



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 332**

51 Int. Cl.:
C07D 307/81 (2006.01)
A01N 43/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08709831 .5**
96 Fecha de presentación : **08.02.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2125766**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.12.2009**

54 Título: **Agentes antiparasitarios de benzofurano.**

30 Prioridad: **21.02.2007 US 890914 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.11.2011

73 Titular/es: **Pfizer Limited**
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ, GB

72 Inventor/es: **Gibson, Stephen, Paul y**
Lauret, Christelle

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 367 332 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

Agentes antiparasitarios de benzofurano

Antecedentes de la Invención

5 La presente invención se refiere a derivados de N-[i-ciano-i-(2,3 sustituidos-dihidrobenzofuran-2-il)] benzamida o tiobenzamida. La invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos y a su uso en tratar infestaciones parasitarias.

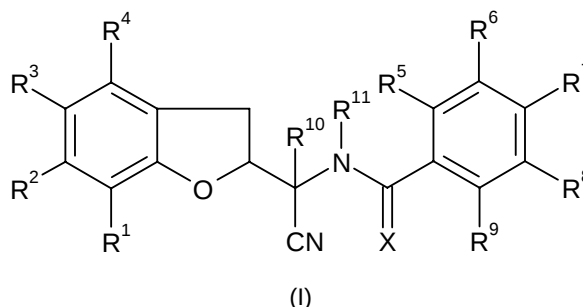
Hay una necesidad continua de proporcionar agentes nuevos para el control de infestaciones parasitarias que presentan una amenaza para la salud humana y animal. En particular, se necesitan nuevos agentes para controlar infestaciones endoparasitarias en animales de ganado debido a la prevalencia creciente de parásitos, y en particular nemátodos, que son resistentes a muchos de los agentes actualmente aprobados para esta indicación.

10 La Solicitud de Patente Europea EP-0953565-A2 (Nihon Nohyaku Co. Ltd.) describe un género de derivados de amidoacetonitrilo y comunica que estos compuestos tienen propiedades insecticidas. La Solicitud de Patente Internacional WO-2002/060257-A1 (Novartis AG) registra que el mismo género es activo contra endoparásitos tales como helmintos. Los géneros y subgéneros relacionados se discuten en los documentos WO-2002/049641-A2 (Novartis), WO-2002/050052-A1 (Syngenta), WO-2005/044784-A1 (Novartis), WO-2005/121075-A1 (Novartis) y WO-2006/043654 (Nihon). El mecanismo mediante el que actúan estos agentes no ha sido plenamente elucidado.

Permanece la necesidad de compuestos adicionales como agentes terapéuticos alternativos o mejorados. Los compuestos preferidos deberían ser agentes parasiticidas potentes mientras que presentarían poca o ninguna toxicidad para el animal huésped, y existirían en una forma física que sería estable, no higroscópica y de fácil formulación. Tendrían alta biodisponibilidad, serían estables metabólicamente y deberían poseer propiedades farmacocinéticas favorables. Cuando se desean para usar en animales de ganado, los compuestos se eliminarían en una manera tal como para minimizar los tiempos de retención sin que presenten un riesgo para la cadena alimenticia.

Sumario de la Invención

25 En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula



o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dichos compuesto o tautómero, en la que:

X es O o S;

30 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 están cada uno independientemente seleccionados entre H, halo, CN, alquilo (C_1 - C_4) opcionalmente sustituido con R^A , cicloalquilo(C_3 - C_6) opcionalmente sustituido con R^A , haloalquilo(C_1 - C_4), Ar, Het^A, Het^B, CHO, C(O)-alquilo(C_1 - C_4), C(O)-haloalquilo(C_1 - C_4), C(O)Ar, C(O)Het^A, C(O)OR^B, C(O)NR^CR^D, OR^B, O-CHO, OC(O)-alquilo(C_1 - C_4), OC(O)-haloalquilo(C_1 - C_4), OC(O)Ar, OC(O)Het^A, OC(O)OR^E, OC(O)NR^CR^D, NR^CR^D, NH-CHO, NH-C(O)-alquilo(C_1 - C_4), NH-C(O)-haloalquilo(C_1 - C_4), NH-C(O)Ar, NH-C(O)Het^A, NH-C(O)OR^E, NH-C(O)NR^CR^D, NH-S(O)₂R^E, NH-S(O)₂NR^CR^D, S(O)_nR^E y S(O)₂NR^CR^D,

35 R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 están independientemente seleccionados cada uno de ellos de H, halo, alquilo(C_1 - C_4), cicloalquilo(C_3 - C_6), haloalquilo(C_1 - C_4), O-alquilo(C_1 - C_4), O-cicloalquilo(C_3 - C_6), O-haloalquilo(C_1 - C_4), SF₅, S(O)_m-alquilo(C_1 - C_4), S(O)_m-cicloalquilo(C_3 - C_6) y S(O)_m-haloalquilo(C_1 - C_4);

R^{10} es H o alquilo(C_1 - C_4);

40 R^{11} es H o alquilo(C_1 - C_4);

R^A está seleccionado de CN, cicloalquilo(C_3 - C_6), OR^B, NR^CR^D, S(O)_nR^E, C(O)OR^B, C(O)NR^CR^D, Ar, Het^A y Het^B;

R^B está seleccionado de H y R^E;

R^C y R^D están seleccionados cada uno independientemente de H y R^E, o R^C y R^D conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina;

45 R^E está seleccionado de Ar, Het^A, cicloalquilo(C_3 - C_6), haloalquilo(C_1 - C_4) y alquilo(C_1 - C_4) opcionalmente sustituidos con cicloalquilo(C_3 - C_6), Ar o Het^A;

Ar es fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos independientemente seleccionados de halo, alquilo(C₁-C₄), OH y O-alquilo(C₁-C₄);

Het^A es un anillo aromático de 5 ó 6 miembros con un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno adicionales, anillo que puede estar sustituido opcionalmente con hasta tres grupos independientemente seleccionados de halo, alquilo(C₁-C₄) y O-alquilo(C₁-C₄);

Het^B es un anillo saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros con uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O y S, anillo que puede estar sustituido opcionalmente con hasta tres grupos alquilo(C₁-C₄);

m es 0, 1 ó 2; y

n es 0, 1 ó 2.

10 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o un tautómero o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, tautómero o profármaco, para usar como un medicamento.

15 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o un tautómero o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, tautómero o profármaco, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infestación parasitaria en un animal huésped.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o un tautómero o profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, tautómero o profármaco, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Descripción Detallada de la Invención

20 Para los propósitos del presente documento, se aplican las siguientes definiciones:

- "Alquilo" significa un radical C_nH_{2n+1} hidrocarburo monovalente saturado que puede ser lineal o ramificado. Alquilo C₁-C₄ incluye metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo(1-metiletilo), *n*-butilo, *sec*-butilo(1-metilpropil), isobutilo(2-metilpropil) y (1,1-dimetil)-*terc*-butilo. "Alquilo sustituido" indica que un átomo de hidrógeno del grupo alquilo está reemplazado por el sustituyente indicado.

25 • "Cicloalquilo" quiere decir un radical hidrocarburo saturado monovalente monocíclico o policíclico condensado o enlazado. Cicloalquilo C₃-C₈ incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. "Cicloalquilo sustituido" indica que un átomo de hidrógeno del grupo cicloalquilo está reemplazado por el sustituyente indicado.

- "Halo" incluye fluoro, cloro, bromo o yodo.

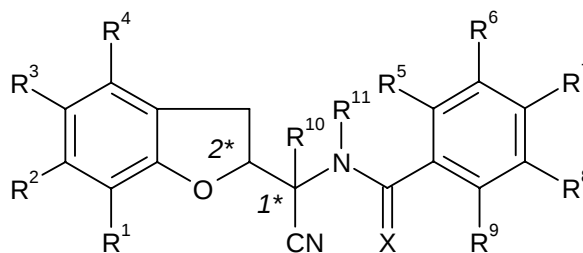
30 • "Haloalquilo" quiere decir un grupo alquilo como se define anteriormente en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de halógeno seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo. Cuando el grupo contiene más de un átomo de halógeno entonces estos átomos pueden ser iguales o diferentes. Haloalquilo incluye perhaloalquilo, es decir un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno. Haloalquilo C₁-C₄ incluye fluorometilo, clorometilo, difluorometilo, clorodifluorometilo, bromodifluorometilo, trifluorometilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3-yodopropilo y 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletilo.

35 El término "farmacéuticamente aceptable" como se usa en esta memoria descriptiva, por ejemplo con referencia a sales y solvatos, incluye "veterinariamente aceptable" y "agrícolamente aceptable"

40 Las realizaciones específicas de anillos aromáticos de 5 y de 6 miembros dentro de la definición de Het^A incluyen pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridin-2-onilo, piridin-4-onilo, piran-2-onilo y piran-4-onilo.

Las realizaciones específicas de anillos saturados de 3, 4, 5, 6 y 7 miembros dentro de la definición de Het^B incluyen aziridinilo, oxiranilo, tiranilo, azetidinilo, oxetanilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y diazepanilo.

45 Los compuestos de fórmula (I) tienen dos átomos de carbono asimétricos (centros quirales), marcados 1* y 2* en la fórmula estructural más adelante. Ciertas realizaciones de los sustituyentes R¹ a R¹¹ pueden incluir centros quirales adicionales. De acuerdo con ello, los compuestos de fórmula (I) pueden existir como isómeros ópticos. La presente invención incluye enantiómeros individuales y diastereómeros individuales de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos, incluyendo racematos. Cuando hay un centro quiral adicional en un sustituyente entonces la invención incluye mezclas diastereómeras así como estereoisómeros individuales.



Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir como isómeros geométricos. La presente invención abarca dichos compuestos en la configuración *cis* (Z-) o *trans* (E-), así como mezclas de estos isómeros geométricos.

5 Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en más de una forma tautómera. La presente invención abarca todos los tautómeros tales, así como mezclas de los mismos.

La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de fórmula (I) en los que uno o más átomos están reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que predomina en la naturaleza.

10 Ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P , y azufre, tales como ^{35}S .

15 Ciertos compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I), por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir ^3H , y carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios fáciles de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida incrementada in vivo o requerimientos de dosificación reducidos, y así se puede preferir en algunas circunstancias.

20 La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de Tomografía de Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación de receptores de sustrato.

25 Se pueden preparar generalmente compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica o mediante procesos análogos a aquellos descritos en los ejemplos y preparaciones acompañantes que usan un reactivo apropiado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Ciertos compuestos de fórmula (I) que tienen un grupo funcional básico son capaces de formar sales de adición con ácidos. Ciertos compuestos de fórmula (I) que tienen un grupo funcional ácido son capaces de formar sales con bases adecuadas. Tales sales están incluidas dentro del alcance de la presente invención en el grado en que ellas son aceptables para uso veterinario o farmacéutico.

30 Las sales de adición de ácidos adecuadas están formadas a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenazato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógenofosfato/dihidrógenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tannato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinafoato.

Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

40 Pueden formarse también hemisales de ácidos y bases, por ejemplo sales de hemisulfato y hemicalcio.

Para una revisión de sales adecuadas, véase Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante uno o más de tres procedimientos:

- 45 (i) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I) con el ácido o base deseado;
- (ii) retirando el grupo protector lábil frente a ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de fórmula (I) o abriendo el anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o base deseado; o
- 50 (iii) convirtiendo una sal del compuesto de fórmula (I) en otra mediante reacción con un ácido o base apropiado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

Todas las tres reacciones se llevan a cabo típicamente en solución. La sal resultante puede precipitar y recogerse mediante filtración o puede recuperarse mediante evaporación del disolvente.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden existir en un continuo de estados sólidos que varían de totalmente amorfo a totalmente cristalino. El término 'amorfo' se refiere a un estado en el que el material carece de orden de largo alcance a nivel molecular y, dependiendo de la temperatura, puede presentar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente tales materiales no dan patrones de difracción de rayos X distintivos y, mientras que presentan las propiedades de un sólido, se describen más formalmente como un líquido. Tras calentar, tiene lugar un cambio de propiedades sólidas a líquidas que se caracteriza por un cambio de estado, típicamente de segundo orden ('transición vítrea'). El término 'cristalino' se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna regular ordenada a nivel molecular y da un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Tales materiales cuando se calienten suficientemente presentarán también las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden ('punto de fusión').

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden existir también en formas solvatadas y no solvatadas. El término 'solvato' se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Un sistema de clasificación actualmente aceptado para hidratos orgánicos es uno que define los hidratos de sitio aislado, de canal, o coordinados con ion metálico - véase *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* por K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua están aisladas del contacto directo unas con otras mediante moléculas orgánicas intermedias. En los hidratos de canal, las moléculas de agua permanecen en canales de retículo donde están próximos a otras moléculas de agua. En hidratos coordinados con ion metálico, las moléculas de agua están unidas al ion metálico.

Cuando el disolvente o agua está estrechamente unido, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Cuando, sin embargo, el disolvente o agua está débilmente unido, como en solvatos de canal y compuestos higroscópicos, el contenido en agua/disolvente dependerá de la humedad y de las condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma.

Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

También están incluidos dentro del alcance de la invención complejos de multicomponente (distintos de sales y solvatos) en los que el fármaco y al menos un componente distinto están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión fármaco-huésped) y co-cristales. Los últimos se definen típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que están unidos entre sí a través de interacciones no covalentes, pero también podrían ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los co-cristales se pueden preparar mediante cristalización en estado fundido, mediante recristalización a partir de disolventes, o moliendo físicamente los componentes juntos - véase *Chem Commun*, 17, 1889-1896, por O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004). Para una revisión general de complejos multicomponente, véase *J Pharm Sci*, 64 (8), 1269-1288, por Halebian (Agosto 1975).

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden existir también en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el estado cristalino verdadero y el estado líquido verdadero (bien en estado fundido o en solución). El mesomorfismo que surge como el resultado de un cambio en temperatura se describe como 'termotrópico' y el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro solvente, se describe como 'liotrópico'. Los compuestos que tienen el potencial para formar mesofases liotrópicas se describen como 'anfifílicos' y están constituidos por moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónico (tal como -COO⁻Na⁺, -COO⁻K⁺, o -SO₃⁻Na⁺) o no iónico (tal como -N⁺(CH₃)₃). Para más información, véase *Crystals and the Polarizing Microscope* por N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4^a Edición (Edward Arnold, 1970).

En adelante en este documento todas las referencias a compuestos de fórmula (I) incluyen referencias a sales, solvatos, complejos multicomponente y cristales líquidos de los mismos y a solvatos, complejos multicomponente y cristales líquidos de sales de los mismos.

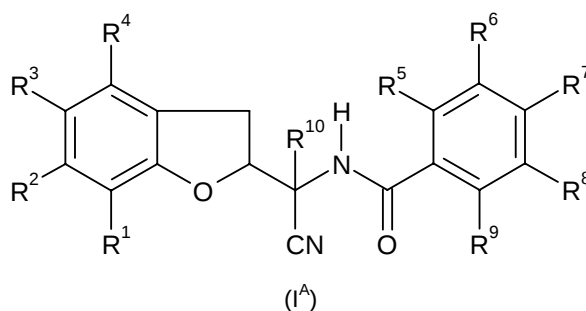
En una realización preferida de los compuestos de fórmula (I), R¹, R², R³ y R⁴ están seleccionados independientemente cada uno de ellos de H, F, Cl, Br, CN, alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄) y OR^B; y R^B es alquilo(C₁-C₄) o haloalquilo(C₁-C₄). Más preferiblemente, al menos uno de R¹, R², R³ y R⁴ es CN y al menos dos de R¹, R², R³ y R⁴ son H. Más preferiblemente aún, uno de R¹ y R⁴ es H y el otro está seleccionado de H, F, Cl, Br y CF₃, y uno de R² y R³ es H y el otro es CN.

En otra realización preferida de los compuestos de fórmula (I), uno de uno de R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ está seleccionado de halo, haloalquilo(C₁-C₄), O-haloalquilo(C₁-C₄), SF₅ y S(O)_m-haloalquilo(C₁-C₄) y los otros son H. Más preferiblemente uno de R⁶ y R⁷ es CF₃, OCF₃, SF₅, SCF₃ o S(O)₂CF₃, y el otro es H. Lo más preferiblemente R⁷ es CF₃, OCF₃, SF₅, SCF₃ o S(O)₂CF₃ y R⁶, R⁸, R¹⁰ y R¹¹ son H.

