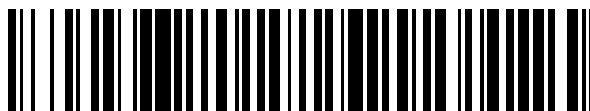


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 521 016**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/69** (2006.01) **A61K 31/496** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)  
**C07D 405/12** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61K 31/4545** (2006.01)  
**A61K 31/4725** (2006.01)  
**A61K 31/443** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2011 E 11705048 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.10.2014 EP 2528897**

54 Título: **Derivados de piridina di-sustituída como agentes anticancerosos**

30 Prioridad:

**29.06.2010 US 359729 P**  
**29.01.2010 US 299631 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.11.2014**

73 Titular/es:

**OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)**  
**9, Kanda-Tsukasa-machi 2-chome Chiyoda-ku**  
**Tokyo 101-8535, JP**

72 Inventor/es:

**TAKASU, HIDEKI;**  
**FUJITA, SHIGEKAZU;**  
**OHTSUKA, SHINYA;**  
**HIROSE, TOSHIYUKI;**  
**SATO, YOSUKE;**  
**YAMADA, SATOSHI;**  
**MIYAJIMA, KEISUKE;**  
**SAKAI, KOJI;**  
**KOJIMA, YUTAKA;**  
**SEKIGUCHI, KAZUO;**  
**YANAGIHARA, YASUO;**  
**SUZUKI, TAKASHI;**  
**TANAKA, HIDEO;**  
**SUGIYAMA, KAZUHISA;**  
**OKUNO, MITSUHIRO y**  
**SUMIDA, TAKUMI**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 521 016 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**

Derivados de piridina di-sustituída como agentes anticancerosos

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto heterocíclico.

**Técnica antecedente**

10 Desde el uso clínico de mostaza de nitrógeno como agente anticancerígeno en los años 1940 por primera vez en el mundo, se han desarrollado numerosos fármacos anticancerígenos. Actualmente, por ejemplo, se han sometido a uso clínico antimetabolitos, tales como 5-fluorouracilo, antibióticos antitumorales, tales como adriamicina, complejos de platino, tales como cisplatino, y carcinostáticos derivados de plantas, tales como vindesina.

15 Sin embargo, la mayoría de estos carcinostáticos tienen efectos secundarios significativos, tales como trastornos digestivos, mielosupresión y alopecia puesto que también son citotóxicos para células normales. Debido a los efectos secundarios, su campo de aplicación es limitado. Además, los efectos terapéuticos en sí mismos son parciales y breves, en la mayoría de los casos.

20 Se han hecho desarrollos de nuevos agentes carcinostáticos en lugar de estos; sin embargo, aún no se han conseguido resultados satisfactorios. Los Documento de patente 1, 2, 3 y 4 desvelan que determinados tipos de compuestos tienen acciones inhibitoras de acciones inhibitoras fibrosantes, acciones antitumorales y acciones inhibitoras de la activación de STAT3/5, respectivamente. Sin embargo, no se sabe si los compuestos específicos de la presente invención tienen un efecto antitumoral.

**Lista de referencia****Bibliografía de patente**

30 [Documento de Patente 1] WO/2006/014012  
 [Documento de Patente 2] WO/2007/066784  
 [Documento de Patente 3] WO/2008/044667  
 [Documento de Patente 4] WO/2009/057811

**Sumario de la invención****Problema técnico**

40 Por tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto que tenga un efecto antitumoral con menos efectos secundarios, y excelente seguridad.

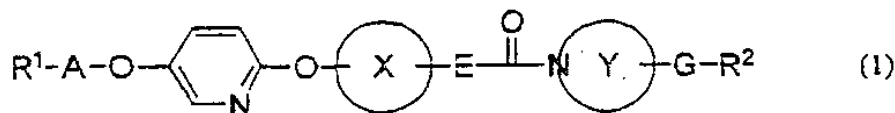
**Solución al problema**

45 Los inventores de la presente invención realizaron intensivamente estudios con la invención de conseguir el objetivo mencionado anteriormente. Como resultado, descubrieron que un compuesto representado por la fórmula general (1) posterior y una sal del mismo tienen una excelente actividad antiproliferativa con menos efectos secundarios, y una seguridad excelente, y por tanto son útiles como un fármaco médico para tratar o prevenir diversos tipos de cáncer. Los ejemplos del cáncer incluyen cáncer relacionado con la hormona sexual esteroidea (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer testicular) y cáncer sólido (por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de vejiga, cáncer de tiroides, cáncer de esófago, cáncer de hígado). La presente invención se ha conseguido en base al descubrimiento.

55 Más específicamente, la presente invención proporciona un compuesto heterocíclico que se muestra en los siguientes puntos:

Punto 1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1) o una sal del mismo;

[Fórmula 1]



60 donde

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente arilo o anillo heterocíclico insaturado, cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes,

A es alquileo inferior,

El anillo X es arileno opcionalmente sustituido,

5 E es un enlace o alquileo inferior, la fórmula estructural parcial:



es heterocicloalquileo opcionalmente sustituido que contiene uno o más átomos de nitrógeno, uno de los mismos está unido al grupo carbonilo adyacente,

10 G es -NH-G<sub>2</sub>-, -N(alquilo inferior)-G<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>-G<sub>2</sub>-, -N(alquilo inferior)-CH<sub>2</sub>-G<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-G<sub>2</sub>-, donde G<sub>2</sub> de dicho G une a R<sup>2</sup>,

G<sub>2</sub>-R<sup>2</sup> es enlace-R<sup>2</sup>, fenileno-G<sub>3</sub>-R<sup>2</sup>, fenileno-G<sub>4</sub>-O-R<sup>2</sup>, fenileno-G<sub>5</sub>-O-R<sup>2</sup>, fenileno-G<sub>6</sub>-N(alquilo inferior)-R<sup>2</sup> o quinolindil-O-R<sup>2</sup>, donde el fenileno de dicho fenileno-G<sub>3</sub>-R<sup>2</sup>, fenileno-G<sub>4</sub>-O-R<sup>2</sup>, fenileno-G<sub>5</sub>-NH-R<sup>2</sup> y fenileno-G<sub>6</sub>-N(alquilo inferior)-R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo inferior,

15 G<sub>3</sub>-R<sup>2</sup> es enlace-R<sup>2</sup>, -O-alquileo inferior-R<sup>2</sup>, alquileo inferior-O-alquileo inferior-R<sup>2</sup> o -O-alquileo inferior-CO-R<sup>2</sup>, G<sub>4</sub>-O- es enlace-O-, alquileo inferior-O-, alquileo inferior-O-, -O-alquileo inferior-O- o -CO-alquileo inferior-O-,

G<sub>5</sub> y G<sub>6</sub> son cada uno alquileo inferior.

