-Br)

Configuración de HPLC	
Columna HPLC Temperatura de la columna	Agilent Bonus RP 75 mm x 4,6 mm 1,8 μ m 25 °C
Temperatura de la muestra	25 °C
Caudal	0.8 ml/min
Volumen de inyección	3 μ l
Longitud de onda	254
Tiempo de ejecución	18 min
Fase móvil A	agua + 0,1 % TFA
Fase móvil B	ACN + 0,1 % TFA

Enantioenriquecimiento de 11-Br/11*-Br

5 Se cargó ácido di-p-toluoil-L-tartárico (0,069 kg, 0,178 ml; 0,3 eq.) bajo nitrógeno en un reactor de 5 l equipado con una entrada/salida de nitrógeno. Se añadió una solución de **11-Br/11*-Br** en alcohol isopropílico (IPA, 1,718 kg; masa contenida 0,225 kg, 0,59 mol; 1 eq.), seguida de acetonitrilo (0,35 kg). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 20 °C y resultó una solución. La reacción se calentó a 50-55 °C (objetivo 52 °C) y se agitó a esta temperatura durante 4 horas, tiempo durante el cual resultó un precipitado. Se tomó una muestra de HPLC quirral en procedimiento, de la reacción, mediante filtración en caliente de la muestra y lavando con IPA/acetonitrilo (4:1). Esto indicó una pureza quirala de > 99 %.

10 Se dejó enfriar la reacción y se agitó a 20-25 °C durante 16 horas. Se envió una segunda muestra para análisis por HPLC quirral, que fue del 99,5 %. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con una mezcla de IPA/acetonitrilo (4:1) (0,84 l). El sólido resultante se secó bajo vacío a 50 °C para dar la sal **11-Br** hemi L-DTTA (0,113 kg) como un sólido blanco. El rendimiento en masa fue del 33,2 %, que es el 66,35 % del isómero deseado. La HPLC quirral fue del 99,6 % y la HPLC aquiral fue del 99,7 %.

Ejemplo 5**Preparación de 1-(5-bromopiridin-2-il)-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)propan-2-ol (**13-Br** o **13*-Br**)**

20 25 Se añadió **11-Br/11*-Br** (20,0 g, 1 eq.) a ácido acético (50 ml, 2,5 vol.) a 25-35 °C seguido de la adición de acetato de sodio anhídrico (4,32 g, 1 eq.) y ortoformiato de trimetilo (15,08 g, 2,7 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 15-20 minutos a esta temperatura y se añadió trimetilsilil azida (12,74 g, 2,1 eq) a la mezcla de reacción (se hizo circular agua fría a través del condensador para minimizar la pérdida de trimetilsilil azida de la mezcla de reacción por evaporación). Después, la mezcla de reacción se calentó a 70-75 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 2-3 horas. El progreso de la reacción se monitorizó mediante HPLC. Una vez que se completó la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 25-35 °C y se añadió agua (200 ml, 10 vol.). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (400 ml, 20 vol.) y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (100 ml, 5 vol.). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de carbonato de potasio al 10 % (3 x 200 ml; 3 x 10 vol.) seguido de un lavado con NaCl al 10 % (1 x 200 ml, 10 vol.). La capa orgánica se destiló bajo presión reducida por debajo de 45

°C. El crudo obtenido se sometió a azeotropía con heptanos (3 x 200 ml) para obtener 21,5 g (rendimiento del 94 %, pureza 99,26 5) del compuesto tetrazol **13-Br/13*-Br** como un sólido marrón pálido (sólido de bajo punto de fusión).

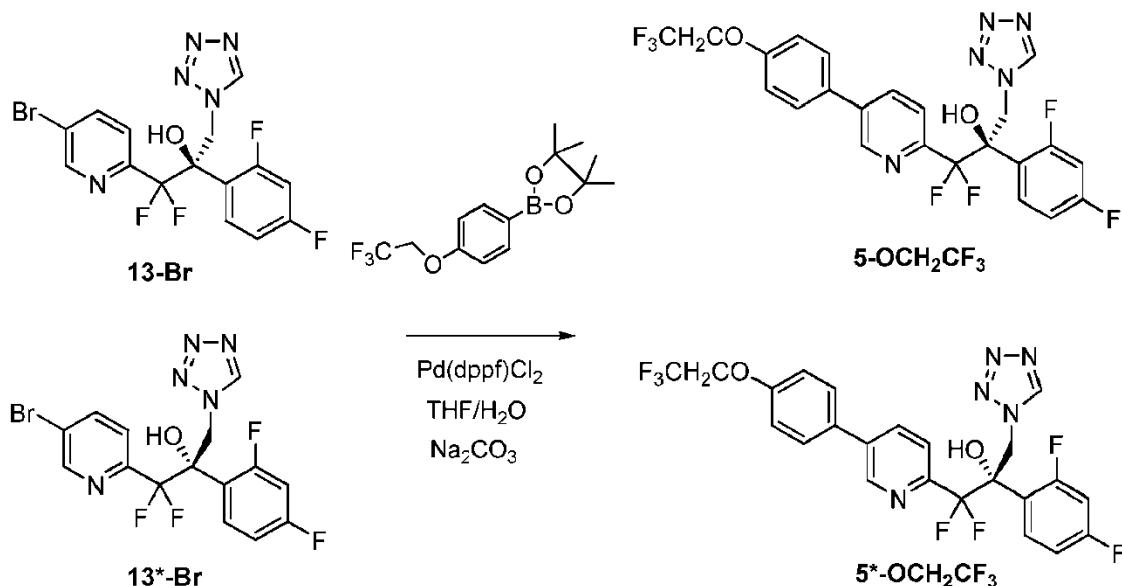
5 RMN ¹H: valores δ con respecto a TMS (DMSO-d₆; instrumento RMN 400 MHz): 9,13 (1H, Ar-H), 8,74 (1H, Ar-H), 8,22-8,20 (1H, m, Ar-H), 7,44 (1H, d, J = 7,2 Hz, Ar-H), 7,29 (1H" Ar-H), 7,23-7,17 (1H, m, Ar-H), 6,92-6,88 (1H, Ar-H), 5,61 (1H, d, J = 11,2 Hz, -OCH_AH_B-), 5,08 (1H, d, J = 5,6 Hz, -OCH_AH_B-).

10 RMN ¹³C: 163,67-161,59 (dd, Ar-C-), 160,60-158,50 (dd, Ar-C-), 149,65 (Ar-C), 144,99 (Ar-C), 139,75 (Ar-C), 131,65 (Ar-C), 124,26 (Ar-C), 122,32 (d, Ar-C), 119,16 (t, -CF₂-), 118,70 (d, Ar-C), 111,05 (d, Ar-C) 104,29 (t, Ar-C), 76,79 (t, -C-OH), 59,72 (Ar-C), 50,23 (-OCH₂N-).