En otra realización preferida de los compuestos de fórmula (I), R¹⁰ es alquilo(C₁-C₄). Más preferiblemente R¹⁰ es metilo.

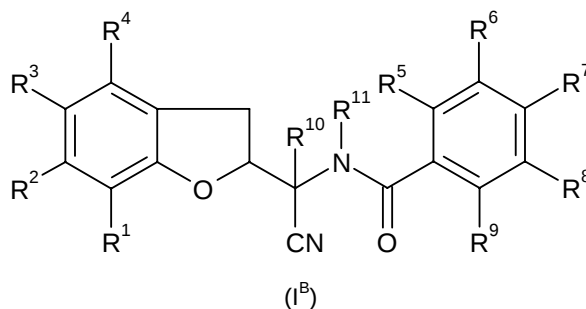
En otra realización preferida de los compuestos de fórmula (I), R¹¹ es H. Más preferiblemente R¹¹ es H y X es O.

Otra realización preferida de los compuestos de fórmula (I) es un compuesto de la fórmula



en la que:

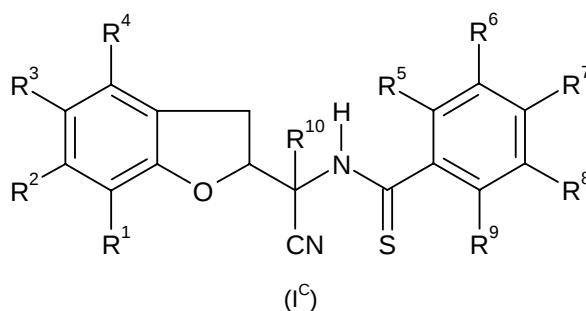
- 5 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 están seleccionados cada uno independientemente a partir de H, halo, CN, alquilo(C₁-C₄) opcionalmente sustituido con R^A , cicloalquilo(C₃-C₆) opcionalmente sustituido con R^A , haloalquilo(C₁-C₄), Ar, Het^A, Het^B, CHO, C(O)-alquilo(C₁-C₄), C(O)-haloalquilo(C₁-C₄), C(O)Ar, C(O)Het^A, C(O)OR^B, C(O)NR^CR^D, OR^B, O-CHO, OC(O)-alquilo(C₁-C₄), OC(O)-haloalquilo(C₁-C₄), OC(O)Ar, OC(O)Het^A, OC(O)OR^E, OC(O)NR^CR^D, NR^CR^D, NH-CHO, NH-C(O)-alquilo(C₁-C₄), NH-C(O)-haloalquilo(C₁-C₄), NH-C(O)Ar, NH-C(O)Het^A, NH-C(O)OR^E, NH-C(O)NR^CR^D, NH-S(O)₂R^E, NH-S(O)₂NR^CR^D, S(O)_nR^E y S(O)₂NR^CR^D.
- 10 R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 están independientemente seleccionados cada uno de ellos de H, halo, alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆), haloalquilo(C₁-C₄), O-alquilo(C₁-C₄), O-cicloalquilo(C₃-C₆), O-haloalquilo(C₁-C₄), SF₅, S(O)_m-alquilo(C₁-C₄), S(O)_m-cicloalquilo(C₃-C₆) y S(O)_m-haloalquilo(C₁-C₄);
- R^{10} es H o alquilo(C₁-C₄);
- R^A está seleccionado de CN, cicloalquilo(C₃-C₆), OR^B, NR^CR^D, S(O)_nR^E, C(O)OR^B, C(O)NR^CR^D, Ar, Het^A y Het^B;
- 15 R^B está seleccionado de H y R^E;
- R^C y R^D están seleccionados cada uno independientemente de H y R^E, o R^C y R^D conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina;
- R^E está seleccionado de Ar, Het^A, cicloalquilo(C₃-C₆), haloalquilo(C₁-C₄) y alquilo(C₁-C₄) opcionalmente sustituidos con cicloalquilo(C₃-C₆), Ar o Het^A;
- 20 Ar es fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos independientemente seleccionados de halo, alquilo(C₁-C₄), OH y O-alquilo(C₁-C₄);
- Het^A es un anillo aromático de 5 ó 6 miembros con un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno adicionales, anillo que puede estar sustituido opcionalmente con hasta tres grupos independientemente seleccionados de halo, alquilo(C₁-C₄) y O-alquilo(C₁-C₄);
- 25 Het^B es un anillo saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros con uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O y S, anillo que puede estar sustituido opcionalmente con hasta tres grupos alquilo(C₁-C₄);
- m es 0, 1 ó 2; y
- n es 0, 1 ó 2.
- 30 En una realización preferida de los compuestos de fórmula (I^A), R^1 , R^2 , R^3 y R^4 están cada uno independientemente seleccionados de H, F, Cl, Br, CN, alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄) y OR^B; y R^B es alquilo(C₁-C₄) o haloalquilo(C₁-C₄). Más preferiblemente, al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es CN y al menos dos de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son H. Más preferiblemente aún, uno de R^1 y R^4 es H y el otro está seleccionado de H, F, Cl, Br y CF₃, y uno de R^2 y R^3 es H y el otro es CN.
- 35 En otra realización preferida de los compuestos de fórmula (I^A), uno de uno de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 está seleccionado de halo, haloalquilo(C₁-C₄), O-haloalquilo(C₁-C₄), SF₅ y S(O)_m-haloalquilo(C₁-C₄) y los otros son H. Más preferiblemente uno de R^6 y R^7 es CF₃, OCF₃, SF₅, SCF₃ o S(O)₂CF₃, y el otro es H. Lo más preferiblemente R^7 es CF₃, OCF₃, SF₅, SCF₃ o S(O)₂CF₃ y R^7 , R^8 , R^{10} y R^{11} son H.
- En otra realización preferida de los compuestos de fórmula (I^A), R^{10} es alquilo(C₁-C₄). Más preferiblemente R^{10} es metilo.
- 40 Otra realización preferida de los compuestos de fórmula (I) es un compuesto de la fórmula



en la que:

- 5 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 están seleccionados cada uno independientemente a partir de H, halo, CN, alquilo(C₁-C₄) opcionalmente sustituido con R^A , cicloalquilo(C₃-C₆) opcionalmente sustituido con R^A , haloalquilo(C₁-C₄), Ar, Het^A, Het^B, CHO, C(O)-alquilo(C₁-C₄), C(O)-haloalquilo(C₁-C₄), C(O)Ar, C(O)Het^A, C(O)OR^B, C(O)NR^CR^D, OR^B, O-CHO, OC(O)-alquilo(C₁-C₄), OC(O)-haloalquilo(C₁-C₄), OC(O)Ar, OC(O)Het^A, OC(O)OR^E, OC(O)NR^CR^D, NR^CR^D, NH-CHO, NH-C(O)-alquilo(C₁-C₄), NH-C(O)-haloalquilo(C₁-C₄), NH-C(O)Ar, NH-C(O)Het^A, NH-C(O)OR^E, NH-C(O)NR^CR^D, NH-S(O)₂R^E, NH-S(O)₂NR^CR^D, S(O)_nR^E y S(O)₂NR^CR^D,
- 10 R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 están independientemente seleccionados cada uno de ellos de H, halo, alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆), haloalquilo(C₁-C₄), O-alquilo(C₁-C₄), O-cicloalquilo(C₃-C₆), O-haloalquilo(C₁-C₄), SF₅, S(O)_m-alquilo(C₁-C₄), S(O)_m-cicloalquilo(C₃-C₆) y S(O)_m-haloalquilo(C₁-C₄);
- R^{10} es H o alquilo(C₁-C₄);
- R^{11} es alquilo(C₁-C₄);
- 15 R^A está seleccionado de CN, cicloalquilo(C₃-C₆), OR^B, NR^CR^D, S(O)_nR^E, C(O)OR^B, C(O)NR^CR^D, Ar, Het^A y Het^B;
- R^B está seleccionado de H y R^E;
- R^C y R^D están seleccionados cada uno independientemente de H y R^E, o R^C y R^D conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina;
- 20 R^E está seleccionado de Ar, Het^A, cicloalquilo(C₃-C₆), haloalquilo(C₁-C₄) y alquilo(C₁-C₄) opcionalmente sustituidos con cicloalquilo(C₃-C₆), Ar o Het^A;
- Ar es fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos independientemente seleccionados de halo, alquilo(C₁-C₄), OH y O-alquilo(C₁-C₄);
- 25 Het^A es un anillo aromático de 5 ó 6 miembros con un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno adicionales, anillo que puede estar sustituido opcionalmente con hasta tres grupos independientemente seleccionados de halo, alquilo(C₁-C₄) y O-alquilo(C₁-C₄);
- Het^B es un anillo saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros con uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O y S, anillo que puede estar sustituido opcionalmente con hasta tres grupos alquilo(C₁-C₄);
- m es 0, 1 ó 2; y
- n es 0, 1 ó 2.
- 30 En una realización preferida de los compuestos de fórmula (I^B), R^1 , R^2 , R^3 y R^4 están seleccionados cada uno independientemente de H, F, Cl, Br, CN, alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄) y OR^B; y R^B es alquilo(C₁-C₄) o haloalquilo(C₁-C₄). Más preferiblemente, al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es CN y al menos dos de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son H. Más preferiblemente aún, uno de R^1 y R^4 es H y el otro está seleccionado de H, F, Cl, Br y CF₃, y uno de R^2 y R^3 es H y el otro es CN.
- 35 En otra realización preferida de los compuestos de fórmula (I^B), uno de uno de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 está seleccionado de halo, haloalquilo(C₁-C₄), O-haloalquilo(C₁-C₄), SF₅ y S(O)_m-haloalquilo(C₁-C₄) y los otros son H. Más preferiblemente uno de R^6 y R^7 es CF₃, OCF₃, SF₅, SCF₃ o S(O)₂CF₃, y el otro es H. Lo más preferiblemente R^7 es CF₃, OCF₃, SF₅, SCF₃ o S(O)₂CF₃ y R^6 , R^8 , R^{10} y R^{11} son H.
- 40 En otra realización preferida de los compuestos de fórmula (I^B), R^{10} es alquilo(C₁-C₄). Más preferiblemente R^{10} es metilo.

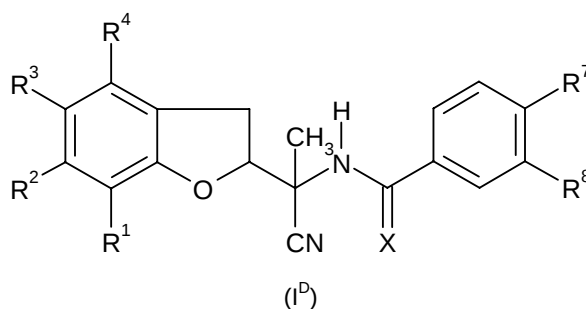
Otra realización preferida de los compuestos de fórmula (I) es un compuesto de la fórmula



en la que:

- 5 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 están seleccionados cada uno independientemente a partir de H, halo, CN, alquilo(C₁-C₄) opcionalmente sustituido con R^A , cicloalquilo(C₃-C₆) opcionalmente sustituido con R^A , haloalquilo(C₁-C₄), Ar, Het^A, Het^B, CHO, C(O)-alquilo(C₁-C₄), C(O)-haloalquilo(C₁-C₄), C(O)Ar, C(O)Het^A, C(O)OR^B, C(O)NR^CR^D, OR^B, O-CHO, OC(O)-alquilo(C₁-C₄), OC(O)-haloalquilo(C₁-C₄), OC(O)Ar, OC(O)Het^A, OC(O)OR^E, OC(O)NR^CR^D, NR^CR^D, NH-CHO, NH-C(O)-alquilo(C₁-C₄), NH-C(O)-haloalquilo(C₁-C₄), NH-C(O)Ar, NH-C(O)Het^A, NH-C(O)OR^E, NH-C(O)NR^CR^D, NH-S(O)₂R^E, NH-S(O)₂NR^CR^D, S(O)_nR^E y S(O)₂NR^CR^D,
- 10 R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 están independientemente seleccionados cada uno de ellos de H, halo, alquilo(C₁-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆), haloalquilo(C₁-C₄), O-alquilo(C₁-C₄), O-cicloalquilo(C₃-C₆), O-haloalquilo(C₁-C₄), SF₅, S(O)_m-alquilo(C₁-C₄), S(O)_m-cicloalquilo(C₃-C₆) y S(O)_m-haloalquilo(C₁-C₄);
- R^{10} es H o alquilo(C₁-C₄);
- R^{11} es alquilo(C₁-C₄);
- 15 R^A está seleccionado de CN, cicloalquilo(C₃-C₆), OR^B, NR^CR^D, S(O)_nR^E, C(O)OR^B, C(O)NR^CR^D, Ar, Het^A y Het^B;
- R^B está seleccionado de H y R^E;
- R^C y R^D están seleccionados cada uno independientemente de H y R^E, o R^C y R^D conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina;
- 20 R^E está seleccionado de Ar, Het^A, cicloalquilo(C₃-C₆), haloalquilo(C₁-C₄) y alquilo(C₁-C₄) opcionalmente sustituidos con cicloalquilo(C₃-C₆), Ar o Het^A;
- Ar es fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos independientemente seleccionados de halo, alquilo(C₁-C₄), OH y O-alquilo(C₁-C₄);
- 25 Het^A es un anillo aromático de 5 ó 6 miembros con un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno adicionales, anillo que puede estar sustituido opcionalmente con hasta tres grupos independientemente seleccionados de halo, alquilo(C₁-C₄) y O-alquilo(C₁-C₄);
- Het^B es un anillo saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros con uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O y S, anillo el cual puede estar sustituido opcionalmente con hasta tres grupos alquilo(C₁-C₄);
- m es 0, 1 ó 2; y
- n es 0, 1 ó 2.
- 30 En una realización preferida de los compuestos de fórmula (I^C), R^1 , R^2 , R^3 y R^4 están seleccionados cada uno independientemente de H, F, Cl, Br, CN, alquilo(C₁-C₄), haloalquilo(C₁-C₄) y OR^B; y R^B es alquilo(C₁-C₄) o haloalquilo(C₁-C₄). Más preferiblemente, al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es CN y al menos dos de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son H. Más preferiblemente aún, uno de R^1 y R^4 es H y el otro está seleccionado de H, F, Cl, Br y CF₃, y uno de R^2 y R^3 es H y el otro es CN.
- 35 En otra realización preferida de los compuestos de fórmula (I^C), uno de uno de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 está seleccionado de halo, haloalquilo(C₁-C₄), O-haloalquilo(C₁-C₄), SF₅ y S(O)_m-haloalquilo(C₁-C₄) y los otros son H. Más preferiblemente uno de R^6 y R^7 es CF₃, OCF₃, SF₅, SCF₃ o S(O)₂CF₃, y el otro es H. Lo más preferible R^7 es CF₃, OCF₃, SF₅, SCF₃ o S(O)₂CF₃ y R^5 , R^8 , R^{10} y R^{11} son H.
- 40 En otra realización preferida de los compuestos de fórmula (I^C), R^{10} es alquilo(C₁-C₄). Más preferiblemente R^{10} es metilo.

Otra realización preferida de los compuestos de fórmula (I) es un compuesto de la fórmula



en la que:

X es O o S;

- 5 R^1 y R^4 están seleccionados cada uno independientemente de H, halo, CN, alquilo(C₁-C₄) opcionalmente sustituido con R^A , haloalquilo(C₁-C₄) y OR^B ;

uno de R^2 y R^3 es CN y el otro está seleccionado de H y CN;

uno de R^7 y R^8 es CF₃, OCF₃, SF₅, SCF₃ o S(O)₂CF₃ y el otro es H;

R^A está seleccionado de CN y OR^B ;

- 10 R^B está seleccionado de H y R^E ; y

R^E está seleccionado de haloalquilo(C₁-C₄) y alquilo(C₁-C₄).