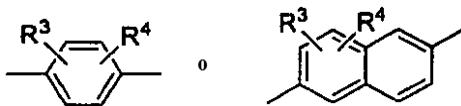
20 Punto 2. El compuesto de acuerdo con el Punto 1 o una sal del mismo;

donde

25 R<sup>1</sup> es fenilo, piridilo, benzotiazolilo o tiazolilo, cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, la fórmula estructural parcial:



es la siguiente fórmula:



30 donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes, y son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior, la fórmula estructural parcial:



es piperazindiilo, piperidindiilo, pirrolidindiilo, diazepandiilo u oxadiazepandiilo, cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, y

R<sup>2</sup> es:

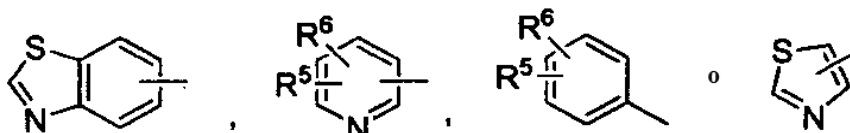
35 (i) arilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, metilendioxi, trimetileno, tetrametileno, pirrolilo, alquilcarbonilo inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más halógenos, alcoxi inferior que puede estar sustituido con uno o más halógenos, cicloalquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, alquileo inferior, hidroxialquileo inferior, alcoxi inferior alquileo inferior, hidroxialquileo inferior, amino que puede estar sustituido con uno o más alquilo inferior, e hidroxialcoxi inferior,

40 (ii) anillo heterocíclico insaturado que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más halógenos, y alcoxi inferior.

45 Punto 3. El compuesto de acuerdo con el Punto 2 o una sal del mismo;

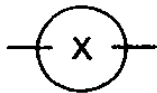
donde

R<sup>1</sup> es la siguiente fórmula:

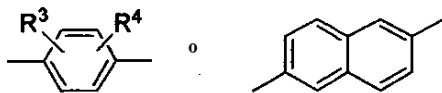


50 donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son iguales o diferentes, y son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alcoxi

inferior que puede estar sustituido con uno o más halógenos, o aquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más halógenos, la fórmula estructural parcial:

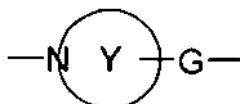


es la siguiente fórmula:

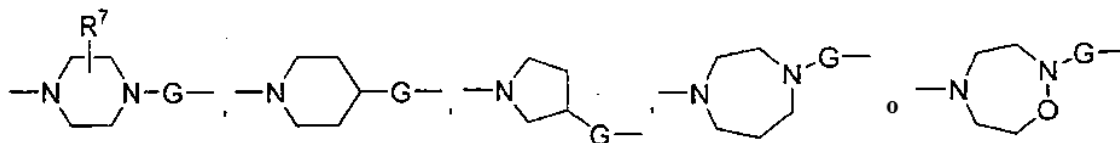


5

y,  
la fórmula estructural parcial:



es la siguiente fórmula:



10

o en el que R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo inferior.

Punto 4. El compuesto de acuerdo con el Punto 3 o una sal del mismo;

donde

15

R<sup>2</sup> es:

(i) fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, metilendioxi, trimetileno, tetrametileno, pirrolilo, alquilcarbonilo inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más halógenos, alcoxi inferior que puede estar sustituido con uno o más halógenos, cicloalquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, alquenilo inferior, hidroxialquenilo inferior, alcoxi inferior alquenilo inferior, hidroxialquilo inferior, amino que puede estar sustituido con uno o más alquilo inferior, e hidroxialcoxi inferior,

20

(ii) naftilo,

(iii) piridilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más halógenos, y alcoxi inferior,

25

(iv) benzoxazolilo que puede estar sustituido con uno o más halógenos,

(v) benzotiazolilo que puede estar sustituido con uno o más alquilos inferiores, o

(vi) quinolilo.

30

Punto 5. El compuesto de acuerdo con el Punto 4 o una sal del mismo;

donde

G es -NH-G<sub>2</sub>-, -N(alquilo inferior)-CH<sub>2</sub>-G<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-G<sub>2</sub>-,

donde G<sub>2</sub> de dicho G une a R<sup>2</sup>,

35

G<sub>2</sub>-R<sup>2</sup> es fenileno-G<sub>3</sub>-R<sup>2</sup>, fenileno-G<sub>4</sub>-O-R<sup>2</sup>, fenileno-G<sub>5</sub>-NH-R<sup>2</sup>, fenileno-G<sub>6</sub>-N(alquilo inferior)-R<sup>2</sup> o quinolindiol-O-R<sup>2</sup>, donde el fenileno de dicho fenileno-G<sub>3</sub>-R<sup>2</sup>, fenileno-G<sub>4</sub>-O-R<sup>2</sup>, fenileno-G<sub>5</sub>-NH-R<sup>2</sup> y fenileno-G<sub>6</sub>-N(alquilo inferior)-R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo inferior,

40

Punto 6. El compuesto de acuerdo con el Punto 4 o una sal del mismo, donde G es metileno.

Punto 7. El compuesto de acuerdo con el Punto 1 o una sal del mismo, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

45

(2E)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)-1,4-diazepan-1-il]prop-2-en-1-ona,

4-{2-[4-({4-[(E)-3-{3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-(trifluorometil)bencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil}prop-2-enoil]piperazin-1-il)m etil}fenil]etoxi}benzotiazolilo,

50

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-(4-{4-[2-(4-etoxifenoxi)etoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]etil}bencil)pipe

razin-1-il]prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-{{5-[(4-(propan-2-il)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-{{5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil}-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona  
 5  
 ,  
 (E)-1-[4-(4-[2-[(4-clorobencil)oxi]etil]bencil)piperazin-1-il]-3-(3,5-dimetil-4-{{5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il)oxi]fenil)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-4-{{5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-[4-(4-etenilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona  
 10  
 a,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-{{5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil}-1-[(3S)-4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}-3-metilpiperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,  
 4-[[[(6-{4-{{E}-3-(2-[4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil)-1,2,5-oxadiazepan-5-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil]benzoniitrilo,  
 (2E)-3-[4-{{5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{3-metil-4-[(1E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,  
 15  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-{{5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-{{5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]-2-metil-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 20  
 (E)-3-[3-cloro-4-{{5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-4-{{5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 25  
 (E)-3-[3-cloro-4-{{5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-{{5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-{{5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 30  
 (E)-3-[3-cloro-4-{{5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-4-{{5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-{{5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 35  
 (E)-3-[3-cloro-4-{{5-[(6-cloropiridin-3-il)metoxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-(3-cloro-5-metil-4-{{5-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il)oxi]fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 40  
 (E)-3-[3-cloro-4-{{5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-{{5-[(2-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 45  
 (E)-3-[3-cloro-4-{{5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-4-{{5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-4-{{5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 50  
 (E)-3-[3-cloro-4-{{5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-4-{{5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[4-{{5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-3-metoxifenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 55  
 (E)-3-[3-cloro-4-{{5-[(3-cloro-2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-4-{{5-[(2,3-difluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 60  
 (E)-3-[4-{{5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-3-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-{{5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 65  
 [6-{{5-[(2,3-difluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]naftalen-2-il][4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)]metanona,  
 4-[[[(6-