Ejemplo 6

10 Preparación de 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-[5-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)piridina-2-il]propan-2-ol (**5-OCH₂CF₃** o **5*-OCH₂CF₃**)

A. Preparación de **5-OCH₂CF₃** o **5*-OCH₂CF₃** a través de **13-Br** o **13*-Br**



15 Síntesis de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano

Se añadió carbonato de potasio (59,7 g, 2,2 eq.) a una suspensión de DMF (190 ml, 3,8 vol.), 4-bromofenol (37,4 g, 1,1 eq.) y tosilato de 2,2,2-trifluoroetilo (50,0 g, 1,0 eq.) a 20-35 °C bajo una atmósfera inerte. La mezcla de reacción se calentó a 115-120 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 15-18 horas. El progreso de la reacción se monitorizó mediante GC. Despues, la mezcla de reacción se enfrió a 20-35 °C, se añadieron tolueno (200 ml, 4,0 vol.) y agua (365 ml, 7,3 vol.) a la misma temperatura, se agitó durante 10-15 minutos y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con tolueno (200 ml, 4,0 vol.). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con una solución de hidróxido de sodio 2 M (175 ml, 3,5 vol.) seguido de una solución de cloruro de sodio al 20 % (175 ml, 3,5 vol.). Despues, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrico y se filtró. La capa de tolueno se transfirió a un reactor limpio, se expurgó con gas argón durante no menos de 1 hora. Se añadieron bis(Pinacolato) diborano (47 g, 1,1 eq.), acetato de potasio (49,6 g, 3,0 eq.) y 1,4-dioxano (430 ml, 10 vol.) a 20-35 °C, y la mezcla de reacción se expurgó con gas argón durante al menos 1 hora. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (6,88 g, 0,05 eq) a la mezcla de reacción y se continuó la expuración de argón durante 10-15 minutos. La temperatura de la mezcla de reacción se aumentó a 70-75 °C, se mantuvo la temperatura bajo atmósfera de argón durante 15-35 horas y se monitorizó el progreso de la reacción mediante GC. La mezcla de reacción se enfrió a 20-35 °C, se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celita y se lavó con acetato de etilo (86 ml, 2 vol.). El filtrado se lavó con agua (430 mL, 10 vol.). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (258 ml, 6 vol.) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro de sodio al 10 % (215 ml, 5 vol.). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrico (43 g, 1 vez p/p), se filtró y se concentró bajo presión reducida por debajo de 45 °C para proporcionar 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano crudo (65 g; rendimiento del 71 % con una pureza del 85,18 % por GC). El 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano crudo (65 g, 1 eq.) Se disolvió en acetato - n-heptano de etilo al 10 % (455 ml, 7 vol.) y se agitó durante 30-50 minutos a 20-35 °C. La solución se filtró a través de un lecho de Celita y se lavó con acetato de etilo al 10 % en n-heptano (195 ml, 3 vol.). El filtrado y los lavados se combinaron, se concentraron bajo vacío por debajo de 45 °C para producir 4,4,5,5-

5 tetrametil-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano como un jarabe espeso (45,5 g; 70 % de recuperación). Este se disolvió luego en acetato-n-heptano de etilo al 3 % (4 vol.) y se adsorbió en gel de sílica 100-200 M (2 veces), se eluyó a través de sílica (4 veces) usando acetato-n-heptano de etilo al 3 %. Las fracciones ricas en producto se reunieron y se concentraron bajo vacío. Las fracciones purificadas en columna (> 85 % de pureza) se transfirieron a un matraz de fondo redondo equipado con una configuración para destilación. El compuesto se destiló bajo alto vacío por debajo de 180 °C y se recolectó en múltiples fracciones. La pureza de las fracciones se analizó mediante GC (debe ser > 98 % con una única impureza máxima <1,0 %). Las fracciones menos puras (> 85 % y < 98 % de fracción pura) se combinaron y la destilación se repitió para obtener 19 g (32 % de rendimiento) de 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano como un líquido amarillo pálido.

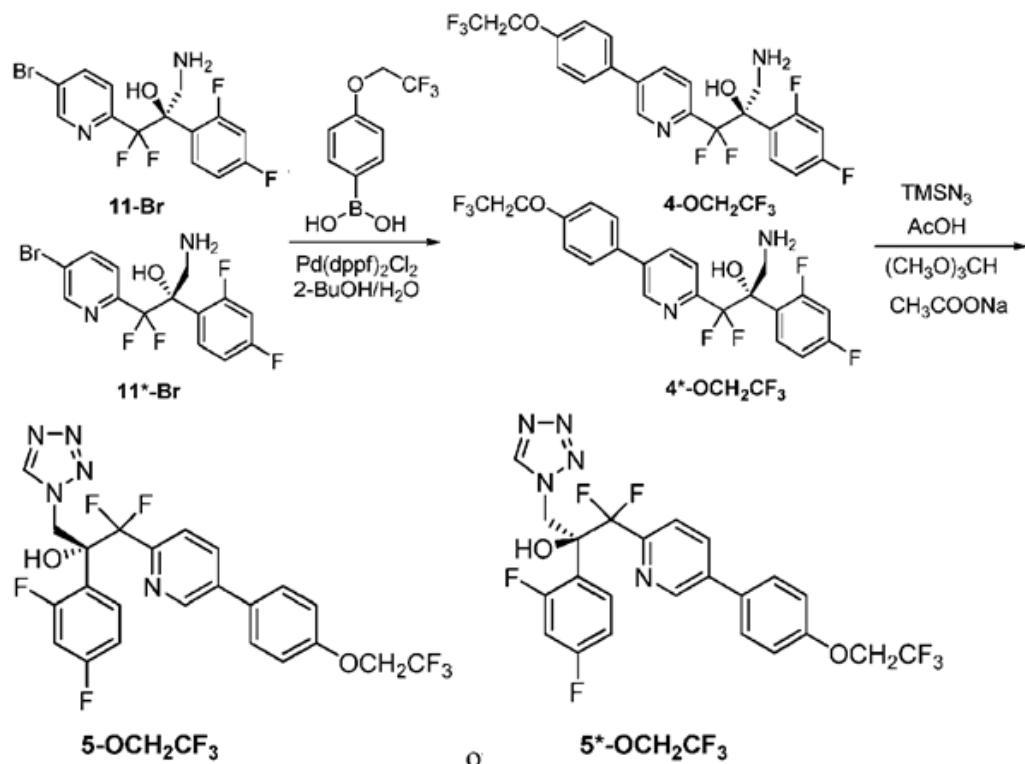
- 10 **RMN ¹H:** valores δ con respecto a TMS (DMSO-d₆; 400 MHz): 7,64 (2H, d, 6,8 Hz), 7,06 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,79 (2H, q, J = 6,8 Hz), 1,28 (12 H, s).
RMN ¹³C: 159,46 (Ar-CO-), 136,24 (2 x Ar-C-), 127,77-120,9 (q, -CF₃), 122,0 (ArC-B), 114,22 (2 x Ar-C-), 64,75 (q, J = 27,5 Hz).