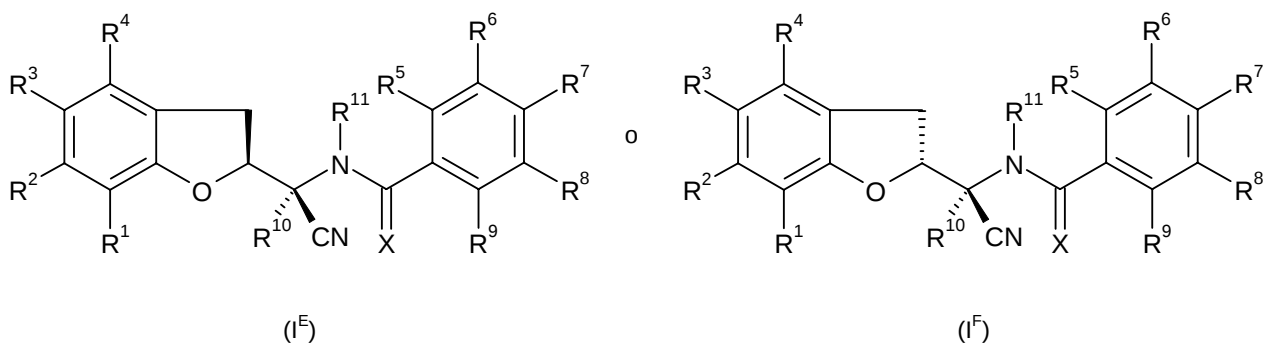
En una realización preferida de los compuestos de fórmula (I^D), R^1 y R^4 están seleccionados cada uno independientemente de H, Cl, Br y CF₃, R^7 es CF₃, OCF₃, SF₅, SCF₃ o S(O)₂CF₃, y R^8 es H. Más preferiblemente R^1 está seleccionado de H, Cl, Br y CF₃, R^2 es H, R^3 es CN, y R^4 es H.

- 15 En otra realización preferida de los compuestos de fórmula (I^D), X es O.

En otra realización preferida de los compuestos de fórmula (I^D), X es O, R^1 y R^4 están seleccionados cada uno independientemente de H, Cl, Br y CF₃, R^7 es CF₃, OCF₃, SF₅, SCF₃ o S(O)₂CF₃, y R^8 es H. Más preferiblemente R^1 está seleccionado de H, Cl, Br y CF₃, R^2 es H, R^3 es CN, y R^4 es H.

Otras realizaciones preferidas de los compuestos de fórmula (I) son compuestos de la fórmula

20



en las que es alquilo(C₁-C₄) y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} son como se definen en cualesquiera de las realizaciones precedentes de los compuestos de fórmulas (I), (I^A), (I^B), (I^C) e (I^D), y en las que la estereoquímica representada es la estereoquímica relativa más que la estereoquímica absoluta. Se reconocerá que la fórmula (I^E) representa el diastereómero (R^* , R^*) y la fórmula (I^F) representa el diastereómero (R^* , S^*).

- 25 Los compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la fórmula (I) incluyen:

N-[1-ciano-1-(5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)etil]-4-[(trifluorometil)tio]benzamida,

N-{[(1 R^*)-1-ciano-1-[(2 R^*)-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]etil]-4-[(trifluorometil)tio]benzamida,

N-{[(1 R)-1-ciano-1-[(2 R)-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]etil]-4-[(trifluorometil)tio]benzamida,

N-{[(1 S)-1-ciano-1-[(2 S)-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]etil]-4-[(trifluorometil)tio]benzamida,

- 30 *N*-{[(1 R^*)-1-ciano-1-[(2 S^*)-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]etil]-4-[(trifluorometil)tio]benzamida,

N-{[(1 R)-1-ciano-1-[(2 S)-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]etil]-4-[(trifluorometil)tio]benzamida,

N-{(1*S*)-1-ciano-1-[(2*R*)-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]etil}-4-[(trifluorometil)tio]benzamida,

N-[1-ciano-1-(5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)etil]-4-(trifluorometoxi)benzamida,

N-{(1*R*^{*})-1-ciano-1-[(2*R*^{*})-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]etil}-4-(trifluorometoxi)benzamida,

N-{(1*R*)-1-ciano-1-[(2*R*)-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]etil}-4-(trifluorometoxi)benzamida,

5 *N*-{(1*S*)-1-ciano-1-[(2*S*)-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]etil}-4-(trifluorometoxi)benzamida

N-{(1*R*^{*})-1-ciano-1-[(2*S*^{*})-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]etil}-4-(trifluorometoxi)benzamida,

N-{(1*R*)-1-ciano-1-[(2*S*)-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]etil}-4-(trifluorometoxi)benzamida,

N-{(1*S*)-1-ciano-1-[(2*R*)-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]etil}-4-(trifluorometoxi)benzamida,

N-[1-(7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)-1-cianoetil]-4-(trifluorometoxi)benzamida,

10 *N*-{(1*R*^{*})-1-[(2*R*^{*})-7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]-1-cianoetil}-4-(trifluorometoxi)benzamida,

N-{(1*R*)-1-[(2*R*)-7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]-1-cianoetil}-4-(trifluorometoxi)benzamida,

N-{(1*S*)-1-[(2*S*)-7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]-1-cianoetil}-4-(trifluorometoxi)benzamida,

N-{(1*R*^{*})-1-[(2*S*^{*})-7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]-1-cianoetil}-4-(trifluorometoxi)benzamida,

N-{(1*R*)-1-[(2*S*)-7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]-1-cianoetil}-4-(trifluorometoxi)benzamida,

15 *N*-{(1*S*)-1-[(2*R*)-7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]-1-cianoetil}-4-(trifluorometoxi)benzamida,

N-[1-(7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)-1-cianoetil]-4-(pentafluorotio)benzamida,

N-{(1*R*^{*})-1-[(2*R*^{*})-7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]-1-cianoetil}-4-(pentafluorotio)benzamida.

N-{(1*R*)-1-[(2*R*)-7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]-1-cianoetil}-4-(pentafluorotio)benzamida.

N-{(1*S*)-1-[(2*S*)-7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]-1-cianoetil}-4-(pentafluorotio)benzamida,

20 *N*-{(1*R*^{*})-1-[(2*S*^{*})-7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]-1-cianoetil}-4-(pentafluorotio)benzamida,

N-{(1*R*)-1-[(2*S*)-7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]-1-cianoetil}-4-(pentafluorotio)benzamida, y

N-{(1*S*)-1-[(2*R*)-7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]-1-cianoetil}-4-(pentafluorotio)benzamida.

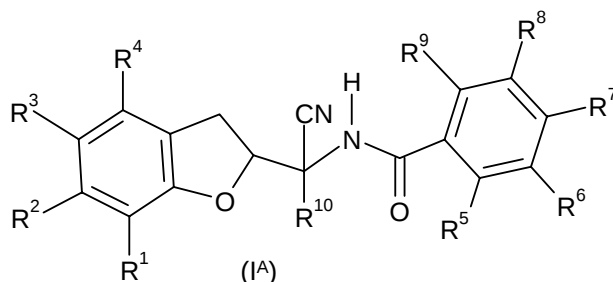
En un aspecto adicional, la presente invención proporciona procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente, veterinariamente o agrícolamente aceptable del mismo, o un solvato (incluyendo hidrato) farmacéuticamente, veterinariamente o agrícolamente aceptable de cualquier entidad, como se ilustra más adelante.

Será patente para aquellos expertos en la técnica que los grupos funcionales sensibles pueden necesitar protegerse y desprotegerse durante la síntesis de un compuesto de la invención. Esto puede lograrse mediante procedimientos convencionales, por ejemplo como se describen en "Protective Groups in Organic Synthesis" por TW Greene y PGM Wuts, John Wiley & Sons Inc (1999), y referencias en éstos.

Los siguientes procesos son ilustrativos de los procedimientos sintéticos generales que pueden adoptarse con el fin de obtener los compuestos de la invención.

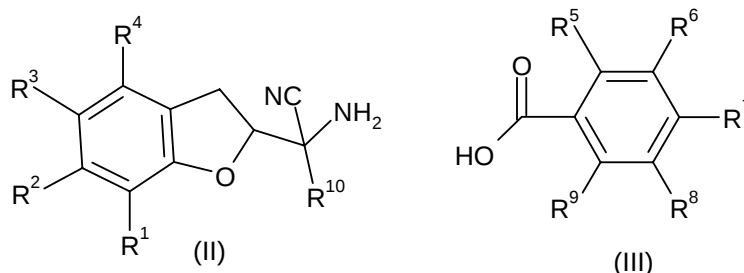
Cuando uno o más de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ contienen grupos funcionales reactivos entonces se puede proporcionar protección adicional de acuerdo con procedimientos estándar durante la síntesis de compuestos de fórmula (I). En los procesos descritos más adelante, para todos los precursores sintéticos usados en la síntesis de compuestos de fórmula (I), las definiciones de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ en las que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ son como se definen para la fórmula (I), se desea que incluyan opcionalmente variantes protegidas adecuadamente, P¹, P², P³, P⁴, P⁵, P⁶, P⁷, P⁸, P⁹, P¹⁰ y P¹¹. Tales grupos protectores adecuados para estas funcionalidades se describen en las referencias enumeradas en el presente documento y el uso de estos grupos protectores cuando sean necesarios se desea específicamente que entre dentro del alcance de los procesos descritos en la presente invención para producir compuestos de fórmula (I) y sus precursores. Cuando se usan grupos protectores adecuados, después estos necesitarán eliminarse para producir compuestos de fórmula (I). La desprotección se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos estándar que incluyen aquellos descritos en las referencias enumeradas en el presente documento.

1 Síntesis de compuestos de fórmula (I^A)

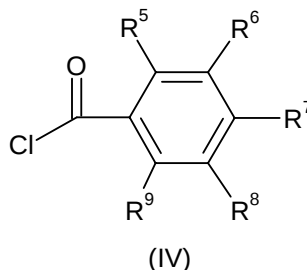


1.1 Formación de enlace amida

Los compuestos de fórmula (I^A) en los que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son como se definen para fórmula (I) se pueden sintetizar mediante el acoplamiento de amino-nitrilos de fórmula (II), en la que R¹, R², R³, R⁴, y R¹⁰ son como se definen para fórmula (I) con ácidos de fórmula (III), en la que R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen para fórmula (I), o derivados ácidos adecuadamente activados tales como haluros de acilo, ésteres o anhídridos.

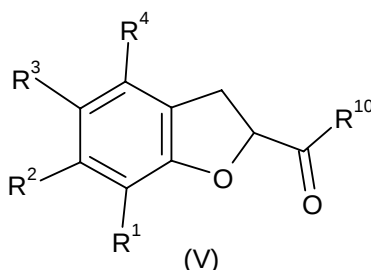


Aquellos expertos en la técnica reconocerán que se pueden usar muchas condiciones de reacción de la bibliografía estándar para llevar a cabo dicha formación de enlaces amida; algunas de éstas se examinaron en "Amide bond formation and peptide coupling" C.A.G.N. Montalbetti and V. Falque, Tetrahedron, 2005, 61, 10827-10852.



Por ejemplo, se pueden hacer reaccionar los amino-nitrilos de fórmula (II) con cloruros de ácido de fórmula (IV), en los que R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen para fórmula (I), en un disolvente dipolar aprótico, tal como tetrahidrofurano, en la presencia de una base, tal como diisopropiletilamina, a temperatura reducida, típicamente 0°C durante 2 a 24 horas.

1.2 Síntesis de amino-nitrilos de fórmula (II)



Los amino-nitrilos de fórmula (II) en los que R¹, R², R³, R⁴, y R¹⁰ son como se definen para fórmula (I) se pueden sintetizar a partir de cetonas de fórmula (V) usando condiciones de síntesis de Strecker de bibliografía estándar. Por ejemplo, las cetonas de fórmula (V) se pueden hacer reaccionar con cloruro de amonio en amoniaco metanólico a temperatura ambiente durante 15 – 45 minutos seguidos por la adición de cianuro de sodio y continuando la reacción a temperatura ambiente durante 2 - 10 horas.

Los amino-nitrilos de fórmula (II) en los que R¹, R², R³, R⁴, y R¹⁰ son como se definen para fórmula (I) tienen dos estereocentros, uno en alfa y uno en beta al nitrilo, a condición de que R¹, R², R³, R⁴, y R¹⁰ carezcan de estereocentros. Los aminonitrilos de fórmula (II) con estereoquímica definida en alfa al nitrilo se pueden preparar

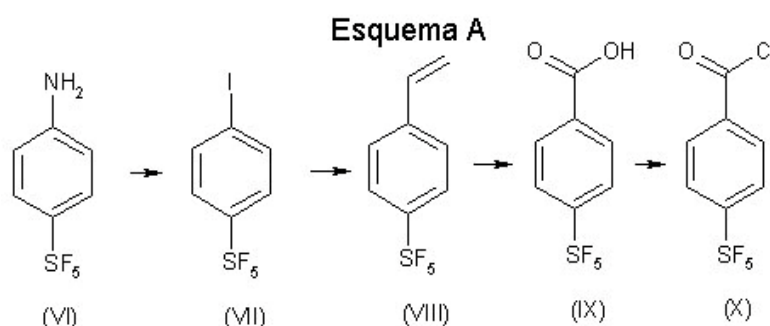
usando una diversidad de síntesis de Strecker asimétricas de la bibliografía. Algunos de estos procedimientos se describen en Org.Letters, 2000, 2, 6, 867-870; Tetrahedron – Asymmetry 2001, 12, 1147-1150; J.Amer. Chem. Soc. 2003, 125, 5634-5635; J.Amer. Chem. Soc., 1998, 120, 5315-5316; Tetrahedron Letters, 1996, 37, 33, 5839-5840; y Org. Letters, 2004, 5, 26, 5027-5029.

5 1.3 Cloruros de ácido de fórmula (IV)

La mayoría de los cloruros de ácido de fórmula (IV) se pueden preparar mediante procedimientos de la bibliografía estándar, bien conocidos por aquellos expertos en la técnica, a partir de los ácidos de fórmula (III). Los ácidos de fórmula (III) están generalmente disponibles comercialmente o se preparan mediante procedimientos de la bibliografía estándar bien conocidos por aquellos expertos en la técnica.

- 10 Los ácidos de fórmula (III), en los que uno de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es SF_5 y los otros de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son como se definen para fórmula (I), se pueden preparar como se describe en los documentos WO-0547240, WO-0547239, JP-2004067525, WO-0397591, US-6140528 y W.A.Sheppard, J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 3064-3072 o mediante modificaciones simples de los procedimientos descritos en éstos.

Específicamente, se puede preparar cloruro de 4-pentafluorotiobenzilo de acuerdo con el esquema A.



- 15 1-yodo-4-(pentafluorotiobenceno), el compuesto de fórmula (VII), se puede preparar mediante la reacción de la sal de diazonio formada mediante la reacción de 4-(pentafluorotiobencil)anilina con nitrito de sodio en ácido clorhídrico acuoso, con yoduro de potasio. La sal de diazonio se forma preferiblemente a 0°C; la yodación subsiguiente puede tener lugar a temperatura ambiente durante un periodo de 18 – 60 horas. El alqueno de fórmula (VIII) se puede preparar mediante reacción del compuesto de yodo de fórmula (VII) con tributil(vinil)estaño usando un catalizador de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en un disolvente polar, tal como *N,N*-dimetilformamida a 100°C, bajo nitrógeno, durante 1 – 5 horas, típicamente 1,5 horas. El ácido de fórmula (IX) se puede preparar mediante oxidación del alqueno, de fórmula (VIII) usando, por ejemplo, peryodato de sodio en una mezcla disolvente de acetonitrilo/tetracloruro de carbono/agua en presencia de un catalizador de hidrato de cloruro de rutenio (III), bajo una atmósfera inerte, a temperatura ambiente durante 1 – 20 horas. El cloruro de ácido de fórmula (X) se puede preparar a partir del ácido de fórmula (IX) usando procedimientos de la bibliografía bien conocidos por aquellos expertos en la técnica, tales como por ejemplo calentar con cloruro de tionilo en exceso a 65°C durante 2 – 4 horas.