(4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi]piridin-3-il)oxi]metil]benzonitrilo,  
 4-[[[6-(2-fluoro-4-{(E)-3-oxo-3-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il)oxi]metil]benzonitrilo,  
 5 (E)-3-(3,5-dimetil-4-[[5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-(4-{4-[2-(3-etoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-(3,5-dimetil-4-[[5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 10 (E)-3-(3,5-dimetil-4-[[5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-(3,5-dimetil-4-[[5-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-(3,5-dimetil-4-[[5-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 15 (E)-3-[3-cloro-4-[[5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi]-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[4-[[5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il]oxi]-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{2-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 20 4-[[[6-(2-cloro-6-metil-4-[(E)-3-oxo-3-[4-[4-(2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il)oxi]metil]benzonitrilo,  
 4-[[[6-(4-[(E)-3-(4-[4-[2-(4-clorofenoxi)etil]-3-fluorobencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi]piridin-3-il)oxi]metil]benzonitrilo,  
 4-[[[6-(4-[(E)-3-[4-(2-fluoro-4-[2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi]piridin-3-il)oxi]metil]benzonitrilo,  
 25 4-[[[6-(2-cloro-4-[(E)-3-(4-[4-[3-(4-fluorofenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi]piridin-3-il)oxi]metil]benzonitrilo,  
 4-[[[6-(2-cloro-6-metil-4-[(E)-3-(4-[4-[3-(4-metilfenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il)oxi]metil]benzonitrilo,  
 4-[[[6-(2-cloro-4-[(E)-3-[4-(3-fluoro-4-[[4-(propan-2-il)oxi]fenoxi]metil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi]piridin-3-il)oxi]metil]benzonitrilo,  
 30 4-[[[6-(2-cloro-4-[(E)-3-(4-[3-fluoro-4-[(4-fluorofenoxi)metil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi]piridin-3-il)oxi]metil]benzonitrilo,  
 4-[[[6-(2,6-dimetil-4-[(E)-3-oxo-3-[4-(4-[[4-(propan-2-il)oxi]fenoxi]metil]bencil}piperazin-1-il)prop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il)oxi]metil]benzonitrilo,  
 35 (E)-3-(3,5-dimetil-4-[[5-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-[4-(4-[[4-(propan-2-il)fenoxi]metil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 4-[[[6-(4-[(1E)-3-[4-(4-[(1E)-3-[[5-(5-bromopiridin-2-il)oxi]prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-cloro-6-metilfenoxi]piridin-3-il)oxi]metil]benzonitrilo,  
 4-[[[6-(2-cloro-4-[(E)-3-[4-(4-[2-[(4-metoxifenil)amino]etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il)oxi]metil]benzonitrilo,  
 40 (E)-3-[3-cloro-4-[[5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi]-5-metilfenil]-1-(4-{2-(4-metoxifenoxi)quinolin-6-il]metil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-[[5-[[4-(trifluorometil)oxi]piridin-2-il]oxi]fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 45 4-[[[6-(4-[(E)-3-[4-(4-(4-clorofenoxi)bencil]piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi]piridin-3-il)oxi]metil]benzonitrilo,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-[[5-[[4-(metilbencil)oxi]piridin-2-il]oxi]fenil]-2-metil-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-[[5-[[4-(metilbencil)oxi]piridin-2-il]oxi]fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona,  
 50 (E)-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)-3-[4-[[5-[[4-(metoxibencil)oxi]piridin-2-il]oxi]-3,5-dimetilfenil]prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-[[5-[[4-(metilbencil)oxi]piridin-2-il]oxi]fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona,  
 55 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-[[5-[[4-(metilbencil)oxi]piridin-2-il]oxi]fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-2-metilbut-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-4-[[5-[[4-(fluorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi]fenil]-1-(4-{4-[2-(3-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-1-[4-(4-clorobencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-4-[[5-[[2-(4-clorofenil)etoxi]piridin-2-il]oxi]-5-metilfenil]prop-2-en-1-ona,  
 60 (E)-3-[3-cloro-4-[[5-[[4-(clorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi]-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-4-[[5-[[4-(fluorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi]-5-metilfenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona, y  
 65 (E)-3-[3-cloro-4-[[5-[[4-(clorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi]-5-metilfenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona.

Punto 8. El compuesto de acuerdo con el Punto 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (2E)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 5 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)-1,4-diazepan-1-il]prop-2-en-1-ona,
- 4-{2-[4-({4-[(E)-3-(3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-(trifluorometil)bencil]oxi)piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoil}piperazin-1-il)metil}fenil]etoxi}benzonitrilo,
- 10 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-etoxifenoxi)etoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-(propan-2-il)bencil]oxi)piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
- 15 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
- (E)-1-[4-(4-{2-[(4-clorobencil)oxi]etil}bencil)piperazin-1-il]-3-(3,5-dimetil-4-({5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il}oxi)fenil)prop-2-en-1-ona,
- 20 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-etenilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
- (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[(3S)-4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}-3-metilpiperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
- 4-[[[(6-{4-[(E)-3-(2-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil)-1,2,5-oxadiazepan-5-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil]benzonitrilo,
- 25 (2E)-3-[4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{3-metil-4-[(1E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- clorhidrato de
- (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 30 clorhidrato de
- (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- clorhidrato de
- (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 35 clorhidrato de
- (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- clorhidrato de
- (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 40 clorhidrato de
- (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 45 clorhidrato de
- (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- clorhidrato de
- (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 50 clorhidrato de
- (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- clorhidrato de
- (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 55 clorhidrato de
- (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(6-cloropiridin-3-il)metoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 60 clorhidrato de
- (E)-3-(3-cloro-5-metil-4-({5-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il}oxi)fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- clorhidrato de
- (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 65 clorhidrato de

- (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-(5-[(2-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de
- 5 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de
- (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de
- 10 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de
- (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-(propan-2-il)fenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de
- 15 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de
- (E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-3-metoxifenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de
- 20 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-cloro-2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de
- 25 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2,3-difluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de
- (E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-3-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-(propan-2-il)fenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de
- 30 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de
- 35 [6-({5-[(2,3-difluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]naftalen-2-il][4-(4-{4-[2-(4-(propan-2-il)fenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)]metanona,  
clorhidrato de
- 4-(((6-{4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi]piridin-3-il)oxi)metil)benzotriolo,  
clorhidrato de
- 40 4-(((6-(2-fluoro-4-((E)-3-oxo-3-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il)oxi)metil)benzotriolo,  
clorhidrato de
- (E)-3-(3,5-dimetil-4-{{5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il}oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(3-etoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de
- 45 (E)-3-(3,5-dimetil-4-{{5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il}oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(4-(propan-2-il)fenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de
- (E)-3-(3,5-dimetil-4-{{5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il}oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de
- 50 (E)-3-(3,5-dimetil-4-{{5-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il}oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(4-(propan-2-il)fenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de
- (E)-3-(3,5-dimetil-4-{{5-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il}oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de
- 55 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-(propan-2-il)fenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de
- (E)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{2-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de
- 60 4-(((6-{2-cloro-6-metil-4-[(E)-3-oxo-3-[4-(4-{2-{{5-(trifluorometil)piridin-2-il}oxi)etil]bencil}piperazin-1-il)]prop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il)oxi)metil)benzotriolo,  
clorhidrato de
- 65 4-(((6-{4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]-3-fluorobencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetil-



- fenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzoni-trilo,  
clorhidrato de  
4-({[6-(4-{(E)-3-[4-(2-fluoro-4-{2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il}-2,6-dimetilfenoxi)piridin-3-il]oxi]metil}benzoni-trilo,  
5 clorhidrato de  
4-({[(6-(2-cloro-4-{(E)-3-(4-{4-[3-(4-fluorofenoxi)propil]bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metil-fenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzoni-trilo,  
clorhidrato de  
10 4-({[(6-(2-cloro-6-metil-4-{(E)-3-(4-{4-[3-(4-metilfenoxi)propil]bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzoni-trilo,  
clorhidrato de  
4-({[6-(2-cloro-4-{(E)-3-[4-(3-fluoro-4-{4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzoni-trilo,  
clorhidrato de  
15 4-({[(6-(2-cloro-4-{(E)-3-(4-{3-fluoro-4-{4-(fluorofenoxi)metil}bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzoni-trilo,  
clorhidrato de  
4-({[6-(2,6-dimetil-4-{(E)-3-oxo-3-[4-(4-{4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-1-en-1-il]fenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzoni-trilo,  
20 clorhidrato de  
(E)-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de  
25 4-({[6-(4-{(1E)-3-[4-(4-{(1E)-3-[5-bromopiridin-2-il)oxi]prop-1-en-1-il]bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il}-2-cloro-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi]metil}benzoni-trilo,  
diclorhidrato de  
4-({[6-(2-cloro-4-{(E)-3-[4-(4-{2-[4-(metoxifenil)amino]etil}bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzoni-trilo,  
clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]-1-(4-{2-(4-metoxifenoxi)quinolin-6-il]metil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
30 clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({4-[4-(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de  
35 4-({[(6-(4-{(E)-3-[4-(4-(4-clorofenoxi)bencil]piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzoni-trilo,  
bromhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[4-(metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]-2-metil-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona,  
40 bromhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[4-(metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona,  
bromhidrato de  
(E)-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)-3-[4-(5-[4-(metoxibencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-3,5-dimetilfenil]prop-2-en-1-ona,  
45 etanodioato de  
(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[4-(metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona,  
etanodioato de  
50 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[4-(metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-2-metilbut-2-en-1-ona,  
clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[4-(fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]-1-(4-{4-[2-(3-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
55 clorhidrato de  
(E)-1-[4-(4-clorobencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-4-({5-[2-(4-clorofenil)etoxi]piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[4-(clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
60 clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[4-(fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,  
y  
clorhidrato de  
65 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[4-(clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona.

Punto 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por una fórmula general (1) o una sal del mismo de acuerdo con el Punto 1, y un vehículo farmacológicamente aceptable.

Punto 10. Una composición farmacéutica de acuerdo con el Punto 9 para prevenir y/o tratar el cáncer.

Punto 11. Un compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo de acuerdo con el Punto 1 para su uso en la composición farmacéutica.

Punto 12. Uso de un compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo de acuerdo con el Punto 1 como una composición farmacéutica.

Punto 13. Uso de un compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo de acuerdo con el Punto 1 para la producción de una composición farmacéutica.

También se describe un método de prevención y/o tratamiento del cáncer, que comprende administrar a un paciente un compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo de acuerdo con el Punto 1.

Los ejemplos específicos de grupos individuales mostrados en la fórmula general (1) son como se indica a continuación.

Los ejemplos de "alcoxi inferior" incluyen grupos lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y grupos cicloalquilalcoxi que tienen de 4 a 7 átomos de carbono, tales como grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropilmetoxi, butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.

Los ejemplos del "alquilo inferior" incluyen grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, isopentilo, pentilo, ciclopropilmetilo, y hexilo.

Los ejemplos del "cicloalquilo inferior" incluyen cicloalquilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

Son ejemplos de "halógeno", flúor, cloro, bromo, y yodo.

Los ejemplos del "alquileo inferior" incluyen grupos alquileo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metileno, etileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, trimetileno, 2-metiltrimetileno, 2,2-dimetiltrimetileno, 1-metiltrimetileno, metilmetileno, etilmetileno, dimetilmetileno, tetrametileno, pentametileno, y hexametileno.

Los ejemplos del "alqueniлено inferior" incluyen grupos alqueniлено lineales o ramificados que tienen de 1 a 3 dobles enlaces y de 2 a 6 átomos de carbono, tales como vinileno, 1-metilvinileno, 2-metilvinileno, 1,2-dimetilvinileno, 1-propeniлено, 1-metil-1-propeniлено, 2-metil-1-propeniлено, 2-propeniлено, 2-buteniлено, 1-buteniлено, 3-buteniлено, 2-penteniлено, 1-penteniлено, 3-penteniлено, 4-penteniлено, 1,3-butadieniлено, 1,3-pentadieniлено, 2-penten-4-iniлено, 2-hexeniлено, 1-hexeniлено, 5-hexeniлено, 3-hexeniлено, 4-hexeniлено, 3,3-dimetil-1-propeniлено, 2-etil-1-propeniлено, 1,3,5-hexatrieniлено, 1,3-hexadieniлено, y 1,4-hexadieniлено.

Los ejemplos del "anillo heterocíclico saturado" incluyen anillo heterocíclico insaturado, monocíclico o bicíclico, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Los ejemplos de anillo heterocíclico insaturado preferibles incluyen los siguientes (a) a (i):

(a) anillo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros, preferiblemente de 5 o 6 que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, y su N-óxido, tetrahidropiridilo (por ejemplo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo), pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.), tetrazolilo (por ejemplo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.), dihidrotriazinilo (por ejemplo, 4,5-dihidro-1,2,4-triazinilo, 2,5-dihidro-1,2,4-triazinilo, etc.), etc.;

(b) anillos heterocíclicos insaturados condensados de 7 a 12 miembros que contienen de 1 a 3 átomos de oxígeno, por ejemplo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo (por ejemplo, 2,3-dihidrobenzo[b]furanilo, etc.), cromanilo, benzodioxanilo (por ejemplo, 1,4-benzodioxanilo, etc.), benzodioxolilo (benzo[1,3]dioxolilo, etc.), etc.;