- 15 Síntesis de 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)piridina-2-il)propan-2-ol (5-OCH₂CF₃ o 5*-OCH₂CF₃)

20 Se añadió **13-Br/13*-Br** (14 g, 0,03 mol, 1 eq) a tetrahidrofurano (168 ml, 12 vol.) a 25-35 °C y la solución resultante se calentó a 40-45 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 20-30 minutos bajo burbujeo de argón. Se añadieron carbonato de sodio (8,59 g, 0,08 mol, 2,5 eq) y agua (21 ml, 1,5 vol.) a la mezcla de reacción y se continuó con el burbujeo de argón durante otros 20-30 minutos. 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (10,76 g, 1,1 eq) disuelto en tetrahidrofurano (42 ml, 3 vol.) a la mezcla de reacción y se continuó con el burbujeo de argón durante 20-30 minutos. Se añadió Pd(dppf)Cl₂ (2,65 g, 0,1 eq) a la mezcla de reacción bajo burbujeo de argón y se agitó durante 20-30 minutos (la mezcla de reacción se volvió de color rojo oscuro). La mezcla de reacción se calentó a 65-70 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 3-4 horas. El progreso de la reacción se monitorizó mediante HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a 40-45 °C y el disolvente se destiló bajo presión reducida. Se añadió tolueno (350 ml, 25 vol.) a la mezcla de reacción y se agitó durante 10-15 minutos seguido de la adición de agua (140 ml, 10 vol.). La mezcla de reacción se filtró a través de Hyflo (42 g, 3 veces), las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (70 ml, 5 vol.) y una solución de cloruro de sodio al 20 % p/p (140 ml, 10 vol.). La capa orgánica se trató con carbón vegetal (5,6 g, 0,4 veces, carbón vegetal neutro), se filtró a través de Hyflo. Se añadió ácido (1S)-10-canforsulfónico (7,2 g, 1 eq.) a la capa de tolueno y la mezcla resultante se calentó a 70-75 °C durante 2-3 horas. La mezcla de reacción se enfrió gradualmente a 25-35 °C y se agitó durante 1-2 horas. Los sólidos se filtraron, se lavaron con tolueno (2 x 5 vol.) y luego se secaron bajo vacío por debajo de 45 °C para proporcionar 18,0 g de un sólido blanquecino. Los sólidos (13,5 g, 1 eq.) se suspendieron en tolueno (135 ml, 10 vol.) y se neutralizaron añadiendo una solución de NaOH 1 M (1,48 vol, 1,1 eq.) a 25-35 °C y se agitaron durante 20-30 minutos. Se añadió agua (67,5 ml, 5 vol.) a la mezcla de reacción y se agitó durante 10-15 minutos, y luego se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua (67,5 ml, 5 vol.) para eliminar las trazas de CSA. El tolueno se eliminó bajo presión reducida por debajo de 45 °C para producir **5-OCH₂CF₃ o 5*-OCH₂CF₃** crudo. Las trazas de tolueno se eliminaron azeotrópicamente con etanol (3 x 10 vol.), después de lo cual se obtuvo un sólido marrón claro de **5-OCH₂CF₃ o 5*-OCH₂CF₃** crudo (7,5 g, 80 % de rendimiento).

30 40 El **5-OCH₂CF₃ o 5*-OCH₂CF₃** crudo (5 g) se disolvió en etanol (90 ml, 18 vol.) a 20-35 °C y se calentó a 40-45 °C. Se añadió agua (14 vol.) a la solución a 40-45 °C, la solución se mantuvo a esta temperatura durante 30-45 minutos y luego se enfrió gradualmente a 20-35 °C. Se continuó agitando la suspensión resultante durante 16-18 horas a 20-35 °C, se añadió una cantidad adicional de agua (4 vol.) y se continuó agitando durante 3-4 horas. Los sólidos se filtraron para proporcionar 4,0 g (recuperación del 80 %) de **5-OCH₂CF₃ o 5*-OCH₂CF₃** (pureza por HPLC > 98 %) como un sólido blanquecino.

- 45 **RMN ¹H:** valores δ con respecto a TMS (DMSO-d₆; 400 MHz): 9,15 (1H, s, Ar-H), 8,93 (1H, d, J = 0,8 Hz, Ar-H), .8,22 - 8,20 (1H, m, Ar-H), 7,80 (2H, d, J = 6,8 Hz, Ar-H), 7,52 (1H, d, J = 6,8 Hz, Ar-H), 7,29 (1H, d, J = 3,2Hz, Ar-H), 7,27-7,21 (1H, m, Ar-H), 7,23 -7,21 (2H, d, J = 6,8 Hz, Ar-H), 7,19 (1H, d, J = 6,8 Hz, Ar-H), 6,93-6,89 (1H, m, Ar-H), 5,68 (1H, J = 12 Hz, -CH_AH_B), 5,12 (2H, d, J = 11,6 Hz, -CH_AH_B), 4,85 (2H, q, J = 7,6 Hz).
RMN ¹³C: 163,93-158,33 (m, 2 x Ar-C), 157,56 (Ar-C), 149,32 (t, Ar-C), 146,40 (Ar-C), 145,02 (Ar-C), 136,20 (Ar-C), 134,26 (2 x Ar-C), 131,88-131,74 (m, AR-C), 129,72 (Ar-C), 128,47 (2 x Ar-C), 123,97 (q, -CF₂-), 122,41 (Ar-C), 119,30 (-CF₃), 118,99 (Ar-C), 115,65 (2 x Ar-C), 110,99 (d, Ar-C), 104,22 (t, Ar-C), 77,41-76,80 (m, Ar-C), 64,72 (q, -OCH₂CF₃), 50,54 (-CH₂-N-).

B. Preparación de 5-OCH₂CF₃ o 5*-OCH₂CF₃ a través de 11-Br u 11*-BrSíntesis de 3-amino-2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-1-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)piridin-2-il)propan-2-ol (4-OCH₂CF₃ o 4*-OCH₂CF₃)

Se cargaron carbonato de potasio (30,4 g) y agua (53,3 g) en un matraz de 1 l equipado con agitación superior, termopar y válvula de entrada de nitrógeno/vacío, y se agitó hasta que se disolvió. Se añadieron el ácido borónico (19,37 g), una solución de 11-Br u 11*-Br en 2-butanol (103,5 g, 27,8 g teórico de 11-Br u 11*-Br) y 2-BuOH (147,1 g) y se agitó para formar una mezcla clara. El matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno 3 veces. Se añadió Pd(dppf)₂Cl₂ (0,30 g) y se agitó para formar una solución de color naranja claro. El matraz se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno 4 veces. La mezcla se calentó a 85 °C y se agitó durante la noche y se llevó al punto final mediante análisis de HPLC. La mezcla de reacción se enfrió a 60 °C y se dejó sedimentar las capas. Se separó la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con una solución de NaCl al 5 % (5 x 100 ml) a 30-40 °C. La capa orgánica se filtró y se transfirió a un matraz limpio con enjuagues de 2-BuOH. La solución combinada fue de 309,7 g, el contenido de agua fue del 13,6 % en peso por análisis KF. La solución se diluyó con 2-BuOH (189 g) y agua (10 g). En teoría, la solución contenía 34,8 g de producto, 522 ml (15 volúmenes) de 2-BuOH y 52,2 ml (1,5 volúmenes) de agua.

Síntesis de 2-(2,4-difluorofenil)-1,1-difluoro-3-(1H-tetrazol-1-il)-1-(5-(4-(2,2,2-trifluoroetoxifenil)piridin-2-il)propan-2-ol (5-OCH₂CF₃ o 5*-OCH₂CF₃)

Se añadió ácido L-tartárico (13,25 g) a la mezcla anterior y la mezcla se calentó a una temperatura objetivo de 70-75 °C. Durante el calentamiento, se formó una suspensión espesa. Después de aproximadamente 15 minutos a 70-72 °C, la suspensión se volvió fluida y se agitó fácilmente. La suspensión se enfrió a una velocidad de 10 °C/hora a 25 °C y luego se agitó a 25 °C durante aproximadamente 10 horas. El producto se recolectó en un filtro de vacío y se lavó con 2-BuOH/agua (50 ml) y 2-butanol (40 ml) 10:1 (v/v). La sal se secó en un horno de vacío a 60 °C con una purga de nitrógeno durante 2 días. El rendimiento fue 40,08 g del compuesto del título como un sólido blanco grisáceo esponjoso. El contenido de agua fue del 0,13 % en peso mediante análisis KF. El rendimiento fue del 87,3 % con una pureza por HPLC del 99,48 %.