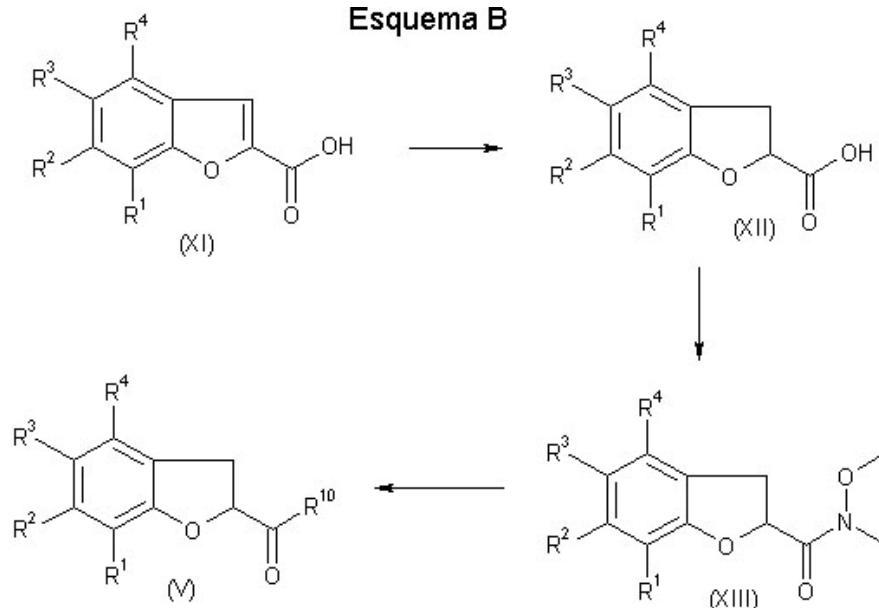
- 20 El ácido de fórmula (IX) se puede preparar directamente a partir del compuesto de fórmula (VII) mediante reacción de dióxido de carbono con una especie organometálica generada a partir de (VII); por ejemplo usando cloruro de isopropilmagnesio en un disolvente aprótico anhidro tal como tetrahydrofurano.

Se pueden también obtener comercialmente compuestos de fórmula (IX) y (X).

1.4 Síntesis de las cetonas de fórmula (V)

Las cetonas de fórmula (V), en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^{10} son como se definen para fórmula (I), se pueden preparar como se muestra en el esquema B.

Esquema B

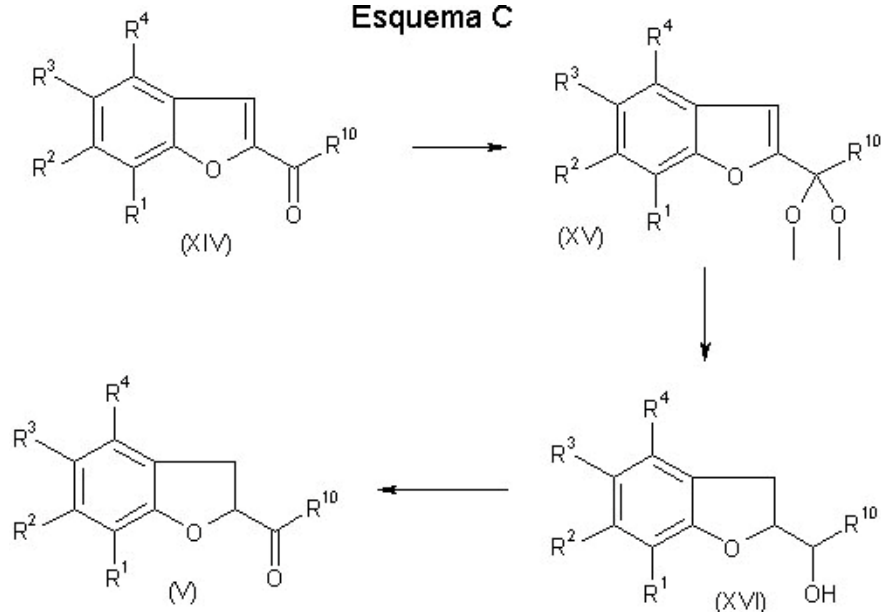


Los dihidrofuranos de fórmula (XII), en los que R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para fórmula (I), se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula (XI) usando agentes reductores estándar, tales como hidrógeno en presencia de un catalizador metálico tal como hidróxido de paladio sobre carbono en un disolvente prótico, por ejemplo ácido acético, o aquellos descritos en "Handbook of Reagents for Organic Synthesis – Oxidising and Reducing Agents" editado por S.D.Burke y R.L.Danheiser. Las metoxiamidas de fórmula (XIII) se pueden preparar mediante el acoplamiento de los ácidos de fórmula (XII) con clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina en presencia de 1,1-carbonildiimidazol en un disolvente aprótico anhidro, tal como diclorometano, durante 1 – 72 horas. Las cetonas de fórmula (V) se pueden preparar mediante la reacción de las metoxiamidas de fórmula (XIII) con reactivos organometálicos, tales como reactivos de Grignard, en un disolvente aprótico típicamente tetrahidrofurano a temperatura reducida, normalmente 0°C en una atmósfera inerte.

Los ácidos de fórmula (XII) pueden estar también disponibles comercialmente o prepararse de acuerdo con procedimientos de la bibliografía estándar. Tales ácidos se pueden tomar a través del resto de las reacciones en el esquema B.

Alternativamente, las cetonas de fórmula (V), en las que R¹, R², R³, R⁴, y R¹⁰ son como se definen para fórmula (I), se pueden preparar como se muestra en el esquema C.

Esquema C

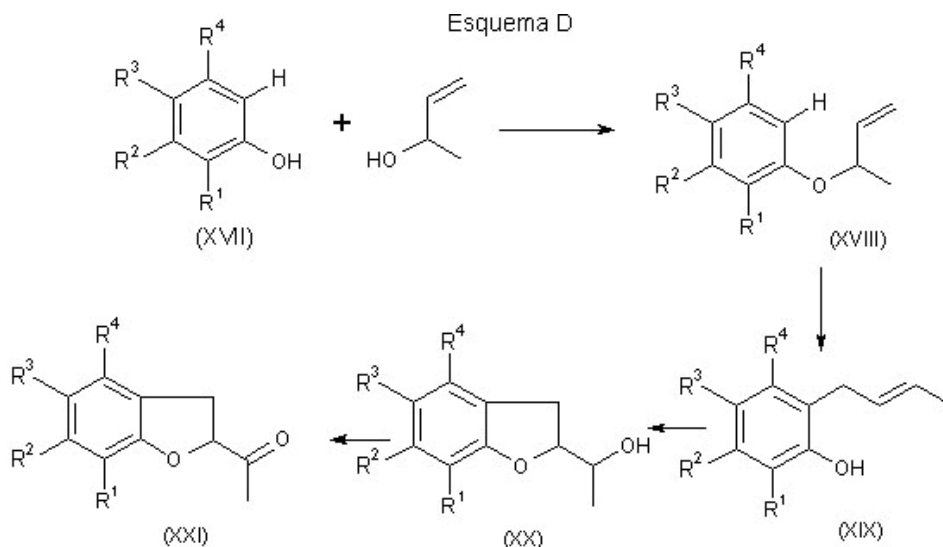


Las cetonas de fórmula (XIV), en las que R¹, R², R³, R⁴, y R¹⁰ son como se definen para fórmula (I), se pueden proteger como los cetales mediante reacción con trimetilortoformiato en presencia de un catalizador ácido, típicamente ácido *p*-toluenosulfónico, en metanol a reflujo durante varias horas, típicamente 1,5 horas. Los dihidrofuranos de fórmula (XVI) se pueden preparar a partir de los benzofuranos de fórmula (XV) compuestos de fórmula (XI) usando agentes reductores estándar, tales como hidrógeno en presencia de un catalizador metálico tal

como hidróxido de paladio sobre carbono húmedo en un disolvente prótico, por ejemplo 2-propanol, o aquellos descritos en "Handbook of Reagents for Organic Synthesis – Oxidising and Reducing Agents" editado por S.D. Burke y R.L. Danheiser. Usando las condiciones descritas anteriormente, tiene lugar la desprotección del cetal y la cetona se reduce al alcohol secundario. La oxidación a las cetonas de fórmula (V) se puede llevar a cabo usando agentes oxidantes estándar, tales como dióxido de manganeso en ciclohexano o aquellos descritos en "Handbook of Reagents for Organic Synthesis – Oxidising and Reducing Agents" editado por S.D. Burke y R.L. Danheiser.

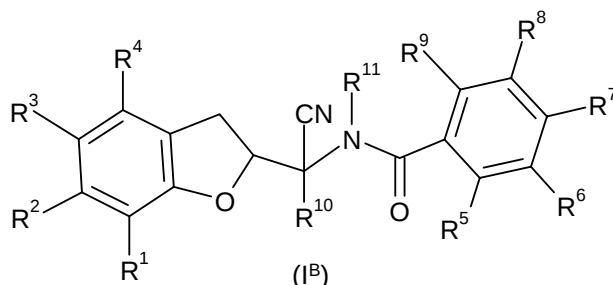
Los compuestos de fórmula (V), en los que $R^{10} = CH_3$ y R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen para fórmula (I) se pueden preparar a partir de los cloruros de ácido de fórmula (XVII) mediante reacción con bromuro de metilmagnesio en presencia de acetilacetato de hierro, en un disolvente aprótico anhidro, tal como tetrahidrofurano, a temperatura reducida, normalmente $-78^\circ C$.

En particular, las cetonas de fórmula (XXI) se pueden preparar como se muestra en el esquema D.



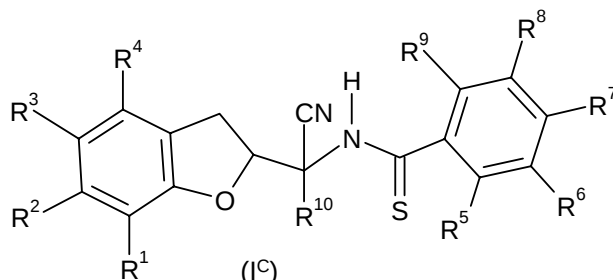
Los compuestos de fórmula (XVIII), en los que R^1, R^2, R^3 y R^4 son como se definen para fórmula (I) se pueden preparar mediante la adición de azodicarboxilato de diisopropilo a los fenoles de fórmula (XVII) y but-3-en-2-ol en presencia de trifenilfosfina en un disolvente adecuado, típicamente tetrahidrofurano, asegurando que la temperatura no se eleva por encima de $20^\circ C$ durante la adición. La reacción se agita después a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo largo, típicamente 18 horas. El compuesto de fórmula (XIX) se puede preparar a partir del compuesto de fórmula (XVIII) calentando durante un periodo de tiempo, 15 – 60 minutos, en un disolvente de alto punto de ebullición típicamente a $250^\circ C$, tal como *N,N*-dietilanilina, usando, por ejemplo, un horno de microondas de 300 W. Los compuestos de fórmula (XIX) se oxidan a (XX) usando ácido 3-cloroperbenzoico en un disolvente aprótico, tal como diclorometano, bajo una atmósfera inerte, a temperatura reducida, típicamente $0^\circ C$, durante toda una noche. Las cetonas de fórmula (XXI) se pueden preparar a partir de los alcoholes de fórmula (XX) usando agentes oxidantes estándar, tales como peryodinano de Dess-Martin o aquellos descritos en "Handbook of Reagents for Organic Synthesis – Oxidising and Reducing Agents" editado por S.D. Burke y R.L. Danheiser

2 Síntesis de compuestos de fórmula (I^B)



Los compuestos de fórmula (I^B), en los que $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ y R^{10} se definen como para compuestos de fórmula (I) y R^{11} es alquilo (C_1 - C_4) se puede preparar mediante la *N*-alquilación de compuestos de fórmula (I^A) usando procedimientos de la bibliografía estándar bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, el anión de compuestos de fórmula (I^A) se puede preparar *in situ* mediante la adición de hidruro de sodio, u otra base fuerte, en un disolvente aprótico dipolar tal como tetrahidrofurano a temperatura reducida, normalmente $0^\circ C$. Las amidas *N*-alquiladas de fórmula (I^B) se pueden preparar mediante reacción del anión con compuestos de fórmula $R^{11}-Y$, en los que Y es un grupo saliente adecuado, que incluye pero no se limita a -halo, tal como cloruro, bromuro o yoduro, metanosulfonato (mesilato), y toluenosulfonato (tosilato) a temperatura ambiente durante varias horas, típicamente 16 horas.

3 Síntesis de compuestos de fórmula (1^C)



Los compuestos de fórmula (1^C), en los que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ se definen como para compuestos de fórmula (I), se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (1^A) usando condiciones de bibliografía estándar para convertir amidas en tioamidas. Por ejemplo, sometiendo a reflujo con reactivo de Lawesson durante varias horas, típicamente 16 horas, en un disolvente adecuado, típicamente tetrahidrofurano.

5 Interconversiones de grupos funcionales.

Los sustituyentes, R¹, R², R³ y R⁴, en los que como se define para compuestos de fórmula (I), en compuestos de fórmula (1^A) o compuestos de fórmula (V), se pueden convertir, donde sea químicamente factible, en otros sustituyentes, R¹, R², R³ y R⁴ como se definen para compuestos de fórmula (1^A). Por ejemplo, compuestos de fórmula (1^A) o (V), en los que uno o más de R¹, R², R³ y R⁴ es NH₂, que se pueden obtener mediante reducción del compuesto nitrosustituido correspondiente usando agentes reductores estándar tales como aquellos descritos en "Handbook of Reagents for Organic Synthesis –Oxidising and Reducing Agents" editado por S.D. Burke y R.L. Danheiser, pueden monoalquilarse/bis-alquilarse, monosulfonilarse/bis-sulfonilarse o acilarse usando condiciones de la bibliografía estándar.

Los compuestos de fórmula (1^A) o los compuestos de fórmula (V), en los que uno de R¹, R², R³ y R⁴ es halo, particularmente bromo, son intermedios particularmente útiles para fabricar otros compuestos de fórmula (1^A) o compuestos de fórmula (V). Tales compuestos de bromo pueden sufrir acoplamientos de Suzuki con ácidos o ésteres bóricos sustituidos en presencia de un catalizador de paladio(0) o paladio(II) dando compuestos de fórmula (1^A) o compuestos de fórmula (V), en los que uno de R¹, R², R³ y R⁴ es alquilo, o cicloalquilo, o cicloalquilalquilo, o arilo, o arilalquilo. Los ésteres se pueden obtener a partir de tales compuestos de bromo mediante la carbonilación catalizada por Pd usando monóxido de carbono en presencia de alcoholes en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida. Estos ésteres se pueden convertir en ácidos y amidas usando procedimientos de la bibliografía bien conocidos por aquellos expertos en la técnica. Estos compuestos de bromo pueden sufrir también una diversidad de reacciones de acoplamiento organometálicas. Para estas reacciones, otros grupos funcionales sensibles en otro sitio en la molécula pueden requerir protección apropiada. Por ejemplo, la litiación usando butillitio en disolventes apróticos, tales como tetrahidrofurano, en una atmósfera inerte, da especies de arillitio intermedias que se pueden hacer reaccionar con sulfuros de dialquilo para dar derivados de alquiltio. Éstos se oxidan fácilmente a sulfoxidos y sulfonas usando agentes oxidantes estándar, tales como aquellos descritos en "Handbook of Reagents for Organic Synthesis –Oxidising and Reducing Agents" editado por S.D. Burke y R.L. Danheiser.

Estas especies de arillitio se pueden hacer reaccionar con ésteres cloroformiato para dar compuestos de fórmula (1^A) o compuestos de fórmula (V), en los que uno de R¹, R², R³ y R⁴ es -COO(alquilo).

Los compuestos de bromo pueden sufrir también acoplamientos de Stille, Tebbe, Buchwald y Heck de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía.

En particular, los compuestos de fórmula (V) en los que R³ = yodo se pueden convertir en compuestos de fórmula (V), en los que R³ es ciano, mediante reacción con cianuro cuproso, en presencia de bromuro de tetrabutilamonio en agua usando un horno de microondas de 100 W para calentar la reacción a temperaturas que varían de 140°-180°C durante unos pocos minutos, típicamente no más de 3 minutos. Los compuestos de fórmula (V), en los que R³ es bromo (o cloro) se pueden preparar a partir del compuesto de yodo correspondiente sonicando con bromuro (o cloruro) de níquel en DMF durante 15 – 45 minutos, típicamente 20 minutos, seguido de calentamiento en un horno de microondas de 100 W a 170°C durante unos pocos minutos, típicamente 5 minutos. Específicamente, se puede preparar ácido 5-yodo-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-carboxílico a partir de ácido 2,3-dihidro-1-benzofuran-2-carboxílico mediante yodación con dicloroyodato de benciltrimetilamonio en la presencia de cloruro de cinc en un disolvente adecuado, típicamente ácido acético, a temperatura ambiente durante 30 – 50 horas.

Se apreciará también por parte de las personas expertas en la técnica que, dentro de ciertos procesos descritos, se puede variar el orden de las etapas de síntesis empleadas y dependerá entre otros de factores tales como la naturaleza de otros grupos funcionales presentes en un sustrato particular, la disponibilidad de intermedios clave, y la estrategia de grupo protector (si hay alguna) a adoptarse. Claramente, tales factores influirán también en la elección del reactivo a usar en las etapas de síntesis citadas.