(c) anillos heterocíclicos insaturados condensados de 7 a 12 miembros que contienen de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, decahidroquinolilo, indolilo, dihidroindolilo (por ejemplo, 2,3-dihidroindolilo, etc.), isoindolilo, indolizínilo, benzimidazolilo, dihidrobenzimidazolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazolilo, etc.), quinolilo, dihidroquinolilo (por ejemplo, 1,4-dihidroquinolilo, 1,2-dihidroquinolilo, etc.), tetrahidroquinolilo (1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, etc.), isoquinolilo, dihidroisoquinolilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-1H-isoquinolilo, 1,2-dihidroisoquinolilo, etc.), tetrahidroisoquinolilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-1H-iso-quinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo, etc.), carboestirilo, dihidrocarboestirilo (por ejemplo, 3,4-dihidrocarboestirilo, etc.), indazolilo, benzotriazolilo (por ejemplo, benzo[d][1,2,3]triazolilo, etc.), tetrazolopiridilo, tetrazolopiridazinilo (por ejemplo, tetrazolo[1,5-*b*]piridazinilo, etc.), dihidrotriazolopiridazinilo, imidazopiridilo (por ejemplo,

imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[4,5-c]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo, etc.), naftiridinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pirazolopiridilo (por ejemplo, pirazolo[2,3-a]piridilo, etc.), tetrahidropiridindolilo (por ejemplo, 2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indolilo, etc.), etc.;

5 (d) anillos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 8 miembros, preferiblemente de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.), etc.;

10 (e) anillos heterocíclicos insaturados condensados de 7 a 12 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzisoxazolilo, dihidrobenzoxazinilo (por ejemplo, 2,3-dihidrobenz-1,4-oxazinilo, etc.), furopiridilo (por ejemplo, furo[2,3-c]piridilo, 6,7-dihidrofuro[2,3-c]piridilo, furo[3,2-c]piridilo, 4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridilo, furo[2,3-c]piridilo, 6,7-dihidrofuro[2,3-c]piridilo, etc.), furopirrolilo (por ejemplo, furo[3,2-b]pirrolilo etc.), etc.;

15 (f) anillos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 8 miembros, preferiblemente de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de azufre, por ejemplo, tiazolilo, tiazolinilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, etc.), isotiazolilo, etc.;

(g) anillos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 8 miembros, preferiblemente de 5 o 6 que contienen un átomo de azufre, por ejemplo, tienilo, etc.;

(h) anillos heterocíclicos insaturados condensados de 7 a 12 miembros que contienen de 1 a 3 átomos de azufre, por ejemplo, benzotienilo (por ejemplo, benzo[b]tienilo, etc.);

20 (i) grupos heterocíclicos insaturados condensados de 7 a 12 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, tienopiridilo (por ejemplo, tieno[2,3-c]piridilo, 6,7-dihidrotieno[2,3-c]piridilo, tieno[3,2-c]piridilo, 4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridilo, tieno[2,3-b]piridilo, 6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridilo, etc.), imidazotiazolilo (por ejemplo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, etc.), dihidroimidazotiazolilo (por ejemplo, 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazolilo, etc.), tienopirazinilo (por ejemplo, tieno[2,3-b]pirazinilo, etc.), etc.; y similares.

25 El término "heterocicloalquileno" se refiere al grupo bivalente obtenido a partir de heterociclilo (incluyendo heterociclilo sustituido).

30 Los ejemplos de heterocicloalquileno que contiene uno o más átomos de nitrógeno y contiene opcionalmente otro heteroátomo, incluyen los siguientes (j) a (m):

(j) heterocicloalquileno de 3 a 8 miembros, preferiblemente de 5 a 7 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, azetidindiilo, pirrolidindiilo, imidazolidindiilo, piperidindiilo, pirazolidindiilo, piperazindiilo, azepandiilo, 1,4-diazepandiilo, etc.;

35 (k) heterocicloalquileno de 3 a 8 miembros, preferiblemente de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, morfolindiilo, oxadiazepandiilo, etc.

(l) heterocicloalquileno de 3 a 8 miembros, preferiblemente de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolidindiilo, etc.; y similares.

40 Los ejemplos de "arilo" incluyen arilo monocíclico o policíclico, tal como fenilo y naftilo.

Los ejemplos del "arileno" incluyen arileno monocíclico o policíclico, tal como fenileno, naftalendiilo, antracendiilo, indendiilo, fenantrendiilo, azulendiilo, heptalendiilo, etc., en los que se prefieren arileno (C<sub>6-14</sub>), tal como fenileno, naftalendiilo, etc.

45 La Tabla 1 enumera las abreviaturas usadas a lo largo de la memoria descriptiva.

Tabla 1 Lista de abreviaturas

Abreviatura	Descripción
AcOEt	acetato de etilo
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]noneno-5
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DEPC	pirocarbonato de dietilo
DIBAH	hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	4-(N,N-dimetilamino)piridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ELISA,	ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas
Et <sub>2</sub> O	éter dietílico
Et <sub>3</sub> N	triethylamina,

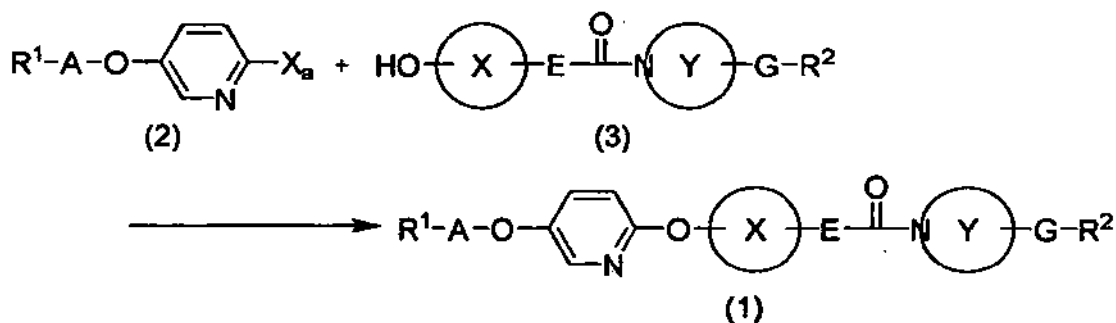
Abreviatura	Descripción
EtOH	alcohol etílico
HOBT	1-hidroxibenzotriazol
MeOH	alcohol metílico
MS-3A	Tamiz molecular 3 A
MS-4A	Tamiz molecular 4A
NaBH(OAc) <sub>3</sub>	triacetoxiborohidruro sódico
n-BuLi	n-butillitio
NMP	N-metilpirrolidona
Pd(OAc) <sub>2</sub>	acetato de paladio (II)
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
Pd/C	paladio sobre carbono
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
PPTS	p-toluenosulfonato de piridinio
PSA	antígeno específico de próstata
Pt/C	platino sobre carbono
TBAF	fluoruro de tetra-n-butilamonio
TBDMSCl	cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
WSC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

A continuación se describirán métodos para producir compuestos de acuerdo con la presente invención.

- 5 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (1) o su sal pueden producirse fácilmente por personas expertas en la materia usando su conocimiento técnico, en base a los EJEMPLOS de la presente memoria descriptiva. Por ejemplo, el compuesto (1) o su sal pueden producirse de acuerdo con los procesos que se muestran en las siguientes fórmulas de reacción.