En una botella a presión de 350 ml se cargaron ácido acético (73 ml), el producto anterior (34,8 g), acetato de sodio (4,58 g) y ortoformato de trimetilo (16,0 g). La mezcla se agitó durante 18 minutos a temperatura ambiente hasta obtener una suspensión uniforme. Se añadió azidotrimetilsilano (8,88 g) y se selló la botella. La botella se sumergió en un baño de aceite y se agitó magnéticamente. El baño de aceite estaba inicialmente a 52 °C y se calentó a 62-64 °C durante aproximadamente media hora. La suspensión se agitó a 62-64 °C durante la noche. Después de 20,5 horas, la suspensión se enfrió a temperatura ambiente y se tomaron muestras. La reacción se completó mediante

análisis por HPLC. La reacción se combinó con otras tres reacciones que utilizaron los mismos lotes de materia prima y procedimiento general (total de 3,0 g de materia inicial adicional). Las reacciones combinadas se diluyeron con acetato de etilo (370 ml) y agua (368 ml) y se agitaron durante aproximadamente media hora a temperatura ambiente. Las capas se asentaron y separaron. La capa orgánica se lavó con una solución de K_2CO_3 al 10 % (370 ml/397 g) y una solución de NaCl al 20 % (370 ml/424 g). La capa orgánica (319 g) se concentró, se diluyó con etanol (202 g), se filtró y se enjuagó con etanol (83 g). El filtrado combinado se concentró hasta 74 g de una solución ámbar.

La solución cruda de **5-OCH₂CF₃** o **5*-OCH₂CF₃** en etanol (74 g de solución, que contiene teóricamente 31,9 g de **5-OCH₂CF₃** o **5*-OCH₂CF₃**) se transfirió a un matraz de 2 l equipado con agitación superior, termopar y embudo de adición. Se añadió etanol (335 g) incluido el utilizado para completar la transferencia de la solución de **5-OCH₂CF₃** o **5*-OCH₂CF₃**. La solución se calentó a 50 °C nominalmente y se añadió agua (392 g) durante 12 minutos. La solución turbia resultante se sembró con cristales de **5-OCH₂CF₃** o **5*-OCH₂CF₃** y se agitó a 50 °C. Despues de aproximadamente media hora, se dejó enfriar la mezcla a 40 °C durante aproximadamente media hora, tiempo durante el cual comenzó la cristalización. Un sólido grueso de color más oscuro se separó de la suspensión principal. El pH de la mezcla de cristalización se ajustó de 4,5 a 6 usando KOH al 41 % (1,7 g). Despues de aproximadamente 1 hora se formó una buena suspensión. Se añadió lentamente más agua (191 g) durante media hora. La suspensión se calentó a 50 °C y se enfrió a 5 °C/min hasta temperatura ambiente. Despues de agitar durante la noche, la suspensión se enfrió en un baño de agua a 16 °C y se filtró despues de 1 hora. La torta húmeda se lavó con 55:45 (v/v) agua/etanol (2 x 50 ml) y se secó al aire en el embudo de filtración al vacío durante la noche. El secado adicional a 40 °C en un horno de vacío con purga de nitrógeno no dio como resultado una pérdida de peso adicional. El rendimiento fue de 30,2 g de polvo fino blanquecino más algún material granular más oscuro. Por análisis de HPLC en procedimiento no hubo diferencia en la pureza química de los materiales más oscuros y más claros. La pureza fue del 99,4 %. El contenido de agua fue 2,16 % en peso por análisis KF. El etanol residual fue del 1,7 % en peso estimado por análisis de RMN ¹H. El rendimiento corregido fue de 29,0 g, rendimiento global del 91,0 % para la formación y cristalización de tetrazol. El punto de fusión fue de 65 °C por análisis DSC.

C. Preparación alternativa de **5-OCH₂CF₃** a través de 11-Br

Un reactor de 5 l equipado con una entrada/salida de nitrógeno se cargó bajo nitrógeno con sal del ácido **11-Br** hemi di-p-toluoil-L-tartárico (0,145 kg, 0,253 mol) y MTBE (0,725 l). La suspensión se agitó y se añadió una solución de carbonato de potasio (0,105 kg, 0,759 mol; 3 eq.) en agua (0,945 kg). La reacción se agitó durante 0,25 horas, tiempo durante el cual resultó una solución. Se detuvo la agitación y se dejó que las fases se separaran. La capa acuosa inferior (pH 10) se eliminó y se extrajo con MTBE (0,725 l). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron bajo vacío a <50 °C para dar un aceite (0,105 kg). Se añadió 2-butanol (0,276 kg) y se destiló para eliminar el MTBE residual. Se añadió 2-butanol (0,39 kg). Se supuso que el peso de la solución de **11-Br** (-) (0,502 kg) contenía base libre teórica (0,096 kg) y 2-butanol (0,406 kg).

Se preparó una solución de carbonato de potasio (0,104 kg, 0,759 mol; 3 eq.) en agua (0,184 kg) y se cargó en el reactor junto con ácido 4-(trifluoroetoxi)fenil borónico (0,067 kg, 0,304 mol; 1,2 eq.) Se añadió la solución de **11-Br** (-) en 2-butanol, seguido de una carga adicional de 2-butanol (0,364 kg). La solución clara se roció con nitrógeno durante 0,5 horas antes de añadir el catalizador de Pd(dppf)C12 (1,03 g, 0,5 % en moles) y se continuó con el rociado de nitrógeno durante 0,5 horas más. La reacción se calentó a 85 °C y se mantuvo durante 18 horas, tiempo después de lo cual el análisis de HPLC IPC indicó el consumo del material inicial.

Se enfrió la mezcla de reacción a 60 °C y se separó la fase acuosa inferior (las sales se precipitan a bajas temperaturas). La fase orgánica se lavó con una solución de cloruro de sodio al 5 % (5 x 0,334 kg) a 30-40 °C, con una pequeña capa de interfase eliminada con el lavado acuoso final. La fase orgánica se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio y se lavó rápidamente con 2-butanol (0,065 l). El peso total de la solución (0,921 kg) fue del 15,7 % por análisis KF (0,145 kg contenidos), con base libre de Suzuki supuestamente teórica **4-OCH₂CF₃** (0,120 kg) y 2-butanol (0,656 kg). Se añadieron más 2-butanol (0,793 kg) y agua (0,036 kg). La composición de reacción teórica fue 0,120 kg de producto, 15 volúmenes de 2-butanol y 1,5 volúmenes de agua.

Se añadió ácido L-tartárico (0,046 kg, 0,304 mol; 1,2 eq.) y la reacción se calentó a 70-75 °C. Durante el período de calentamiento, la suspensión se espesó, pero se diluyó cuando estaba a temperatura. El calentamiento se mantuvo durante 1 hora antes de enfriarse a 20-25 °C a aproximadamente 10 °C/hora y se agitó durante aproximadamente 16 horas. El producto se aisló por filtración y se lavó con 2-butanol/agua (0,17 l) y 2-butanol (0,14 l) 10:1 (v/v). El sólido se secó bajo vacío a 60 °C para dar la sal tartrato (0,132 kg, 83 %) como un sólido blanquecino/gris. El contenido de agua fue del 2,75 % por análisis KF y la HPLC fue del 99,5 %.