La persona experta apreciará que los compuestos de la invención se podrían fabricar mediante procedimientos distintos de aquellos descritos en el presente documento, mediante adaptación de los procedimientos descritos en el presente documento y/o adaptación de procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo la técnica descrita en el presente documento, o usando libros de texto estándar tales como "Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Transformations", RC Larock, Wiley-VCH (1999 o ediciones posteriores).

Se entenderá que los procedimientos de transformación sintética mencionados en el presente documento están sólo

a modo de ejemplo y se pueden llevar a cabo en diversas secuencias diferentes con el fin de que los compuestos deseados se puedan ensamblar eficientemente. El químico experto ejercitará su juicio y habilidad para dar con la secuencia de reacciones más eficiente para la síntesis de un compuesto objetivo dado.

5 Los compuestos de fórmula (I) tienen actividad antiparasitaria y de este modo son útiles en el control de infestaciones parasitarias en animales huésped.

El parásito puede ser un endoparásito, tal como un helminto, o un ectoparásito, tal como un artrópodo.

10 Ejemplos de helmintos incluyen parásitos del filo Platelminotos (tales como cestodos y trematodos; por ejemplo *Fasciola* spp.; *Fascioloides* spp.; *Paramphistomum* spp.; *Dicrocoelium* spp.; *Eurytrema* spp.; *Ophisthorchis* spp.; *Fasciolopsis* spp.; *Echinostoma* spp.; *Paragonimus* spp.) y del filo Nematodos (tales como nematodos filariales, intestinales y tisulares; por ejemplo *Haemonchus* spp.; *Ostertagia* spp.; *Cooperia* spp.; *Oesphagastomum* spp.; *Nematodirus* spp.; *Dictyocaulus* spp.; *Trichuris* spp.; *Toxocara* spp.; *Toxascaris* spp.; *Trichinella* spp.; *Dirofilaria* spp.; *Ancylostoma* spp.; *Necator* spp.; *Strongyloides* spp.; *Capillaria* spp.; *Ascaris* spp.; *Enterobius* spp.; y *Trichostrongylus* spp.).

15 Ejemplos de artrópodos incluyen Acarina, incluyendo garrapatas (por ejemplo *Ixodes* spp., *Boophilus* spp. por ejemplo *Boophilus microplus*, *Amblyomma* spp., *Hyalomma* spp., *Rhipicephalus* spp. por ejemplo *Rhipicephalus appendiculatus*, *Haemaphysalis* spp., *Dermacentor* spp., *Ornithodoros* spp. (por ejemplo *Ornithodoros moubata*)), ácaros (por ejemplo *Damalinia* spp., *Dermanyssus gallinae*, *Sarcoptes* spp. por ejemplo *Sarcoptes scabiei*, *Psoroptes* spp., *Chorioptes* spp., *Demodex* spp., *Eutrombicula* spp.); dípteros (por ejemplo *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Muscid* spp. por ejemplo *Stomoxys calcitrans* y *Haematobia irritans*, *Hypoderma* spp., *Gastrophilus* spp., *Simulium* spp.); hemípteros (por ejemplo *Triatoma* spp.); Phthiraptera (por ejemplo *Damalinia* spp., *Linognathus* spp.); Siphonaptera (por ejemplo *Ctenocephalides* spp.); dictiópteros (por ejemplo *Periplaneta* spp., *Blatella* spp.) e himenópteros (por ejemplo *Monomorium pharaonis*).

Los compuestos de fórmula (I) son particularmente útiles para el control de infestaciones helmínticas.

25 El animal huésped puede ser un mamífero o un no mamífero, tal como un pájaro o un pez. Cuando el animal huésped es un mamífero, puede ser un ser humano o un mamífero no humano. Los mamíferos no humanos incluyen animales de ganado y animales de compañía, tales como ganado vacuno, ovejas, cabras, équidos, cerdos, perros y gatos.

30 Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar mediante cualquier vía adecuada. Ejemplos de vías adecuadas de administración incluyen administración oral, tópica y parenteral. La elección de la vía dependerá de la especie del animal huésped y de la naturaleza de la infestación parasitaria. Por ejemplo, se puede preferir la administración oral en el caso de un huésped ser humano o animal de compañía, o para el tratamiento de endoparásitos, mientras la administración tópica puede ser más conveniente para tratar grandes números de animales de ganado tales como una manada de ganado vacuno.

35 Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar solos o en una formulación apropiada para el uso específico previsto. Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto de los componentes activos. La elección del excipiente dependerá en un gran grado de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente en solubilidad y estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

40 Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar como productos cristalinos o amorfos, por ejemplo, dispersiones secadas mediante pulverización o según se producen mediante extrusión en estado fundido o nanomolido. Se pueden obtener, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas (por ejemplo, películas de rápida disolución o mucoadhesivas) mediante procedimientos tales como precipitación, cristalización, secado por congelación, o secado por pulverización, o secado evaporador. Se puede usar para este propósito secado por microondas o por radiofrecuencia.

50 Los procedimientos mediante los que se pueden administrar los compuestos de fórmula (I) incluyen administración oral mediante cápsula, bolo, comprimido, polvo, pastillas, gomas de mascar, multiparticulados y nanoparticulados, geles, solución sólida, películas, pulverizaciones o formulación líquida. Las formas líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes, pociones y elixires. Se pueden emplear tales formulaciones como agentes de carga en cápsulas blandas o duras y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Se pueden preparar también formulaciones líquidas mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, a partir de un saquillo. Las pociones orales se preparan comúnmente disolviendo o suspendiendo el ingrediente activo en un medio adecuado.

55 Así se pueden preparar composiciones útiles para administración oral mezclando el ingrediente activo con un diluyente finamente dividido adecuado y/o agente disgregante y/o aglutinante, y/o lubricante etc. Otros ingredientes posibles incluyen anti-oxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascaradores del sabor.

60 Para formas de dosificación oral, dependiendo de la dosis, el fármaco puede constituir del 1% en peso al 80% en peso de la forma de dosificación, más típicamente del 5% en peso al 60% en peso de la forma de dosificación. Ejemplos de disgregantes adecuados para usar en el presente documento incluyen almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Generalmente, el disgregante comprenderá del 1% en peso al 25% en peso, preferiblemente del 5% en peso al 20% en peso de la forma de dosificación.

65

Los aglutinantes se usan generalmente para impartir cualidades cohesivas a una formulación de comprimido. Ejemplos de aglutinantes adecuados para usar en el presente documento incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Ejemplos de diluyentes incluyen lactosa (monohidrato de lactosa, monohidrato de lactosa secado por pulverización, lactosa anhidra y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato de calcio dihidrato dibásico.

Las formulaciones orales pueden también opcionalmente comprender agentes tensioactivos de superficie tales como lauril sulfato de sodio y polisorbato 80, y agentes deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender del 0,2% en peso al 5% en peso del comprimido, y los agentes deslizantes pueden comprender del 0,2% en peso al 1% en peso del comprimido.

Los lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, estearil fumarato de sodio, y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato de sodio. Los lubricantes comprenden generalmente del 0,25% en peso al 10% en peso, preferiblemente del 0,5% en peso al 3% en peso del comprimido.

Los comprimidos ejemplares contienen hasta aproximadamente el 80% de fármaco, aglutinante de aproximadamente el 10% en peso a aproximadamente el 90% en peso, diluyente de aproximadamente el 0% en peso a aproximadamente el 85% en peso, disgregante de aproximadamente el 2% en peso a aproximadamente el 10% en peso, y lubricante de aproximadamente el 0,25% en peso a aproximadamente el 10% en peso.

La formulación de comprimidos se discute en "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", por H. Lieberman y L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar tópicamente a la piel, es decir dérmicamente o transdérmicamente. Los compuestos se pueden administrar también por medio de la mucosa o de las membranas mucosas. Las formulaciones típicas para este propósito incluyen formulación de vertido, aplicada con cuentagotas, de inmersión, de pulverización, de espuma, de champú, en polvo, geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos sueltos, apósitos, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendajes y microemulsiones. Se pueden usar también liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Se pueden incorporar potenciadores de penetración - véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 de Finin y Morgan (octubre 1999). Se pueden preparar formulaciones de vertido y formulaciones aplicadas con cuentagotas disolviendo el ingrediente activo en un vehículo transportador líquido aceptable tal como butildigol, parafina líquida o un éster no volátil, opcionalmente con la adición de un componente volátil tal como propan-2-ol. Alternativamente, las formulaciones de vertido, aplicadas con cuentagotas de rociado o de pulverización se pueden preparar mediante encapsulación, para dejar un residuo de agente activo en la superficie del animal.

Las formulaciones inyectables se pueden preparar en forma de una solución estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo sales o glucosa suficientes para hacer la solución isotónica con la sangre. Los vehículos líquidos aceptables incluyen aceites vegetales tales como aceite de sésamo, glicéridos tales como triacetina, ésteres tales como benzoato de bencilo, miristato de isopropilo y derivados de ácidos grasos de propilenglicol, así como disolventes orgánicos tales como pirrolidin-2-ona y glicerol formal. Las formulaciones se preparan disolviendo o suspendiendo el ingrediente activo en el vehículo líquido de forma que la formulación final contenga del 0,01 al 10% en peso del ingrediente activo. Estas formulaciones pueden ser auto-conservantes, autoesterilizantes, o pueden ser no estériles a las que se pueden añadir opcionalmente conservantes.

De forma igualmente adecuada los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar parenteralmente, o mediante inyección directamente en la corriente sanguínea, en el músculo o dentro de un órgano interno. Las vías adecuadas para administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo de microaguja), inyectores libres de aguja y técnicas de infusión. Las formulaciones parenterales son típicamente soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tamponadores (preferiblemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, se pueden formular más adecuadamente como una solución estéril no acuosa o como una forma secada en polvo para usarse en conjunción con un vehículo adecuado tal como agua estéril, libre de pirógenos. La preparación de formulaciones parenterales bajo condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, se pueden llevar a cabo fácilmente usando técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por aquellos expertos en la técnica. La solubilidad de compuestos de fórmula (I) usados en la preparación de soluciones parenterales se puede incrementar mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de agentes potenciadores de solubilidad.

Tales formulaciones se preparan en una manera convencional de acuerdo con la práctica medicinal o veterinaria estándar.

Estas formulaciones variarán con respecto al peso del compuesto activo contenido en ellas, dependiendo de la especie del animal huésped a tratarse, la gravedad y tipo de infección y el peso corporal del huésped. Para administración parenteral, tópica y oral, los intervalos de dosis típicos del ingrediente activo son 0,01 a 100 mg por kg del peso corporal del animal. Preferiblemente el intervalo es 0,1 a 10 mg por kg.

Las formulaciones pueden ser de liberación inmediata o pueden estar diseñadas para tener un perfil de liberación controlado o modificado. Las formulaciones de liberación modificada incluyen aquellas formulaciones que tienen una liberación retardada, sostenida, pulsada, dirigida o programada. Las formulaciones de liberación modificada adecuadas para los propósitos de la invención se describen en la Patente de los Estados Unidos Nº.: 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas se encuentran en Verma y col., Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). El

uso de goma de mascar para lograr liberación controlada se describe en el documento WO 00/35298. Alternativamente, los compuestos de la invención se pueden formular como un sólido, semisólido, o líquido tixotrópico para administración como un depósito implantado que proporciona liberación modificada del compuesto activo. Ejemplos de tales formulaciones incluyen endoprótesis vasculares recubiertas de fármaco y microesferas de PGLA.

Como una alternativa los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar a un animal no humano con la alimentación y para este propósito se puede preparar un aditivo alimentario concentrado o premezcla para mezclar con los alimentos animales normales.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar ventajosamente en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales, incluyendo, pero no limitados a, agentes antiparasitarios adicionales. Ejemplos de agentes antiparasitarios que se pueden usar en combinación con los compuestos de fórmula (I) incluyen agentes antihelmínticos, fasciolidas y ectoparasitidas.

En una realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) se usan en combinación con un segundo agente antihelmíntico. Una combinación tal puede reducir la probabilidad de desarrollar resistencia. Los agentes antihelmínticos adicionales adecuados incluyen:

- la clase de compuestos de tipo lactona macrocíclica (tales como ivermectina, avermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina, moxidectina, nemadectina, milbemicina y derivados de milbemicina tales como aquellos descritos en los documentos EP-357460, EP-444964 y EP-594291, y derivados de avermectina/milbemicina semisintéticos y biosintéticos tales como aquellos descritos en los documentos US-5015630, WO-9415944 y WO-9522552);
- bencimidazoles (tales como albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol y parbendazol);
- imidazotiazoles y tetrahidropirimidinas (tales como tetramisol, levamisol, pamoato de pirantel, oxantel o morantel);
- derivados y análogos de la clase parahercuamida/marcfortina de agentes antihelmínticos, particularmente 2-desoxoparahercuamida;
- nitroscanato;
- oxazolinas antiparasitarias (tales como aquellas descritas en los documentos US-5478855, US-4639771 y DE-19520936);
- derivados y análogos de la clase general de agentes antiparasitarios de dioxomorfolina como se describe en el documento WO-9615121; y
- depsipéptidos cíclicos (tales como aquellos descritos en los documentos WO-9611945, WO-9319053, WO-9325543, EP-626375, EP-382173, WO-9419334, EP-382173, y EP-503538, y particularmente emodépsido).

En una realización preferida, los compuestos de fórmula (I) se usan en combinación con un agente antihelmíntico de tipo lactona macrocíclica seleccionado de ivermectina, avermectina, abamectina, emamectina, eprinomectina, doramectina, selamectina, moxidectina, nemadectina y milbemicina oxima.

En otra realización preferida, los compuestos de fórmula (I) se usan en combinación con un agente antihelmíntico de tipo bencimidazol seleccionado de albendazol, cambendazol, fenbendazol, flubendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol y parbendazol.

En otra realización preferida, los compuestos de fórmula (I) se usan en combinación con un agente antihelmíntico seleccionado de tetramisol, levamisol, pamoato de pirantel, oxantel y morantel.

En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) se usan en combinación con un antiplatelmíntico de tremátodos, por ejemplo un fasciolida. Los agentes adecuados incluyen closantel, triclabendazol, clorsulon, rafoxanida, niclosamida, prazicuantel y epsiprantel.

En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) se usan en combinación con un agente ectoparasitida. Los agentes adecuados incluyen:

- arilpirazoles (tales como fipronilo);
- piretroides;
- organofosfatos;
- reguladores del crecimiento de insectos (tales como lufenuron);
- agonistas de ecdisona (tales como tebufenozida y similares);
- espinosinas (tales como Spinosad), y
- neonicotinoides (tales como imidacloprid y similares).

Cuando se usan los compuestos de fórmula (I) para tratar una infección parasitaria en un animal de ganado entonces se pueden usar en combinación con cualesquiera de los agentes comúnmente conocidos en la técnica por ser útiles como aditivos de alimentos para tales animales de ganado, y los cuales se describen en manuales tales como "2006 Feed Additive Companion" y "Handbook of Feed Additives 2006". Los agentes adecuados incluyen:

- 5 • políéster ionóforos (tales como lasalocid, monensin, salinomycin, narasin y laidlomycin);
- antibióticos (tales como las tetraciclinas, bacitracina, tilosina, tiamulina, lincomicina, virginiamicina, antibacterianos de quinolona y carbadox);
- derivados esteroideos (tales como acetato de melengesterol);
- 10 • agentes para la prevención o tratamiento de acidosis del rumen subaguda (tales como bicarbonato de sodio, acarbosa y otros inhibidores de amilasa o glucosidasa);
- agentes anabólicos/calidad de la res muerta (tales como ligandos betaadrenérgicos, incluyendo ractopamina, salbutamol y almeterol); y
- otros suplementos (tales como enzimas, minerales y vitaminas).

15 Los dos componentes se pueden administrar simultáneamente, secuencialmente o separadamente. Cuando se administran los dos componentes secuencialmente o por separado entonces se pueden administrar ambos por la misma vía, o se pueden administrar por diferentes vías.

Como se usa en el presente documento, la administración simultánea quiere decir la administración de ambos componentes al animal huésped en una única acción, lo que requiere que los dos componentes estén incorporados dentro de una única unidad de dosificación, tal como un único comprimido o una única solución de vertido.

20 La administración secuencial significa que la administración de cada componente es una acción separada, pero las dos acciones están vinculadas. Por ejemplo, administrar un comprimido que comprende un componente y un segundo comprimido que comprende el segundo componente se considera que es administración secuencial, incluso si los dos comprimidos se administran al animal huésped al mismo tiempo.