[Fórmula de reacción 1]

[Fórmula 2]



- 10 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, el Anillo X, el Anillo Y, A, E y G son iguales a como se han descrito anteriormente, y X<sub>a</sub> es un grupo saliente.

- 15 Los ejemplos del grupo saliente para X<sub>a</sub> incluyen halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), alquilsulfoniloxi C1-6 opcionalmente halogenado (por ejemplo, metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, triclorometanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, etc.), arilsulfoniloxi (por ejemplo, arilsulfoniloxi C6-10 (por ejemplo, fenilsulfoniloxi, naftilsulfoniloxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo de alquilo C1-6 (por ejemplo, metilo, etilo, etc.), alcoxi C1-6 (por ejemplo, metoxi, etoxi, etc.) y un grupo nitro), y similares. Los ejemplos  
20 específicos incluyen fenilsulfoniloxi, m-nitrofenilsulfoniloxi, p-toluenosulfoniloxi y similares, aciloxi (por ejemplo, tricloroacetoxi, trifluoroacetoxi y similares) y similares.

- La reacción del compuesto (2) con el compuesto (3) se realiza mediante los acoplamientos cruzados catalizados por paladio y por cobre conocidos, etc. Por ejemplo, la reacción pueden realizarse en un disolvente (por ejemplo, tolueno, THF, DMF, NMP y DMSO), en presencia de un compuesto de metales de transición (por ejemplo, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> y yoduro de cobre), un compuesto básico (por ejemplo, *tert*-butóxido sódico, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), y si fuera necesario una fosfina (por ejemplo, Xantphos, BINAP, tetrafluoroborato, *N,N'*-dimetiletilendiamina, y L-prolina).

La reacción se realiza típicamente de -30 a 200 °C, y preferiblemente de aproximadamente 0 a 180 °C, y se completa

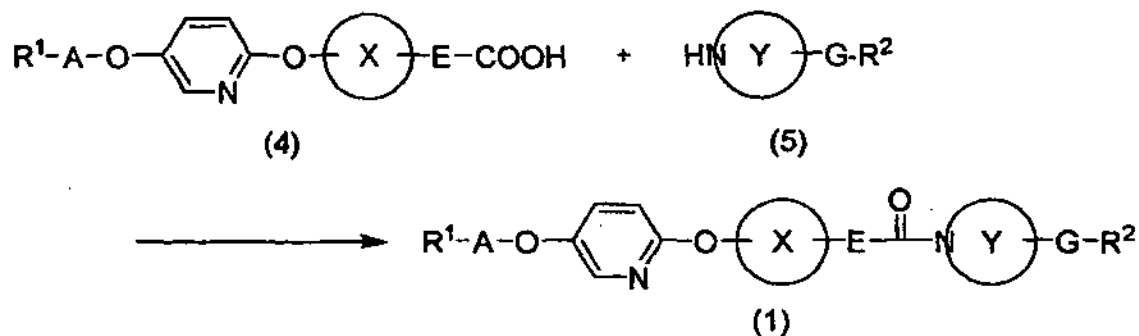
generalmente en aproximadamente de 5 minutos a 80 horas.

El compuesto (2) y el compuesto (3) pueden obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también pueden producirse de acuerdo con un método *per se* conocido o de manera similar a los EJEMPLOS como se menciona más adelante.

5

[Fórmula de reacción 2]

[Fórmula 3]



donde  $R^1$ ,  $R^2$ , el Anillo X, el Anillo Y, A, E y G son iguales a como se han descrito anteriormente.

10

Pueden aplicarse reacciones conocidas para producir un enlace de amida a la reacción del compuesto (4) con el compuesto (5). Los métodos específicos de las mismas incluyen: (i) un método de anhídrido de ácido mixto, en el que se hace reaccionar ácido carboxílico (4) con un halocarboxilato de alquilo para formar un anhídrido de ácido mixto, que después se hace reaccionar con amina (5); (ii) un método de éster activo, en el que se convierte ácido carboxílico (4) en un éster activado, tal como un fenil éster, éster de *p*-nitrofenilo, éster de *N*-hidroxisuccinimida, o éster de 1-hidroxi-*benzotriazol*, o en una amida activada con *benzoxazolin-2-tiona*, y el éster o amida activada se hace reaccionar con la amina (5); (iii) un método de carbodiimida, en el que el ácido carboxílico (4) se somete a una reacción de condensación con la amina (5) en presencia de un agente de activación, tal como DCC, WSC, o carbonildiimidazol; y (iv) otros métodos, por ejemplo, un método en el que el ácido carboxílico (4) se convierte en un anhídrido carboxílico usando un agente de deshidratación, tal como anhídrido acético, y el anhídrido carboxílico se hace reaccionar con la amina (5), un método en el que un éter del ácido carboxílico (4) con un alcohol inferior (C1-6) se hace reaccionar con la amina (5) a alta presión y a alta temperatura, y un método en el que un haluro de ácido del ácido carboxílico (4), es decir, un haluro de ácido carboxílico, se hace reaccionar con la amina (5).

15

20

25

30

En general, el método de anhídrido de ácido mixto (i) se realiza en un disolvente, en presencia o ausencia de un compuesto básico. Pueden usarse cualquiera de los disolventes usados para métodos de anhídrido de ácido mixto convencionales. Los ejemplos específicos de disolventes que pueden usarse incluyen hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano, y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, y xileno; éteres, tales como  $Et_2O$ , diisopropiléter, THF, y dimetoxietano; ésteres, tales como acetato de metilo,  $AcOEt$ , y acetato de isopropilo; disolventes apróticos polares, tales como DMF, DMSO, y triamida hexametilfosfórica; y mezclas de estos.

Los ejemplos de compuestos básicos que pueden usarse incluyen bases orgánicas, tales como  $Et_3N$ , trimetilamina, piridina, dimetilaminilina, DIPEA, dimetilaminopiridina, *N*-metilmorfolina, DBN, DBU y DABCO; bases inorgánicas, por ejemplo, carbonatos, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, e hidrogenocarbonato potásico; hidróxidos metálicos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, e hidróxido de calcio; hidruro potásico; hidruro sódico; potasio, sodio; amida sódica; y alcoholatos metálicos, tales como metóxido sódico y etóxido sódico.

35

Los ejemplos de halocarboxilatos de alquilo que pueden usarse en el método de anhídrido de ácido mixto incluyen cloroformiato de metilo, bromoformiato de metilo, cloroformiato de etilo, bromoformiato de etilo, y cloroformiato de isobutilo. En este método, El ácido carboxílico (4), un halocarboxilato de alquilo, y la amina (5) se usan preferentemente en cantidades equimolares, pero cada uno del halocarboxilato y ácido carboxílico (4) también puede usarse en una cantidad de 1 a aproximadamente 1,5 moles por mol de la amina (5).

40

La reacción se realiza típicamente a aproximadamente de  $-20$  a aproximadamente  $150\text{ }^\circ\text{C}$ , y preferiblemente de aproximadamente  $10$  a aproximadamente  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , típicamente durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 30 horas.