Un reactor de 1 l equipado con condensador, sonda de temperatura y una entrada/salida de nitrógeno se cargó bajo nitrógeno con la sal tartrato anterior (0,13 kg, 0,208 mol), acetato de sodio (0,017 kg, 0,208 mol) y ácido acético (0,273 l). Se añadió ortoformiato de trimetilo (0,132 kg, 1,248 mol; 6 eq.) y la suspensión se agitó a 20-25 °C durante 1,25 horas. Se añadió azidotrimetilsilano (0,033 kg, 0,287 mol; 1,4 eq.) y la suspensión se calentó a 60-65 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 16 horas. Una muestra sometida a análisis HPLC IPC indicó 0,2 % del material inicial y 2,9 % de la impureza de formamida.

5 La mezcla de reacción se enfrió a 20-25 °C y se cargó en un reactor de 5 l con acetato de etilo (1,38 l) y agua purificada (1,38 l). La solución de dos fases se agitó durante 0,5 horas y se eliminó la fase acuosa (pH 4-5). Se retuvo una pequeña capa de interfase con los orgánicos. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de carbonato de potasio al 10 % (2,2 kg) y se separó (pH acuoso 9,3). La fase orgánica se lavó con una solución de cloruro de sodio al 20 % (1,625 kg) y se eliminó una pequeña capa de interfase con la capa acuosa.

10 La fase orgánica se cargó en un reactor de 2 l bajo nitrógeno con depurador de paladio SiliaMetS Thiol (9,2 g). La reacción se calentó a 50-55 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 16 horas antes de enfriarse a 20-25 °C. El depurador se eliminó mediante filtración a través de un filtro de 0,7 micrómetros y se lavó con acetato de etilo, y el filtrado/lavado se evaporó bajo vacío a <50 °C hasta 100 ml. Se añadió etanol (100 %, 755 g) y la solución se evaporó adicionalmente hasta 377 g (ca. 440 ml). La solución (composición teórica 109 g de **5-OCH₂CF₃** y 267 g de etanol) se diluyó con más etanol (1,031 kg) y se transfirió a un reactor de 5 l. La solución se calentó a 50 °C y se añadió agua purificada (1,34 kg) a 45-50 °C durante 0,25 horas para dar una solución turbia. Esto se agitó durante 0,5 horas y se ajustó a pH 6 con una solución de carbonato de potasio al 40 % (una gota). Se continuó la agitación durante 1 hora más a 40-42 °C y se añadió una segunda adición de agua purificada (0,65 kg) a esta temperatura durante 0,5 horas. La temperatura se aumentó a 50 °C y se mantuvo durante 0,5 horas antes de enfriar a 10 °C/hora a 20 °C. El sólido se aisló por filtración y se lavó con etanol/agua (45:55) (2 x 0,17 l) y se secó bajo vacío a 45-50 °C para dar **5-OCH₂CF₃** X-hidrato (0,0937 kg, 85,3 %) como un sólido blanquecino. El análisis de HPLC (AUC) fue del 99,62 %, con formamida al 0,27 % y RRT al 0,11 % 0,98.

15

D. Preparación de **5-OCF₃** o **5*-OCF₃**

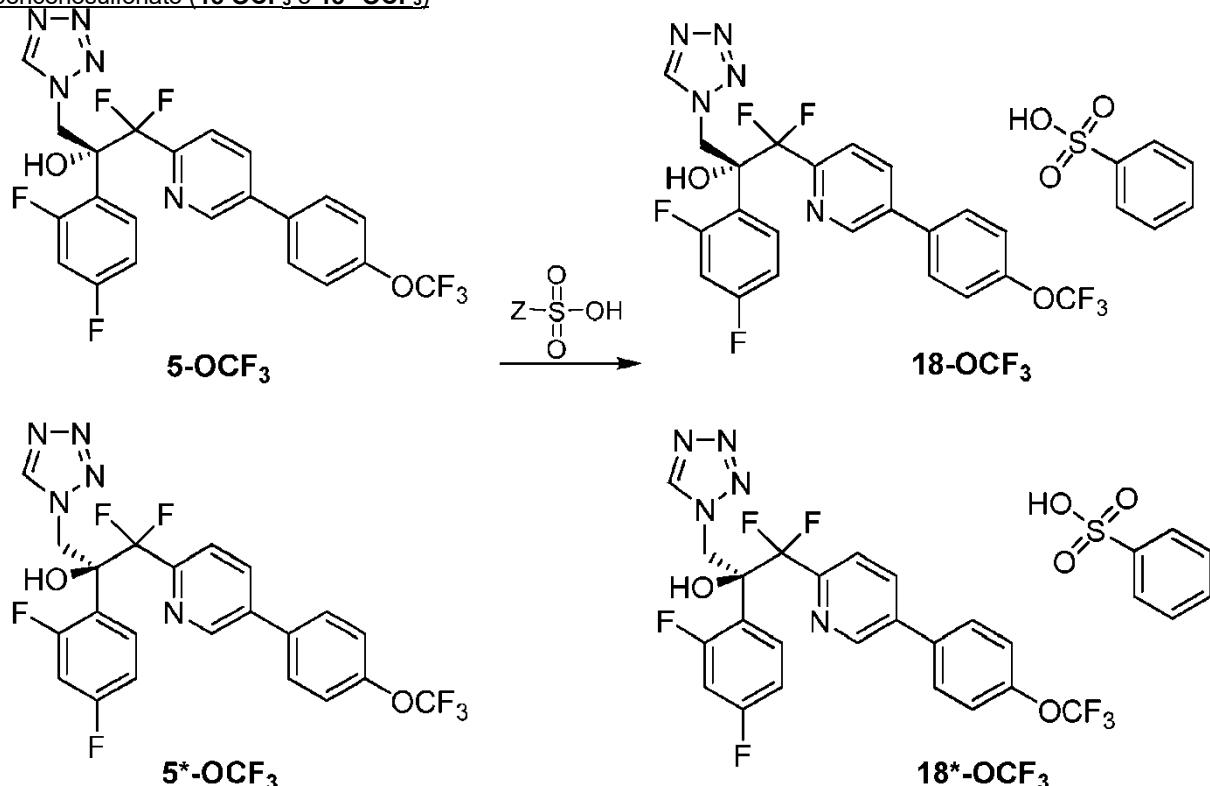
20 Se disolvieron aminoalcoholes **4-OCF₃** y **4*-OCF₃** (7,0 g, 15 mmoles) en una mezcla de acetonitrilo (84 ml) y metanol (21 ml). Se añadió ácido (D)-di-paratoluoiltartárico ((D)-DPPTA (5,89 g, 15 mmoles)) y la reacción se calentó a 50 °C y se mantuvo durante 2,5 horas. Luego se eliminó el calor y se dejó enfriar la suspensión y se agitó a 20-25 °C durante 65 horas. La suspensión se enfrió en un baño de hielo y se agitó durante 2 horas más. El sólido se aisló mediante filtración al vacío y la torta se lavó con ACN/MeOH 8:2 frío (35 ml). Despues de secar a 50 °C, se aislaron 5,18 g de sal de **4-OCF₃/DPPTA**, pureza por HPLC = 99,0, ee = 74.