La administración separada se refiere a la administración de cada componente independientemente del otro.

25 Por conveniencia, puede ser preferible la administración simultánea.

Los dos componentes se pueden presentar en forma de kit. Un kit tal comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de fórmula (I) y una contiene un agente antiparasitario adicional, y medios para mantener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, botella dividida, o envase de láminas de aluminio dividido. Un ejemplo de un kit tal es el envase blister familiar usado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares.

30 El kit es particularmente adecuado para administrar formas de dosificación diferentes, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar las composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas unas frente a otras. Para ayudar al cumplimiento, el kit típicamente comprende instrucciones para la administración y puede estar dotado del denominado recordatorio.

35 Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de compuestos de la fórmula (I).

En los siguientes detalles experimentales, los datos de espectro de resonancia magnética nuclear (R.M.N.) se obtuvieron usando espectrómetros Varian Inova 300, Varian Inova 400, Varian Mercury 400, Varian Unityplus 400, Bruker AC 300MHz, Bruker AM 250MHz o Varian T60 MHz, siendo los desplazamientos químicos observados coherentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos de R.M.N. se citan en p.p.m campo abajo respecto de la señal de tetrametilsilano. En los siguientes ejemplos, cuando se indica que un ejemplo es una mezcla de diastereómeros, entonces las integrales de R.M.N. mostradas hacen referencia a la proporción relativa de integrales para el desplazamiento químico citado. Los datos de espectros de masas se obtuvieron en un espectrómetro Finnigan ThermoQuest Aq, un espectrómetro Waters micromass ZQ, o un espectrómetro Modelo 5971 de Sistema GCMS de Hewlett Packard. Los iones calculados y observados se citan haciendo referencia a la composición isotópica de masa más baja. HPLC quiere decir cromatografía líquida de alta resolución. Temperatura ambiente quiere decir 20 a 25°C.

40 Cuando la fuente de un simple precursor no está especificada estos compuestos se pueden obtener de suministradores comerciales o de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía. Lo siguiente es una lista de suministradores comerciales para tales compuestos:

Sigma-Aldrich, P O Box 14508, San Luis, MO, 63178, EE.UU.

Fluorochem Ltd., Wesley Street, Old Glossop, Derbyshire, SK13 7RY, Reino Unido

Alfa Aesar, 26 Parkridge Road, Ward Hill, MA, 01835, EE.UU.

Apollo Scientific Ltd., Whitefield Rd., Bredbury, Stockport, Cheshire, SK6 2QR, Reino Unido

55 Fluka Chemie GmbH, Industriestrasse 25, P.O. Box 260, CH-9471 Buchs, Suiza.

Ensayo biológico

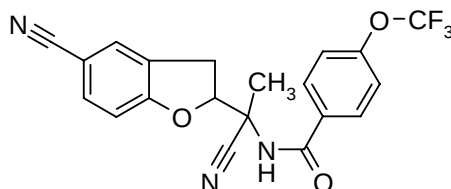
La prueba de *Haemonchus contortus* L3 (HcL3) se usa para medir las actividades biológicas de los compuestos reivindicados. El ensayo implica realización de pruebas *in vitro* contra *H. contortus* llevadas a cabo de acuerdo con el siguiente procedimiento general.

Las larvas de HcL3 se recogieron de ovejas infectadas y, después de lavar, se almacenaron en agua a 12°C durante hasta un mes. Las larvas infecciosas viables se sacaron de sus vainas usando hipoclorito al 10% en solución salina equilibrada de Tyrodes con Glucosa que contiene antibióticos y se resuspendieron en medio basal (20 g/l de bacto-triptona, 5 g/l de extracto de levadura, 57 g/l de glucosa, 0,8 g/l de hidrógeno ortofosfato de di-potasio, 0,8 g/l de dihidrógeno ortofosfato de potasio y Hepes 2 µM con antibióticos). Se añadió 95 µl de suspensión de gusanos a cada pocillo de una placa de 96 pocillos.

Los compuestos de prueba se disolvieron en dimetilsulfóxido dando una solución madre de trabajo de 20 mg/ml. La concentración madre se diluyó 1:10 en medio basal dando 2,0 mg/ml (DMSO al 10%). Se añadieron 5 µl de la solución del compuesto madre a la suspensión de gusanos dando una concentración final de 100 µg/ml. Las placas se sellaron con película sensible a presión y se incubaron a 37°C. Se hicieron observaciones 2 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas y 4 días después del tratamiento usando un microscopio invertido. Se registró la actividad si una proporción significativa de los gusanos estaba muerta o afectada adversamente por el compuesto cuando se comparó con el pocillo de control que contenía DMSO al 1%. Se probaron inicialmente los compuestos a 100 µg/ml, a partir del que se llevaron a cabo respuestas a dosis relevantes (100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1 µg/ml) en experimentos por duplicado generando n=2. Se registraron los datos como dosis efectiva mínima (MED).

Ejemplo 1

N-[1-ciano-1-(5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)etil]-4-(trifluorometoxi)benzamida



A una solución del compuesto de la preparación 1 (14,4 g, 67,5 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (14,0 ml, 81,0 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml), a 0°C, se añadió gota a gota cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoílo (10,8 ml, 70,9 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró a vacío. Se añadió al residuo acetato de etilo (200 ml) y la solución se lavó con ácido clorhídrico (0,1 M, 80 ml), solución de hidrógeno carbonato sódico acuosa saturada (100 ml) y salmuera (50 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. Una parte del residuo (aproximadamente 5 g) se purificó mediante cromatografía en columna (sílice), eluyendo con metanol al 1% en diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron dando el compuesto del ejemplo 1a (1,4 g) como una mezcla de 4 diastereómeros.

El compuesto del ejemplo 1a (aproximadamente 3 g) se purificó mediante cromatografía ultrarrápida automatizada (Biotage™, cartucho de sílice de 65M) con elución en gradiente, acetato de etilo : ciclohexano [5:95 a 60:40]. Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron dando el compuesto del ejemplo 1b (1,3 g) como un par de enantiómeros.

El compuesto del ejemplo 1b (200 mg, 0,5 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y los enantiómeros se separaron mediante cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 250 x 50 mm ID Chiralcel AD, 20 µm, 50 ml/min) usando etanol : hexano [20:80] como la fase móvil. Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron dando dos productos enantioméricamente puros, el compuesto de ejemplo 1c (66 mg) y el compuesto del ejemplo 1d (65 mg).

Ejemplo	Estructura Comentario	Tiempo de Retención (min)	MH ⁺ Hallada / Esperada	H.c. (L3) MED µg/ml
1a	Mezcla de 4 diastereómeros	-	402,0 402,1	3
1b	Segundo par eluyente de enantiómeros	-	402,1 402,1	
1c	Enantiómero individual	15,36	402,2 402,1	
1d	Enantiómero individual	33,87	402,2 402,1	

Ejemplo 1a

RMN ^1H (CDCl_3): 1,76 - 1,78 y 1,90 - 1,92 (3H), 3,39 - 3,46 (1H), 3,46 - 3,60 (1H), 5,20 - 5,24 y 5,59 - 5,62 (1H), 6,37 - 6,39 y 6,52 - 6,54 (1H), 6,86 - 6,91 (1H), 7,30 - 7,34 (2H), 7,48 - 7,51 (2H), 7,80 - 7,85 (2H)

Ejemplo 1b

- 5 RMN ^1H (CDCl_3): 1,72 - 1,75 (3H), 3,35 - 3,40 (1H), 3,46 - 3,51 (1H), 5,58 - 5,61 (1H), 6,32 - 6,35 (1H), 6,90 - 6,92 (1H), 7,30 - 7,33 (2H), 7,49 - 7,51 (2H), 7,81 - 7,83 (2H)

Ejemplo 1c

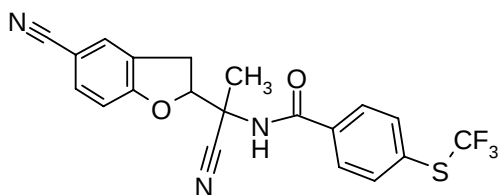
Tiempo de retención = 15,36 min Chiralcel AD-H de 250 x 4,6 mm, columna de 5 μm , etanol : hexano [20:80], 1 ml/min

- 10 RMN ^1H (CDCl_3): 1,89 - 1,92 (3H), 3,40 - 3,45 (1H), 3,52 - 3,58 (1H), 5,21 - 5,25 (1H), 6,90 - 6,93 (1H), 7,28 - 7,31 (2H), 7,50 - 7,53 (2H), 7,79 - 7,83 (2H)

Ejemplo 1d

Tiempo de retención = 33,87 min Chiralcel AD-H de 250 x 4,6 mm, columna de 5 μm , etanol : hexano [20:80], 1 ml/min

- 15 RMN ^1H (CDCl_3): 1,88 - 1,92 (3H), 3,40 - 3,46 (1H), 3,52 - 3,59 (1H), 5,21 - 5,26 (1H), 6,92 - 6,95 (1H), 7,29 - 7,33 (2H), 7,49 - 7,53 (2H), 7,80 - 7,84 (2H)

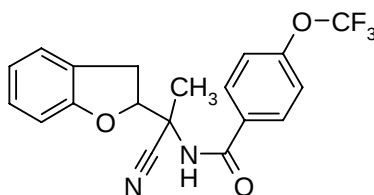
Ejemplo 2***N*-[1-ciano-1-(5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)etil]-4-[(trifluorometil)tio]benzamida**

- 20 A una solución del compuesto de la preparación 1 (216 mg, 1,0 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml), a 0°C, se añadió gota a gota cloruro de 4-(trifluorometiltio)benzoílo (302 mg, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró a vacío. El residuo se lavó con agua y salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) con unas pocas gotas de dimetilsulfóxido y se purificó mediante cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 150 mm x 50 mm LUNA C18(2) 10 μm , 120 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo : agua [55:45 (durante 16 min) a 98:2 (durante 3 min) a 55:45 (durante 1 min)]. Las fracciones apropiadas se concentraron a vacío dando el compuesto del título (116 mg) como una mezcla de 4 diastereómeros.

($\text{M}-\text{H}^+$) $^-$ experimental 416,1; esperada 416,1

- 30 RMN ^1H (CDCl_3): 1,75 - 1,77 y 1,88 - 1,90 (3H), 3,37 - 3,43 (1H), 3,50 - 3,60 (1H), 5,27 - 5,31 y 5,57 - 5,61 (1H), 6,77 - 6,83 (1H), 6,89 - 6,95 (1H), 7,50 - 7,54 (1H), 7,75 - 7,79 (2H), 7,80 - 7,88 (2H)

MED en el ensayo de H.c. (L3) *in vitro* = 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$

Ejemplo 3***N*-[1-ciano-1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)etil]-4-(trifluorometoxi)benzamida**

- 35 A una solución del compuesto de preparación 2 (144 mg, 0,7 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,8 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), a 0°C, se añadió gota a gota cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoílo (190 mg, 0,8 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró a vacío. El residuo se lavó con agua y salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se purificó mediante cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 150 mm x 50 mm LUNA C18(2) 10 μm , 120 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo : agua [55:45 (durante 20 min) a 98:2 (durante 3 min)]

a 55:45 (durante 1 min)]. Las fracciones apropiadas se concentraron a vacío dando el compuesto del título (91 mg) como una mezcla de 4 diastereómeros.

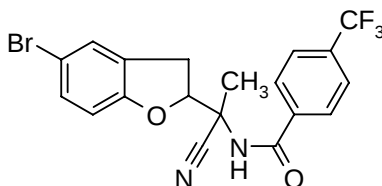
MH⁺ experimental 377,1; esperada 377,1

5 RMN ¹H (CDCl₃): 1,74 - 1,76 y 1,92 - 1,94 (3H), 3,30 - 3,60 (2H), 5,00 - 5,03 y 5,37 - 5,40 (1H), 6,47 - 6,50 y 6,60 - 6,63 (1H), 6,80 - 6,84 (1H), 6,95 - 6,99 (1H), 7,17 - 7,20 (1H), 7,21 - 7,28 (3H), 7,72 - 7,75 (1H), 7,80 - 7,83 (1H)

MED en el ensayo de H.c. (L3) *in vitro* = 30 µg/ml

Ejemplo 4

N-[1-(5-bromo-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)-1-cianoetil]-4-(trifluorometil)benzamida



10 A una solución del compuesto de la preparación 3 (241 mg, 0,9 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), a 0°C, se añadió gota a gota cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo (233 mg, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró a vacío. El residuo se lavó con agua y salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (1,8 ml) con unas pocas gotas de dimetilsulfóxido y se purificó mediante cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 150 mm x 50 mm LUNA C18(2) 10 µm, 120 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo : agua [60:40 (durante 18 min) a 98:2 (durante 3 min) a 60:40 (durante 1 min)]. Las fracciones apropiadas se concentraron a vacío dando el compuesto del título (223 mg) como una mezcla de 4 diastereómeros.

MH⁺ experimental 439,8; esperada 439,0

20 RMN ¹H (CDCl₃): 1,72 - 1,73 y 1,95 - 1,96 (3H), 3,40 - 3,60 (2H), 5,02 - 5,07 y 5,40 - 5,45 (1H), 6,42 - 6,44 y 6,60 - 6,62 (1H), 7,37 - 7,38 y 7,53 - 7,54 (1H), 7,70 - 7,79 (3H), 7,80 - 7,90 (2H), 8,18 - 8,20 y 8,25 - 8,27 (1H)

Ejemplo 5

N-[1-(5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)-1-cianoetil]-4-(trifluorometil)benzamida

25 A una solución del compuesto de la preparación 4 (266 mg, 1,2 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,3 ml, 1,4 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), a 0°C, se añadió gota a gota cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo (308 mg, 1,4 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas y después se concentró a vacío. El residuo se lavó con agua y salmuera y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) con unas pocas gotas de dimetilsulfóxido y se purificó mediante cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 150 mm x 50 mm LUNA C18(2) 10 µm, 120 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo : agua [60:40 (durante 18 min) a 98:2 (durante 3 min) a 60:40 (durante 1 min)]. Las fracciones apropiadas se concentraron a vacío dando el compuesto del título (161 mg) como una mezcla de 4 diastereómeros.

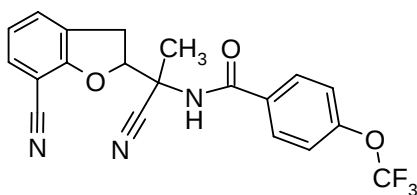
MH⁺ Experimental 393,8; esperada 394,1

35 RMN ¹H (CDCl₃): 1,73 - 1,75 y 1,92 - 1,93 (3H), 3,30 - 3,60 (2H), 5,04 - 5,08 y 5,40 - 5,43 (1H), 6,42 - 6,44 y 6,60 - 6,62 (1H), 7,10 - 7,18 (1H), 7,71 - 7,79 (3H), 7,80 - 7,90 (2H), 8,18 - 8,20 y 8,25 - 8,27 (1H)

MED en el ensayo de H.c. (L3) *in vitro* = 30 µg/ml

Ejemplo 6

N-[1-ciano-1-(7-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)etil]-4-(trifluorometoxi)benzamida



40 A una solución del compuesto de preparación 5 (139 mg, 0,7 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,1 ml, 0,8 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml), a 0°C y bajo nitrógeno, se añadió gota a gota cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo (176 mg, 0,8 mmol) en tetrahidrofurano (0,2 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h antes de la adición de agua (5 ml) y acetato de etilo (5 ml). Las dos fases se separaron y la fase

acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 7 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de carbonato potásico acuosa (10%), solución de cloruro de amonio acuosa saturada y salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se purificó mediante cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 150 mm x 50 mm LUNA C18(2) 10 μm , 120 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo : agua [55:45 (durante 15 min) a 98:2 (durante 3 min) a 55:45 (durante 1 min)]. Las fracciones apropiadas se concentraron a vacío dando el compuesto del título (109 mg) como una mezcla de 4 diastereómeros.