45

El Método (iii), en el que se realiza una reacción de condensación en presencia de un agente de activación, puede

realizarse en un disolvente adecuado, en presencia o ausencia de un compuesto básico. Los disolventes y compuestos básicos que pueden usarse en este método incluyen los mencionados más adelante en el presente documento como disolventes y compuestos básicos que pueden usarse en el método en el que un haluro de ácido carboxílico se hace reaccionar con la amina (5) mencionado anteriormente como uno de los otros métodos (iv). Una cantidad adecuada de agente de activación es típicamente de al menos 1 mol, y preferiblemente de 1 a 5 moles por mol del Compuesto (5). Cuando se usa WSC como agente de activación, la adición de 1-hidroxibenzotriazol al sistema de reacción permite que la reacción tenga lugar de forma ventajosa. La reacción se realiza típicamente a aproximadamente de -20 a aproximadamente 180 °C, y preferiblemente de aproximadamente 0 a aproximadamente 150 °C, y se completa típicamente en aproximadamente de 5 minutos a aproximadamente 90 horas.

10 Cuando el método en el que se hace reaccionar un haluro de ácido carboxílico se hace reaccionar con la amina (5), mencionado anteriormente como uno de los otros métodos (iv), se emplea, la reacción se realiza en presencia de un compuesto básico en un disolvente adecuado.

15 Los ejemplos de compuestos básicos que pueden usarse incluyen una gran diversidad de compuestos básicos conocidos, tales como aquellos para su uso en el método (i).

Además de los que pueden usarse en el método de anhídrido de ácido mixto, los disolventes que pueden usarse incluyen alcoholes, tales como MeOH, EtOH, 2-propanol, propanol, butanol, 3-metoxi-1-butanol, etil Cellosolve, y metil Cellosolve; acetonitrilo; piridina; acetona; y agua.

20 La relación del haluro de ácido carboxílico con respecto a la amina (5) no está limitada, y puede seleccionarse adecuadamente entre un gran intervalo. Es típicamente adecuada para su uso, por ejemplo, al menos aproximadamente 1 mol, y preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles del haluro de ácido carboxílico por mol de la amina (5).

La reacción se realiza típicamente a aproximadamente de -20 a aproximadamente 180 °C, y preferiblemente de aproximadamente 0 a aproximadamente 150 °C, y se completa típicamente en aproximadamente de 5 minutos a aproximadamente 30 horas.

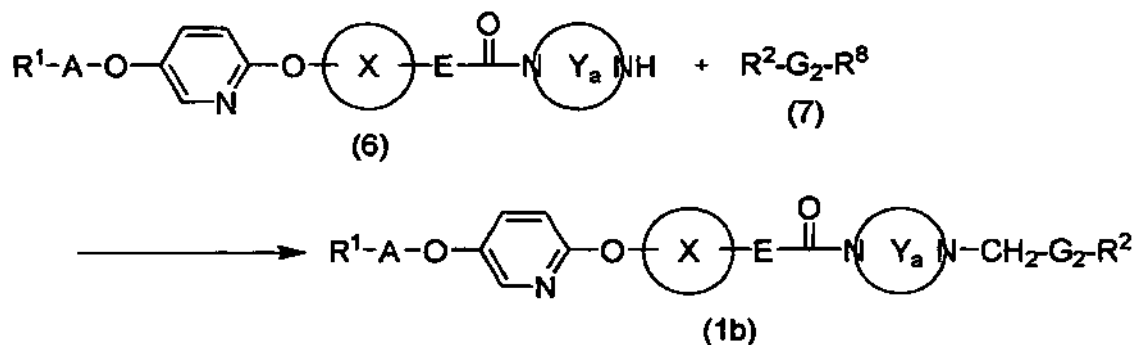
30 LA reacción de formación de enlace de amida que se muestra en el la Fórmula de Reacción 2 también puede realizarse haciendo reaccionar el ácido carboxílico (4) con la amina (5) en presencia de un compuesto de fósforo que sirve como agente de condensación, tal como trifenilfosfina, cloruro de difenilfosfínico, cloridato de fenil-*N*-fenilfosforamida, clorofosfato de dietilo, cianofosfato de dietilo, azida difenilfosfórica, cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico, o similar.

La reacción se realiza en presencia de un disolvente y un compuesto básico que puede usarse para el método en el que se hace reaccionar un haluro de ácido carboxílico con la amina (5), típicamente de aproximadamente -20 a aproximadamente 150 °C, y preferiblemente de aproximadamente 0 a aproximadamente 100 °C, y se completa típicamente en aproximadamente de 5 minutos a aproximadamente 30 horas. Es adecuado usar cada uno de los agentes de condensación y el ácido carboxílico (4) en cantidades de al menos aproximadamente 1 mol, y preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 moles, por mol de la amina (5).

45 El compuesto (4) y el compuesto (5) pueden obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también pueden producirse de acuerdo con un método *per se* conocido o de manera similar a los EJEMPLOS como se menciona más adelante.

[Fórmula de reacción 3]

[Fórmula 4]



donde  $R^1$ ,  $R^2$ , el Anillo X, A, E y  $G^2$  son iguales a como se han descrito anteriormente,  
 $R^8$  es  $-CH_2-Xb$  o formilo,  
 Xb es un grupo saliente,  
 El anillo Ya es heterocicloalquileo opcionalmente sustituido que contiene al menos dos átomos de nitrógeno.

5 Los ejemplos de grupo saliente para Xb incluyen los enumerados para un grupo saliente Xa.

Los ejemplos del "heterocicloalquileo opcionalmente sustituido que contiene al menos dos átomos de nitrógeno" incluyen imidazolidindiilo, pirazolidindiilo, piperazindiilo, 1,4-diazepandiilo, oxadiazepandiilo, cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido con uno o más alquiles inferiores, y similares.

(i) Cuando  $R^8$  es formilo, la reacción entre el compuesto (6) y el compuesto (7) se realiza, por ejemplo, en un disolvente adecuado o sin usar ningún disolvente, en presencia de un agente de reducción.

15 Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen agua; alcoholes inferiores (C1-6), tales como MeOH, EtOH, isopropanol, butanol, *terc*-butanol, y etilenglicol; ácidos alifáticos, tales como ácido fórmico, y ácido acético; éteres, tales como  $Et_2O$ , THF, dioxano, monoglisma, y diglisma; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, y xileno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, y tetracloruro de carbono; acetonitrilo; y mezclas de estos.

20 Los ejemplos de agentes de reducción incluyen ácidos alifáticos, tales como ácido fórmico; sales de metal alcalino de ácido alifático, tales como formiato sódico; agentes de reducción de hidruro, tales como borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico,  $NaBH(OAc)_3$ , trimetoxiborohidruro sódico, hidruro de litio y aluminio, y mezclas de los mismos, o mezclas de ácidos alifáticos o sales de metal alcalino de ácidos alifáticos con agentes de reducción de hidruro; y agentes de reducción por hidrogenación catalítica, tales como negro de paladio, paladio sobre carbono, óxido de platino, negro de platino, y níquel Raney.