25 La **sal de 4-OCF₃/DPPTA** (5,18 g) se combinó con ACN/MeOH 8:2 (68 ml) y la suspensión se calentó a 50 °C y se mantuvo durante 20 minutos. Despues de enfriar a 20-25 °C, la mezcla se agitó durante 16 horas. Los sólidos se aislaron mediante filtración al vacío y la torta se lavó con ACN/MeOH 8:2 frío (30 ml) y se sacó secó en el embudo. Se obtuvieron 2,82 g de sal de **4-OCF₃/DPPTA**, 44,4 % de rendimiento (de la mezcla de **4-OCF₃** y **4*-OCF₃**), ee = 97,5. Los sólidos resultantes se basaron libremente para proporcionar **4-OCF₃** con la misma pureza aquiral y quiral que la sal de DPPTA.

30 El procedimiento utilizado para generar el compuesto **5-OCF₃** o **5*-OCF₃** es como se describe en el documento US 4,426,531, Tabla 12.

Ejemplo 7

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

bencenosulfonato (18-OCF₃ o 18*-OCF₃)

Se disolvieron 46,6 g del compuesto **5-OCF₃** o **5*-OCF₃** en acetato de etilo (360 ml). La solución se filtró a través de un filtro de microfibra de vidrio y se colocó en un matraz de reacción de 2 l equipado con un agitador superior, condensador y un termopar J-Kem. Se disolvió ácido bencenosulfónico de calidad farmacéutica (BSA, 14,39 g, 1 eq)

5 en acetato de etilo (100 ml). La solución de BSA se filtró a través de un filtro de microfibra de vidrio y se añadió en una porción a la solución agitada de **5-OCF₃** o **5*-OCF₃**. La mezcla se calentó a 60-65 °C; la precipitación del **18-OCF₃** o **18*-OCF₃** ocurrió durante el período de calentamiento. La suspensión se mantuvo durante 60 minutos a 60-65 °C. Se dejó enfriar lentamente la suspensión a 22 °C y se agitó a 20-25 °C durante 16 horas. Se cargó n-heptano (920 ml) en una porción y la suspensión se agitó a 22 °C durante 90 minutos más. La suspensión se filtró y los sólidos recolectados se lavaron con n-heptano (250 ml). Los sólidos aislados se colocaron en un horno de vacío a 50 °C durante 16 horas. Se obtuvieron 52,26 g (rendimiento del 86 %) de bencenosulfonato de **18-OCF₃** o **18*-OCF₃**.

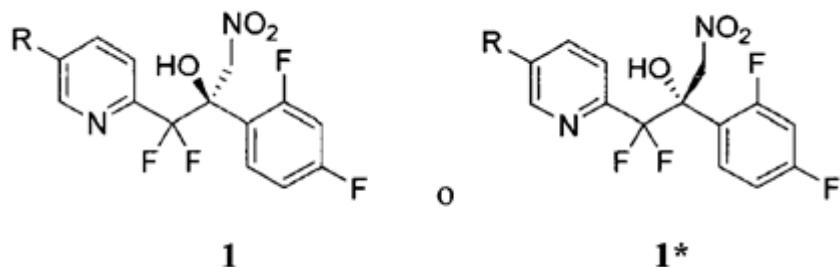
10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆ + D₂O): 89,16 (s, 1H), 8,95 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 8,3, 0,4 Hz, 1H), 7,53 (br d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,38-7,15 (m, 5H), 6,90 (dt, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 15,2 Hz, 1H).

15

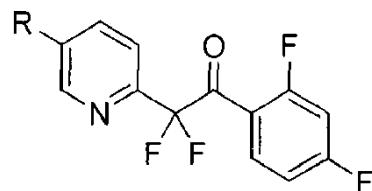
³ OCF ₃ (%)	OCF ₃ (%ee)	³ OCF ₃ rendimiento	³ pureza (%)	³ OCF ₃ ee
97,9	95,9	84 %	98,2	97,1

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula 1 o 1*, o una mezcla de los mismos:

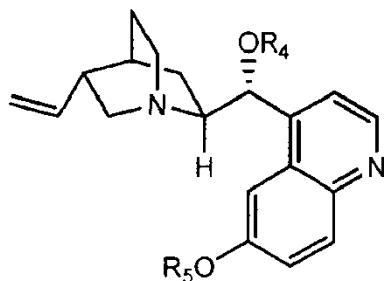


comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar un compuesto de Fórmula 2:



5

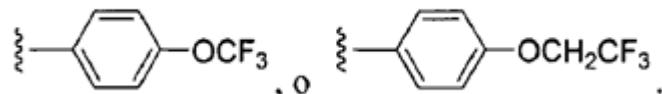
con nitrometano en presencia de un catalizador quiral de Fórmula 3:

**3**

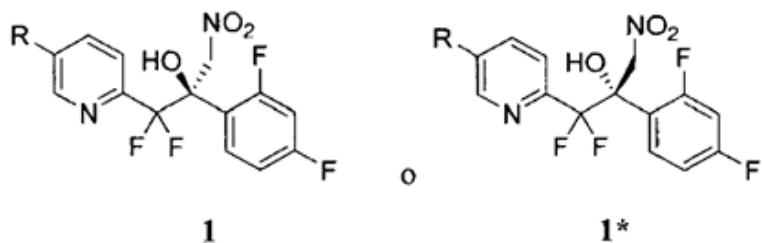
en la que R₄ es H; y

R₅ es H;

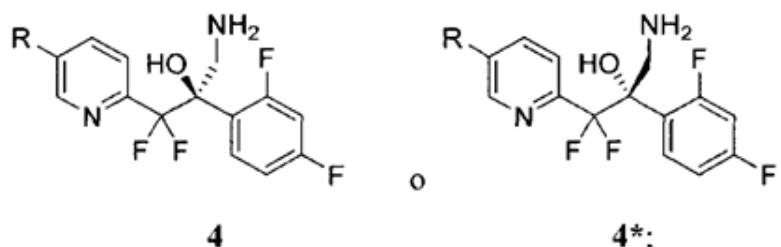
10 para proporcionar un compuesto de Fórmula 1 o 1*, o una mezcla de los mismos; en las que cada R es halo,



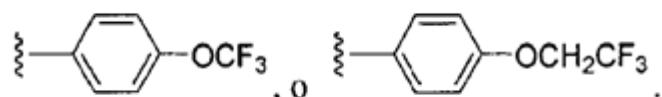
2. El procedimiento de la reivindicación 1, que además comprende reducir un compuesto de Fórmula 1 o 1*, o una mezcla de los mismos:



para producir un compuesto de Fórmula **4** o **4***, o una mezcla de los mismos:

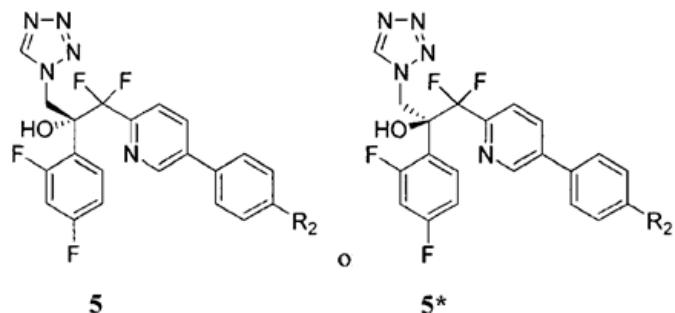


en las que cada R es halo,



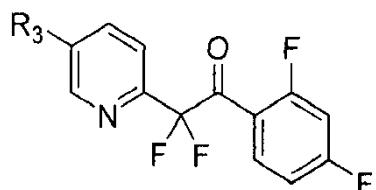
5

3. Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula **5** o **5***, o una mezcla de los mismos:



comprendiendo el procedimiento:

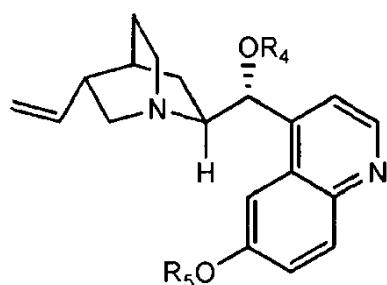
(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula **6**:



10

6

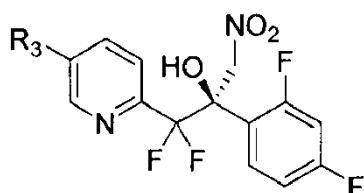
con nitrometano en presencia de un catalizador quiral de Fórmula 3:



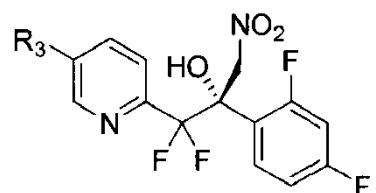
3

en la que R₄ es H; y
R₅ es H;

para proporcionar un compuesto de Fórmula 7 o 7*, o una mezcla de los mismos; y



7



7*

5

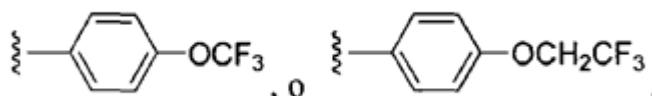
(b) conversión de un compuesto de Fórmula 7 o 7*, o una mezcla de los mismos, en un compuesto de Fórmula 5 o 5*,

o mezcla de los mismos;

en las que cada R₂ es independientemente -OCF₃ o -OCH₂CF₃; y

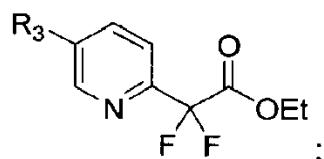
10

cada R₃ es halo,



4. El procedimiento de la reivindicación 3, que además comprende:

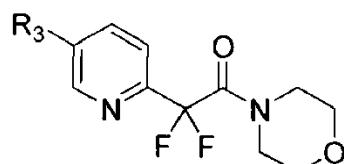
(a) amidación del éster 9;



9

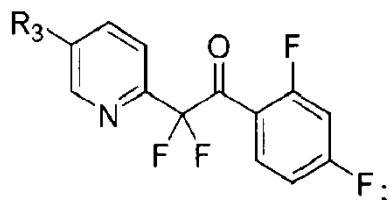
15

para producir amida morfolina 10; y



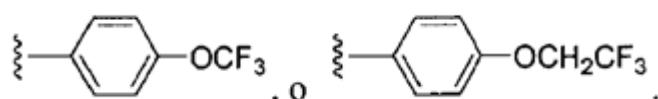
10

(b) arilación de la amida morfolina 10 para producir cetona **6**;

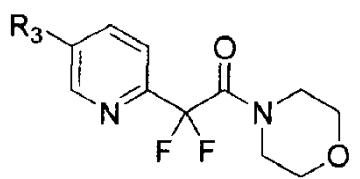


6

en las que cada R₃ es halo,

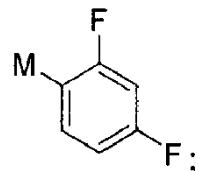


5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la etapa (b) comprende hacer reaccionar amida morfolina **10**,

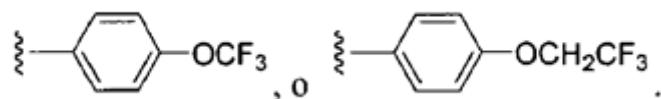


5

con



en la que M es Mg o MgX, Li, AlX₂; y X es halógeno, alquilo o arilo; y R₃ es halo,

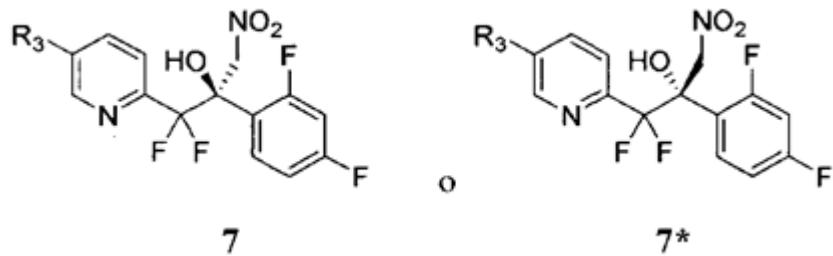


10

6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que M es Mg o MgX, y X es halógeno.

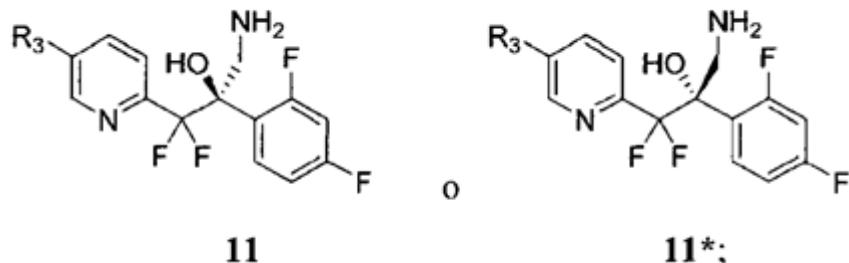
7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, que además comprende uno o más de:

(a) reducir un compuesto de Fórmula **7** o **7***, o una mezcla de los mismos:

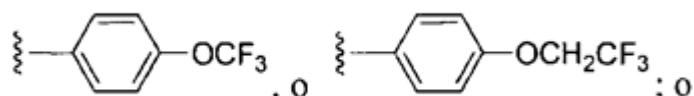


15

para producir un compuesto de Fórmula 11 u 11*, o una mezcla de los mismos:

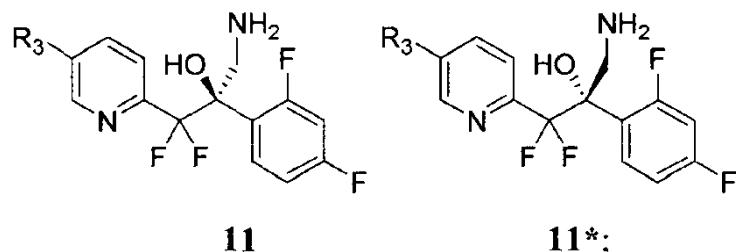


en las que cada R_3 es halo,

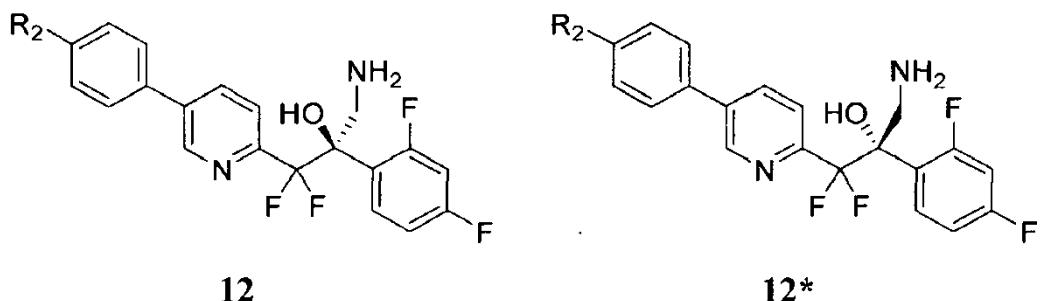


(b)