(M-H^+)⁻ experimental 400,1; esperada 400,1

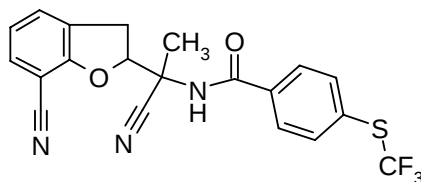
RMN ^1H (CDCl_3): 1,96 - 1,97 y 1,98 - 2,00 (3H), 3,39 - 3,43 y 3,51 - 3,61 (2H), 5,20 - 5,23 y 5,62 - 5,65 (1H), 7,00 - 7,03 (1H), 7,29 - 7,35 (2H), 7,39 - 7,45 (2H), 7,80 - 7,82 y 7,83 - 7,85 (2H)

MED en el ensayo de H.c. (L3) *in vitro* = 10 $\mu\text{g/ml}$

Se preparó de forma similar al ejemplo 6 a partir del compuesto de preparación 5 y cloruro de 4-(trifluorometil)benzoilo:

Ejemplo 7

N-[1-ciano-1-(7-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)etil]-4-[(trifluorometil)tio]benzamida



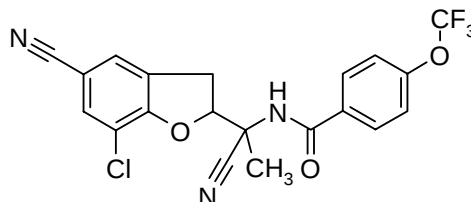
(M-H^+)⁻ experimental 416,1; esperada 416,1

RMN ^1H (CDCl_3): 1,96 - 1,97 y 1,98 - 2,00 (3H), 3,39 - 3,44 y 3,54 - 3,65 (2H), 5,20 - 5,23 y 5,63 - 5,65 (1H), 7,00 - 7,03 (1H), 7,39 - 7,45 (2H), 7,74 - 7,80 (3H), 7,83 - 7,85 (1H)

MED en el ensayo de H.c. (L3) *in vitro* = 10 $\mu\text{g/ml}$

Ejemplo 8

N-[1-(7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)-1-cianoetil]-4-(trifluorometoxi) benzamida



A una solución del compuesto de preparación 19 (164 mg, 0,6 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,13 ml, 0,8 mmol) en diclorometano (1 ml), a 0°C, se añadió gota a gota cloruro de 4-(trifluorometoxi)benzoilo (144 mg, 0,7 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, antes de la adición de agua (10 ml). La fase orgánica se separó y se hizo pasar a través de un filtro hidrófobo (Whatman 1PS) y el filtrado se concentró bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en acetonitrilo (1,5 ml) y se purificó mediante cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 150 mm x 50 mm LUNA C18(2) 10 μm , 120 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo : agua [55:45 (durante 17 min) a 98:2 (durante 3 min) a 55:45 (durante 1 min)]. Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron dando el compuesto del título (61 mg) como una mezcla de 4 diastereómeros.

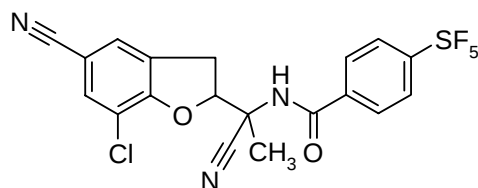
MH^+ experimental 436,0; esperado 436,1

RMN ^1H (d_6 -acetona): 1,79 - 1,81 y 1,83 - 1,86 (3H), 3,60 - 3,70 y 3,80 - 3,85 (2H), 5,75 - 5,79 y 5,86 - 5,90 (1H), 7,41 - 7,45 (2H), 7,60 - 7,70 (2H), 8,01 - 8,05 (2H)

MED en el ensayo de H.c. (L3) *in vitro* < 1 $\mu\text{g/ml}$

Ejemplo 9

N-[1-(7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)-1-cianoetil]-4-(pentafluorotio) benzamida



A una solución del compuesto de la preparación 19 (154 mg, 0,5 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,10 ml, 0,6 mmol) en diclorometano (1 ml), a 0°C, se añadió gota a gota el compuesto de preparación 24 (137 mg, 0,5 mmol) en diclorometano (1 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h, antes de la adición de agua (10 ml). La fase orgánica se separó y se hizo pasar a través de un filtro hidrófobo (Whatman 1PS) y el filtrado se concentró bajo una corriente de nitrógeno. El residuo se disolvió en acetonitrilo (3 ml) y se purificó mediante cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 150 mm x 50 mm LUNA C18(2) 10µm, 120 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo : agua [55:45 (durante 19 min) a 98:2 (durante 3 min) a 55:45 (durante 1 min)]. Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron dando el compuesto del título (153 mg) como una mezcla de 4 diastereómeros.

MH⁺ experimental 478,0; esperada 478,0

RMN ¹H (*d*₆-acetona): 1,80 - 1,82 y 1,83 - 1,85 (3H), 3,60 - 3,75 y 3,80 - 3,85 (2H), 5,76 - 5,79 y 5,84 - 5,87 (1H), 7,60 - 7,65 (1H), 7,70 - 7,73 (1H), 8,00 - 8,03 (2H), 8,09 - 8,12 (2H)

MED en el ensayo de H.c. (L3) *in vitro* < 1 µg/ml

Preparaciones

Las siguientes preparaciones ilustran la síntesis de ciertos intermedios usados en la preparación de los ejemplos precedentes.

Preparación 1

2-(1-amino-1-cianoetil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-carbonitrilo

Una mezcla del compuesto de preparación 6 (203 mg, 1,1 mmol), cloruro de amonio (90 mg, 1,7 mmol) y amoníaco (solución 7N en metanol, 3,1 ml, 21,7 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, antes de la adición de cianuro de sodio (69 mg, 1,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se concentró *a vacío*. Se añadió al residuo acetato de etilo y se filtró la solución. El filtrado se concentró *a vacío* dando el compuesto del título (216 mg).

MH⁺ experimental 214,3; esperada 214,1

Se prepararon de forma similar:

Prep. nº.	Nombre	MH ⁺ hallada / esperada	A partir de la Prep.
2	2-amino-2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)propanonitrilo	189,7 189,1	11
3	2-amino-2-(5-bromo-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)propanonitrilo	269,6 267,0	13
4	2-amino-2-(5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)propanonitrilo	223,6 223,1	14
5	2-(1-amino-1-cianoetil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carbonitrilo		15

Preparación 5

2-(1-amino-1-cianoetil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carbonitrilo

RMN ¹H (CD₃OD): 1,43 - 1,44 y 1,60 - 1,61 (3H), 3,40 - 3,44 (2H), 4,89 - 4,92 (1H), 6,99 - 7,02 (1H), 7,37 - 7,40 (1H), 7,78 - 7,50 (1H)

Preparación 6

2-acetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-carbonitrilo

Se calentó una mezcla del compuesto de la preparación 7 (413 mg, 1,4 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (463 mg, 1,4 mmol) y cianuro de cobre (257 mg, 2,9 mmol) en agua (1 ml) a 170°C en un horno microondas (100 W) durante 3 min. Se añadió a la mezcla agua (2 ml) y se separaron las dos fases. Se extrajo la fase acuosa con éter dietílico y se añadió acetonitrilo a la fase orgánica. Se filtró la fase orgánica y el filtrado se combinó con los extractos orgánicos,

se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice) eluyendo con diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron dando el compuesto del título (208 mg).

MH^+ experimental 188,1; esperada 188,1

5 Preparación 7

1-(5-yodo-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)etanona

A una solución del compuesto de preparación 8 (39,8 g, 119,0 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml), a 0°C y bajo nitrógeno, se añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio (3M en éter dietílico, 83,8 ml, 239,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y después se desactivó mediante adición de solución de cloruro de amonio acuosa (al 10%, 35 ml). La mezcla se concentró a vacío y se añadió al residuo solución de cloruro de amonio acuosa (al 10%, 200 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y los extractos combinados, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío dando el compuesto del título (28,4 g).

RMN ^1H (CDCl_3): 2,26 – 2,28 (3H), 3,22 - 3,25 (1H), 3,41 - 3,44 (1H), 5,00 – 5,03 (1H), 6,60 – 6,62 (1H), 7,40 – 7,43 (2H)

15 Preparación 8

5-yodo-N-metoxi-N-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-carboxamida

A una solución del compuesto de preparación 9 (2,4 g, 8,4 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml), bajo nitrógeno, se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (1,5 g, 9,3 mmol). Después de agitar durante 3 días, se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (903 mg, 9,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico (1N), seguido por solución de carbonato de potasio acuosa al 10%, y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío dando el compuesto del título (1,6 g).

RMN ^1H (CDCl_3): 3,16 - 3,21 (3H), 3,32 - 3,40 (2H), 3,69 - 3,72 (3H), 5,41 - 5,48 (1H), 6,55 - 6,59 (1H), 7,31 - 7,39 (2H)

Preparación 9

25 Ácido 5-yodo-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-carboxílico

A una solución del compuesto de la preparación 10 (39,5 g, 241,0 mmol) en ácido acético (395 ml) se añadió dicloroyodato de benciltrimetilamonio (125,0 g, 359,0 mmol) y cloruro de cinc (49,5 g, 363,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 h y después se desactivó con agua (500 ml) y *tert*-butil metil éter (200 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (6 x 200 ml) y los extractos combinados se lavaron con solución de tiosulfato de sodio acuosa (al 10%, 3 x 250 ml) y salmuera (200 ml), se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. Se añadió al residuo ciclohexano (200 ml) y la solución se calentó a reflujo, antes de adición de *tert*-butil metil éter solubilizando el residuo. La solución se enfrió a 0°C y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó a vacío dando el compuesto del título (44,1 g).

(M-H^+) $^-$ experimental 289,0; esperada 289,0

35 Preparación 10

Ácido 2,3-dihidro-1-benzofuran-2-carboxílico

Una mezcla de ácido 1-benzofuran-2-carboxílico (40,0 g, 250,0 mmol) e hidróxido de paladio (20% en peso sobre carbono, 2,0 g) en ácido acético (400 ml) se calentó a 60°C bajo una atmósfera de hidrógeno (551600 pa scales (80 psi)) durante 2 h. La mezcla se filtró dando una solución del compuesto del título (39,5 g) en ácido acético.

40 RMN ^1H (d_6 -DMSO): 3,19 - 3,23 (1H), 3,50 - 3,54 (1H), 5,16 - 5,20 (1H), 6,78 - 6,82 (2H), 7,09 - 7,12 (1H), 7,18 - 7,20 (1H)

Preparación 11

1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)etanona

45 A una solución del compuesto de la preparación 12 (352 mg, 1,7 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml), a 0°C y bajo nitrógeno, se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (3M en éter dietílico, 1,13 ml, 3,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h y después se desactivó mediante adición de solución de cloruro de amonio acuosa saturada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío dando el compuesto del título (246 g).

MH^+ experimental 163,2; esperada 163,1

50 Preparación 12

N-metoxi-N-metil-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-carboxamida

A una solución de ácido 2,3-dihidro-1-benzofuran-2-carboxílico (500 mg, 3,1 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml), bajo nitrógeno, se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (543 mg, 3,4 mmol). Después de agitar durante 1 hora, se

añadió clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (327 mg, 3,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se lavó con ácido clorhídrico (1N), seguido por solución de carbonato de potasio acuosa al 10%, y la fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el compuesto del título (352 g).

5 MH⁺ experimental 208,2; esperado 208,1

Preparación 13

1-(5-bromo-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)etanona

10 Una mezcla del compuesto de la preparación 7 (288 mg, 1,0 mmol) y bromuro de níquel (II) anhidro (437 mg, 2,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) se sonicó durante 20 min y después se calentó a 170°C en un horno microondas (100 W) durante 5 min. La mezcla se fraccionó entre agua (20 ml) y éter dietílico (20 ml) y se separaron las dos fases. La fase acuosa se re-extrajo con éter dietílico y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío dando el compuesto del título (228 mg).

RMN ¹H (CDCl₃): 2,24 - 2,26 (3H), 3,22 - 3,26 (1H), 3,40 - 3,45 (1H), 5,00 - 5,03 (1H), 6,74 - 6,77 (1H), 7,20 - 7,25 (2H)

15 Preparación 14

1-(5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)etanona

20 Una mezcla del compuesto de la preparación 7 (288 mg, 1,0 mmol) y cloruro de níquel (II) anhidro (475 mg, 2,0 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) se sonicó durante 20 min y después se calentó a 170°C en un horno microondas (100 W) durante 5 min. La mezcla se fraccionó entre agua (20 ml) y éter dietílico (20 ml) y se separaron las dos fases. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío dando el compuesto del título (243 mg).

RMN ¹H (CDCl₃): 2,25 - 2,27 (3H), 3,22 - 3,27 (1H), 3,40 - 3,46 (1H), 5,00 - 5,04 (1H), 6,80 - 6,83 (1H), 7,10 - 7,20 (2H)

Preparación 15

25 2-acetil-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carbonitrilo

30 A una solución de la preparación 16 (457 mg, 2,4 mmol) en diclorometano (12 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,1 g, 2,7 mmol) en diclorometano (18 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 h y después se vertió en éter dietílico (30 ml). La mezcla se lavó con solución de hidróxido de sodio acuosa (1N) y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el compuesto del título (340 mg).

RMN ¹H (CDCl₃): 2,38 - 2,40 (3H), 3,40 - 3,50 (2H), 5,17 - 5,20 (1H), 6,96 - 6,99 (1H), 7,39 - 7,41 (2H)

Preparación 16

2-(1-hidroxietyl)-2,3-dihidro-1-benzofuran-7-carbonitrilo

35 A una solución de la preparación 17 (487 mg, 2,8 mmol) en diclorometano (10 ml), a 0°C y bajo nitrógeno, se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (606 mg, 3,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla se lavó con solución de carbonato de potasio acuosa y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el compuesto del título (457 mg), que se usó directamente en la siguiente fase.

Preparación 17

40 3-[(2E)-but-2-en-1-il]-2-hidroxibenzonitrilo

Se calentó una mezcla de preparación 18 (900 mg, 5,2 mmol) y *N,N*-dietilanilina (1 ml) en un horno de microondas (300 W) a 250°C durante 30 min. La mezcla de reacción se fraccionó entre éter dietílico y ácido clorhídrico (1N) y las dos fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el compuesto del título (487 mg).

45 RMN ¹H (CDCl₃): 1,74 - 1,76 (3H), 3,38 - 3,40 (2H), 5,55 - 5,65 (2H), 7,02 - 7,04 (1H), 7,16 - 7,20 (2H)

Preparación 18

2-[(1-metilprop-2-en-1-il)oxi]benzonitrilo

50 A una mezcla de salicilonitrilo (2,0 g, 16,8 mmol) y but-3-en-2-ol (1,5 ml, 16,8 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió trifenilfosfina (4,4 g, 16,8 mmol), seguida por azodicarboxilato de diisopropilo (3,3 ml, 16,8 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml), añadido gota a gota asegurando que la temperatura de reacción no se elevara por encima de 20°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y después se concentró a vacío. Se añadió al residuo éter dietílico (20 ml) y se lavó la solución con solución de hidróxido de sodio acuosa (1N), se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice) con elución en gradiente, éter dietílico : ciclohexano [1:9 a 1:1]. Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron dando el

compuesto del título (1,9 g).

RMN ¹H (CDCl₃): 1,45 – 1,46 (3H), 4,81 – 4,84 (1H), 5,18 – 5,20 (1H), 5,24 – 5,26 (1H), 5,82 – 5,86 (1H), 6,97 – 7,00 (2H), 7,40 – 7,42 (1H), 7,48 – 7,50 (1H)

Preparación 19

5 2-(1-amino-1-cianoetil)-7-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-carbonitrilo

Se agitó una mezcla del compuesto de la preparación 20 (189 mg, 0,9 mmol), cloruro de amonio (71 mg, 1,3 mmol) y amoníaco (solución 2M en metanol, 8,5 ml, 17,1 mmol) a temperatura ambiente durante 20 minutos, antes de adición de cianuro de sodio (55 mg, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 19 h y se añadieron más cloruro de amonio (71 mg, 1,3 mmol), amoníaco (solución 2M en metanol, 8,5 ml, 17,1 mmol) y cianuro de sodio (55 mg, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 80 h y después se desactivó mediante adición de solución de hidróxido de sodio acuosa (2M, 30 ml). La mezcla se extrajo con tolueno (3 x 100 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío dando el compuesto del título (154 mg).

RMN ¹H (CDCl₃): 1,55 - 1,60 (3H), 3,40 - 3,48 (2H), 4,79 - 4,81 y 4,84 - 4,86 (1H), 7,38 - 7,40 (1H), 7,47 - 7,49 (1H)

15 Preparación 20

2-acetil-7-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-carbonitrilo

A una solución del compuesto de la preparación 21 (615 mg, 1,9 mmol) en *tert*-butil metil éter (55 ml) se añadió peryodinato de Dess-Martin (980 mg, 2,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h. Se añadió a la mezcla *tert*-butil metil éter (30 ml) y la solución se lavó con solución de hidróxido de sodio acuosa (1M, 4 x 100 ml) y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en acetonitrilo (3 ml) con unas pocas gotas de dimetilsulfóxido y se purificó mediante cromatografía líquida preparativa automatizada (sistema Gilson, columna de 150 mm x 50 mm LUNA C18(2) 10 µm, 120 ml/min) usando un gradiente de acetonitrilo : agua [40:60 (durante 15 min) a 98:2 (durante 3 min) a 40:60 (durante 1 min)]. Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron dando el compuesto del título (155 mg).

25 RMN ¹H (CDCl₃): 2,10 - 2,12 (3H), 3,20 - 3,22 (1H), 3,58 - 3,60 (1H), 6,99 - 7,00 (1H), 7,40 - 7,41 (1H), 7,52 - 7,53 (1H)

Preparación 21

7-cloro-2-(1-hidroxietil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-carbonitrilo

30 A una solución del compuesto de preparación 22 (1,3 g, 5,5 mmol) en diclorometano (45 ml), a 0°C y bajo nitrógeno, se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (pureza del 50%, 3,3 g, 9,6 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla se lavó con solución de carbonato de potasio acuosa (5%, 3 x 75 ml) y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío dando el compuesto del título (591 mg).

35 RMN ¹H (CDCl₃): 1,21 - 1,23 (3H), 3,20 - 3,23 (1H), 3,37 - 3,40 (1H), 4,21 - 4,23 (1H), 4,84 - 4,86 (1H), 7,35 - 7,36 (1H), 7,42 - 7,43 (1H)

Preparación 22

3-[(2)-but-2-en-1-il]-5-cloro-4-hidroxibenzonitrilo

40 Se calentó una mezcla del compuesto de preparación 23 (1,4 g, 6,3 mmol) y *N,N*-dietilanilina (1,54 ml) en un horno de microondas CEM Discover™ (300 W) a 200°C durante 10 min. Se añadió a la mezcla de reacción *tert*-butil metil éter (50 ml) y la solución se lavó con ácido clorhídrico (1M, 3 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con solución de hidróxido de sodio acuosa (1M, 3 x 50 ml) y los lavados con base combinados se ajustaron a pH 1 mediante adición de ácido clorhídrico concentrado y se extrajeron con *tert*-butil metil éter (3 x 100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO₄) y se concentraron a vacío dando el compuesto del título (1,1 g).

MH⁺ experimental 208,2; esperada 208,1

45 Preparación 23

3-cloro-4-[(1-metilprop-2-en-1-il)oxi]benzonitrilo

50 A una mezcla de trifenilfosfina sostenida en polímero (470 mg, 19,0 mmol) y 3-cloro-4-hidroxibenzonitrilo (2,0 g, 13,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (28 ml) se añadió una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (2,8 g, 13,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (27 ml). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió but-3-en-2-ol (1,1 ml, 13,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (43 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se filtró, lavándose con tetrahidrofurano anhidro (2 x 40 ml), y el filtrado se concentró a vacío. Se añadió al residuo *tert*-butil metil éter (40 ml) y la solución se lavó con hidróxido de sodio acuoso (1M, 3 x 100 ml) y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se trituró con ciclohexano (30 ml) dando el compuesto del título (1,7 g).

55 RMN ¹H (CDCl₃): 1,52 - 1,54 (3H), 4,85 - 4,88 (1H), 5,21 - 5,29 (2H), 5,84 - 5,90 (1H), 6,98 - 7,00 (1H), 7,42 - 7,44 (1H), 7,61 - 7,62 (1H)

Preparación 24**Cloruro de 4-(pentafluorotio)benzoílo**

Se calentó una solución del compuesto de preparación 25 (8,5 g, 34,3 mmol) en cloruro de tionilo (50 ml) a 65°C durante 4 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se trituró con tolueno dando el compuesto del título (7,6 g).

5 RMN ^1H (CDCl_3): 7,95 - 8,00 (2H), 8,21 - 8,26 (2H)

Preparación 25**Ácido 4-(pentafluorotio)benzoico**

10 Una mezcla del compuesto de la preparación 26 (8,0 g, 34,8 mmol) y peryodato de sodio (30,5 g, 142,0 mmol) en acetonitrilo (60 ml), tetracloruro de carbono (60 ml) y agua (60 ml) se desgasificó y se trató con cloruro de rutenio (III) hidratado (157 mg, 0,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se fraccionó entre éter dietílico y agua. Las dos fases se separaron y la fase orgánica se lavó con solución de hidróxido de sodio acuosa (1N). La fase acuosa se ajustó a pH 1 mediante adición de ácido clorhídrico y después se extrajo con éter dietílico. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío dando el compuesto del título (2,8 g).

15 $(\text{M}-\text{H})^+$ experimental 247,1; esperada 247,0

Preparación 26**1-(pentafluorotio)-4-vinilbenceno**

20 Una mezcla del compuesto de la preparación 27 (16,6 g, 50,4 mmol), tributil(vinil)estaño (22,1 ml, 24,0 g, 75,6 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2,1 g, 1,8 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (170 ml) se purgó con nitrógeno y se calentó a 100°C durante 1,5 h. La mezcla se fraccionó entre éter dietílico y agua y la fase orgánica se separó, se lavó con solución de fluoruro de potasio acuosa (2 x 50 ml) y salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 800 g), eluyendo con pentano. El residuo se purificó adicionalmente mediante destilación dando el compuesto del título (18,0 g).

RMN ^1H (CDCl_3): 5,39 - 5,43 (1H), 5,80 - 5,84 (1H), 6,65 - 6,70 (1H), 7,41 - 7,44 (2H), 7,68 - 7,72 (2H)

Preparación 27**1-yodo-4-(pentafluorotio)benceno**

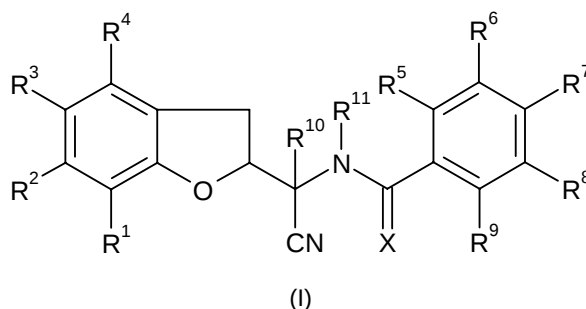
30 A una solución de 4-(pentafluorotio)anilina (15,0 g, 68,4 mmol) y hielo (40,0 g) en ácido clorhídrico (12M, 30 ml) se añadió una solución de nitrito de sodio (5,0 g, 72,5 mmol) en agua (120 ml) a 0°C. Después de agitar durante 2 min, la mezcla se añadió a yoduro de potasio (13,0 g, 78,3 mmol) en agua (120 ml), asegurando que la temperatura no se elevara por encima de 10°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 10 min y después a temperatura ambiente durante 60 h. La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (sílice, 300 g), eluyendo con éter dietílico/ciclohexano [1:10]. Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron dando el compuesto del título (16,6 g).

35 RMN ^1H (CDCl_3): 7,90 - 7,95 (2H), 8,20 - 8,25 (2H)

Aunque la invención se ha descrito anteriormente con referencia a las realizaciones descritas, los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que los experimentos específicos detallados son sólo ilustrativos de la invención. De acuerdo con ello, la invención está limitada sólo por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



- 5 o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o tautómero, en la que:

X es O o S;

- 10 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 están seleccionados cada uno independientemente entre H, halo, CN, alquilo(C_1-C_4) opcionalmente sustituido con R^A , cicloalquilo(C_3-C_6) opcionalmente sustituido con R^A , haloalquilo(C_1-C_4), Ar, Het^A, Het^B, CHO, C(O)-alquilo(C_1-C_4), C(O)-haloalquilo(C_1-C_4), C(O)Ar, C(O)Het^A, C(O)OR^B, C(O)NR^CR^D, OR^B, O-CHO, OC(O)-alquilo(C_1-C_4), OC(O)-haloalquilo(C_1-C_4), OC(O)Ar, OC(O)Het^A, OC(O)OR^E, OC(O)NR^CR^D, NR^CR^D, NH-CHO, NH-C(O)-alquilo(C_1-C_4), NH-C(O)-haloalquilo(C_1-C_4), NH-C(O)Ar, NH-C(O)Het^A, NH-C(O)OR^E, NH-C(O)NR^CR^D, NH-S(O)₂R^E, NH-S(O)₂NR^CR^D, S(O)_nR^E y S(O)₂NR^CR^D,

- 15 R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 están independientemente seleccionados cada uno de ellos de H, halo, alquilo(C_1-C_4), cicloalquilo(C_3-C_6), haloalquilo(C_1-C_4), O-alquilo(C_1-C_4), O-cicloalquilo(C_3-C_6), O-haloalquilo(C_1-C_4), SF₅, S(O)_m-alquilo(C_1-C_4), S(O)_m-cicloalquilo(C_3-C_6) y S(O)_m-haloalquilo(C_1-C_4);

R^{10} es H o alquilo(C_1-C_4);

R^{11} es H o alquilo(C_1-C_4);

- 20 R^A está seleccionado de CN, cicloalquilo(C_3-C_6), OR^B, NR^CR^D, S(O)_nR^E, C(O)OR^B, C(O)NR^CR^D, Ar, Het^A y Het^B;

R^B está seleccionado de H y R^E;

R^C y R^D están seleccionados cada uno independientemente de H y R^E, o R^C y R^D conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de pirrolidina, piperidina, piperazina o morfolina;

- 25 R^E está seleccionado de Ar, Het^A, cicloalquilo(C_3-C_6), haloalquilo(C_1-C_4) y alquilo(C_1-C_4) opcionalmente sustituidos con cicloalquilo(C_3-C_6), Ar o Het^A;

Ar es fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos independientemente seleccionados de halo, alquilo(C_1-C_4), OH y O-alquilo(C_1-C_4);

- 30 Het^A es un anillo aromático de 5 ó 6 miembros con un heteroátomo seleccionado de N, O y S, y opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno adicionales, anillo que puede estar sustituido opcionalmente con hasta tres grupos independientemente seleccionados de halo, alquilo(C_1-C_4) y O-alquilo(C_1-C_4);

Het^B es un anillo saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros con uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O y S, anillo el cual puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres grupos alquilo(C_1-C_4);

m es 0, 1 o 2; y

n es 0, 1 o 2.

- 35 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 están cada uno independientemente seleccionados de H, F, Cl, Br, CN, alquilo(C_1-C_4), haloalquilo(C_1-C_4) y OR^B; y

R^B es alquilo(C_1-C_4) o haloalquilo(C_1-C_4).

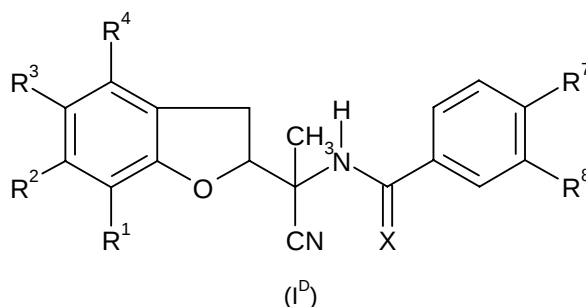
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 es CN y al menos dos de R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son H.

- 40 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que uno de R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 está seleccionado de halo, haloalquilo (C_1-C_4), O-haloalquilo(C_1-C_4), SF₅ y S(O)_m-haloalquilo(C_1-C_4) y los otros son H.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en el que uno de R^6 y R^7 es CF₃, OCF₃, SF₅, SCF₃ o S(O)₂CF₃, y el otro es H.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R^{10} es alquilo(C_1-C_4).

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que R^{11} es H y X es O.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:
- X es O o S;
- R^1 y R^4 están seleccionados cada uno independientemente de H, halo, CN, alquilo(C_1-C_4) opcionalmente sustituido con R^A , haloalquilo(C_1-C_4) y OR^B ;
- uno de R^2 y R^3 es CN y el otro está seleccionado de H y CN;
- 10 uno de R^7 y R^8 es CF_3 , OCF_3 , SF_5 , SCF_3 o $S(O)_2CF_3$ y el otro es H;
- R^A está seleccionado de CN y OR^B ;
- R^B está seleccionado de H y R^E ; y
- R^E está seleccionado de haloalquilo(C_1-C_4) y alquilo(C_1-C_4).
- 15 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 en el que R^1 y R^4 están seleccionados cada uno independientemente de H, Cl, Br y CF_3 , R^7 es CF_3 , OCF_3 , SF_5 , SCF_3 o $S(O)_2CF_3$, y R^8 es H.
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9 en el que X es O.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en el que R^1 está seleccionado de H, Cl, Br y CF_3 , R^2 es H, R^3 es CN, y R^4 es H.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 8 seleccionado de:
- 20 *N*-[1-ciano-1-(5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)etil]-4-[(trifluorometil)tio]benzamida,
N-{(1*R**)-1-ciano-1-[(2*R**)-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]etil}-4-[(trifluorometil)tio]benzamida,
N-{(1*R*)-1-ciano-1-[(2*R*)-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]etil}-4-[(trifluorometil)tio]benzamida,
N-{(1*S*)-1-ciano-1-[(2*S*)-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]etil}-4-[(trifluorometil)tio]benzamida,
N-{(1*R**)-1-ciano-1-[(2*S**)-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]etil}-4-[(trifluorometil)tio]benzamida,
- 25 *N*-{(1*R*)-1-ciano-1-[(2*S*)-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]etil}-4-[(trifluorometil)tio]benzamida,
N-{(1*S*)-1-ciano-1-[(2*R*)-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]etil}-4-[(trifluorometil)tio]benzamida,
N-[1-ciano-1-(5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)etil]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
N-{(1*R**)-1-ciano-1-[(2*R**)-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]etil}-4-(trifluorometoxi)benzamida,
N-{(1*R*)-1-ciano-1-[(2*R*)-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]etil}-4-(trifluorometoxi)benzamida,
- 30 *N*-{(1*S*)-1-ciano-1-[(2*S*)-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]etil}-4-(trifluorometoxi)benzamida,
N-{(1*R**)-1-ciano-1-[(2*S**)-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]etil}-4-(trifluorometoxi)benzamida,
N-{(1*R*)-1-ciano-1-[(2*S*)-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]etil}-4-(trifluorometoxi)benzamida,
N-{(1*S*)-1-ciano-1-[(2*R*)-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]etil}-4-(trifluorometoxi)benzamida,
N-[1-(7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)-1-cianoetil]-4-(trifluorometoxi)benzamida,
- 35 *N*-{(1*R**)-1-[(2*R**)-7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]-1-cianoetil}-4-(trifluorometoxi)benzamida,
N-{(1*R*)-1-[(2*R*)-7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]-1-cianoetil}-4-(trifluorometoxi)benzamida,

- N*-{(1*S*)-1-[(2*S*)-7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]-1-cianoetil}-4-(trifluorometoxi)benzamida,
N-{(1*R*^{*})-1-[(2*S*^{*})-7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]-1-cianoetil}-4-(trifluorometoxi)benzamida,
N-{(1*R*)-1-[(2*S*)-7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]-1-cianoetil}-4-(trifluorometoxi)benzamida,
N-{(1*S*)-1-[(2*R*)-7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]-1-cianoetil}-4-(trifluorometoxi)benzamida,
5 *N*-[1-(7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)-1-cianoetil]-4-(pentafluorotio)benzamida,
N-{(1*R*^{*})-1-[(2*R*^{*})-7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]-1-cianoetil}-4-(pentafluorotio)benzamida,
N-{(1*R*)-1-[(2*R*)-7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]-1-cianoetil}-4-pentafluorotiobenzamida,
N-{(1*S*)-1-[(2*S*)-7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]-1-cianoetil}-4-(pentafluorotio)benzamida,
N-{(1*R*^{*})-1-[(2*S*^{*})-7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]-1-cianoetil}-4-(pentafluorotio)benzamida,
10 *N*-{(1*R*)-1-[(2*S*)-7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]-1-cianoetil}-4-(pentafluorotio)benzamida, y
N-{(1*S*)-1-[(2*R*)-7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]-1-cianoetil}-4-(pentafluorotio)benzamida,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.
- 15 14. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una infestación parasitaria en un animal huésped.
- 20 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.