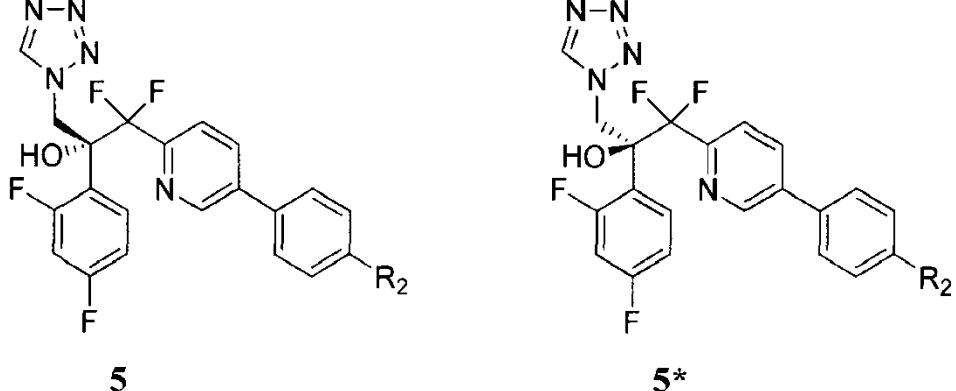
5 (i) arilar un compuesto de Fórmula 11 u 11*, o una mezcla de los mismos;



para producir un compuesto de Fórmula 12 o 12*, o una mezcla de los mismos; y



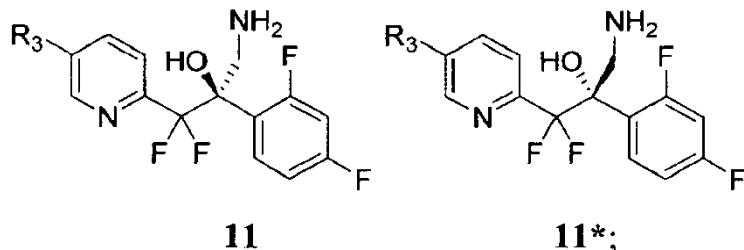
10 (ii) formar el tetrazol de un compuesto de Fórmula 12 o 12*, o una mezcla de los mismos, para producir un compuesto de Fórmula 5 o 5*, o una mezcla de los mismos;



en las que cada R_2 es independientemente $-OCF_3$ u $-OCH_2CF_3$; y cada R_3 es halo; o

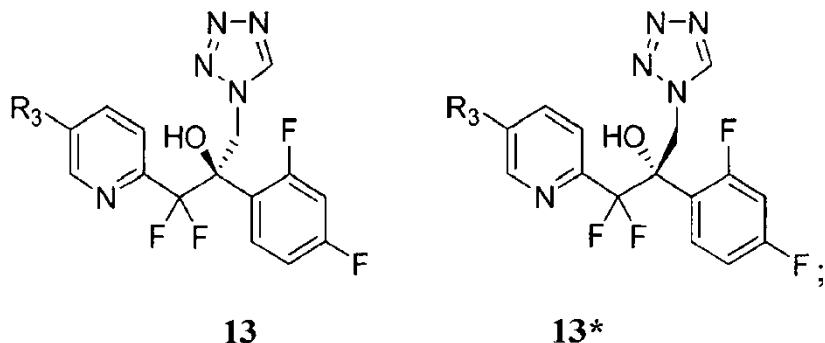
5 (c)

(i) formar el tetrazol de un compuesto de Fórmula **11** u **11***, o una mezcla de los mismos;



5

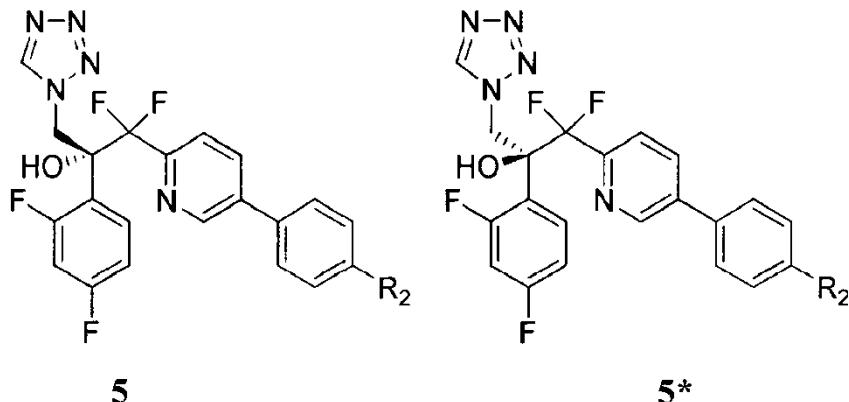
para producir un compuesto de Fórmula **13** o **13***, o una mezcla de los mismos; y



13

13*

(ii) arilar un compuesto de Fórmula **13** o **13***, o una mezcla de los mismos, para producir un compuesto de Fórmula **5** o **5***, o una mezcla de los mismos;



10

5

5*

en las que cada R_2 es independientemente $-OCF_3$ u $-OCH_2CF_3$; y cada R_3 es halo.

15 8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende además enriquecer la pureza enantiomérica de una mezcla de compuestos enantioméricos de Fórmula **1** y **1***, Fórmula **4** y **4***, Fórmula **7** y **7*** y/o Fórmula **11** y **11***, que comprende:

(i) cristalizar dicha mezcla de compuestos enantioméricos con un ácido quiral en un disolvente o mezcla de disolventes adecuados, en la que:

el disolvente o mezcla de disolventes adecuados se selecciona de acetonitrilo, isopropanol, etanol, agua, metanol o combinaciones de los mismos;

20

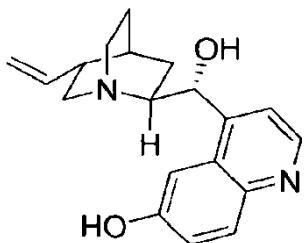
(ii) aislar la mezcla de sal quiral enantioenriquecida; y

(iii) basar libremente la mezcla de sal quiral enantioenriquecida para proporcionar la mezcla de compuesto enantioenriquecido.

9. El procedimiento de la reivindicación 8, que comprende además resuspender la mezcla de sal quiral enantioenriquecida en un disolvente de suspensión o una mezcla de disolventes de suspensión.

10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el disolvente de suspensión o la mezcla de disolventes de suspensión es (a) acetonitrilo o (b) una mezcla de acetonitrilo y metanol.
11. El procedimiento de las reivindicaciones 8 a 10, en el que el disolvente o la mezcla de disolventes adecuados o el disolvente de suspensión o la mezcla de disolventes de suspensión es una mezcla de acetonitrilo y metanol que comprende 80-90 % de acetonitrilo y 10-20 % de metanol.
- 5 12. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en el que el ácido quiral se selecciona del grupo que consiste en ácido tartárico, ácido di-benzoiltartárico, ácido málico, ácido canfórico, ácido canforsulfónico, ácido ascórbico y ácido di-p-toluoiltartárico.
13. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el porcentaje molar de

10



es 0,5-50 %, 0,5-25 %, 1-10 %, o 5 %.

14. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que el número de equivalentes de nitrometano es 1-25, 5-15 o 10.