30 Cuando un ácido alifático, tal como ácido fórmico, o una sal de metal alcalino de ácido alifático, tal como formiato sódico se usa como agente de reducción, una temperatura de reacción adecuada es típicamente de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 200 °C, y preferiblemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 °C. La reacción se completa típicamente en aproximadamente de 10 minutos a aproximadamente 10 horas. Preferiblemente, el ácido alifático o sal de metal alcalino de ácido alifático se usa en un gran exceso en relación al compuesto (6).

35 Cuando se usa un agente de reducción, una temperatura de reacción adecuada es típicamente de aproximadamente -80 a aproximadamente 100 °C, y preferiblemente de aproximadamente -80 a aproximadamente 70 °C. La reacción se completa típicamente en aproximadamente de 30 minutos a aproximadamente 100 horas. El agente de reducción de hidruro se usa típicamente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 moles, y preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles, por mol de compuesto de (6). Particularmente, cuando se usa hidruro de litio y aluminio como agente de reducción de hidruro, es preferible usarse en forma de un disolvente de éter, tal como  $Et_2O$ , THF, dioxano, monoglisma, o diglisma; o un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno, o xileno. Al sistema de reacción puede añadirse una amina, tal como trimetilamina,  $Et_3N$ , o DIPEA; o un tamiz molecular, tal como MS-3A o MS-4A.

45 Cuando se usa un agente de reducción por oxidación catalítica, la reacción se realiza típicamente a aproximadamente de -30 a aproximadamente 100 °C, y preferiblemente de aproximadamente 0 a aproximadamente 60 °C, en una atmósfera de hidrógeno típicamente de aproximadamente presión atmosférica a aproximadamente 20 atm, y preferiblemente de aproximadamente presión atmosférica a aproximadamente 10 atm, o en presencia de un donante de hidrógeno, tal como ácido fórmico, formiato de amonio, ciclohexeno, o hidrato de hidrazina. La reacción se completa típicamente en aproximadamente de 1 a aproximadamente 12 horas. El agente de reducción por hidrogenación catalítica se usa típicamente en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 40 %p, y preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 %p, en base al compuesto (6).

55 En la reacción del compuesto de (6) y el compuesto (7), el compuesto (7) se usa típicamente en una cantidad de al menos 1 mol, y preferiblemente de 1 a 5 moles, por mol del compuesto (6).

El compuesto (6) también puede ser un compuesto hidratado donde una molécula de agua está unida a un grupo carbonilo.

60 (ii) Cuando  $R^8$  es  $-CH_2-Xb$ , la reacción del compuesto (6) con el compuesto (7) puede realizarse en un disolvente inerte general o sin usar ningún disolvente, en presencia o ausencia de un compuesto básico y/o catalizador.

65 Los ejemplos de disolventes inertes incluyen agua; éteres tales como dioxano, THF,  $Et_2O$ , dimetil éter de dietilenglicol, dimetil éter de etilenglicol, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, y xileno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, y tetracloruro de carbono; alcoholes inferiores (C1-6), tales como MeOH, EtOH, e isopropanol; cetonas, tales como acetona y metil etil cetona; disolventes polares,

tales como DMF, DMSO, triamida hexametilfosfórica, y acetonitrilo; y mezclas de estos.

Una amplia diversidad de compuestos básicos conocidos puede usarse como el compuesto básico. Los ejemplos de dichos compuestos básicos incluyen bases inorgánicas, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio, e hidróxido de litio; carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, carbonato de litio, hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico, e hidrogenocarbonato potásico; metales alcalinos, tales como sodio y potasio; amida sódica; hidruro sódico; e hidruro potásico; y bases orgánicas, por ejemplo, alcoholatos de metal alcalino, tales como metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido potásico, y etóxido potásico; Et<sub>3</sub>N; DIPEA; tripropilamina; piridina; quinolina; DBN; DBU; y DABCO. Estos compuestos básicos pueden usarse individualmente o en una combinación de dos o más.

Los ejemplos de catalizador de paladio incluyen compuestos de paladio, tales como acetato de paladio, bis(tributylestaño)/bis(dibencilidenoacetona)paladio, yoduro de cobre/2,2'-bipiridilo, bis(dibencilidenoacetona)paladio, yoduro de cobre/dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, R-tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio, S-tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio, acetato de paladio (II), [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II), y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>.

Pueden usarse aditivos (ligandos etc.) junto con el catalizador. Los ejemplos del aditivo incluyen compuestos, tales como BINAP, y 2,2-bis(difenilimidazolidinilideno), compuestos de xanteno, tales como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, y boratos, tales como tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfina, y una mezcla de los mismos.

La reacción anterior puede realizarse añadiendo en el sistema de reacción, según se requiera, un yoduro de metal alcalino que sirve como acelerador de reacción, tal como yoduro potásico o yoduro sódico.

El compuesto (7) se usa típicamente en una cantidad de al menos 0,5 moles, y preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 moles, por mol del compuesto (6).

La cantidad de compuesto básico es típicamente de 0,5 a 10 moles, y preferiblemente de 0,5 a 6 moles, por mol del compuesto (6).

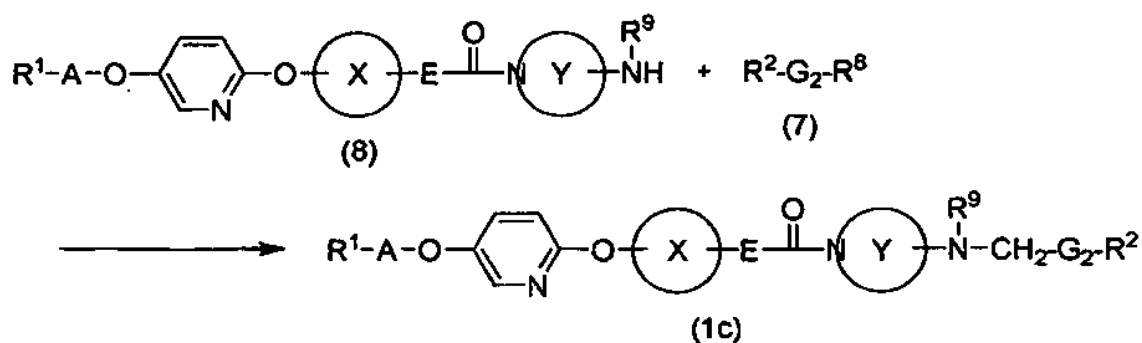
El catalizador se usa adecuadamente en una cantidad catalítica típica, preferiblemente de 0,0001 a 1 mol, y más preferiblemente de 0,001 a 0,5 moles, por mol del compuesto (6).

La reacción se realiza típicamente a una temperatura de 0 a 250 °C, y preferiblemente de 0 a 200 °C, y típicamente se completa en aproximadamente de 1 a aproximadamente 80 horas.

El compuesto (6) y el compuesto (7) pueden obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también pueden producirse de acuerdo con un método *per se* conocido o de manera similar a los EJEMPLOS como se menciona más adelante.

[Fórmula de reacción 4]

[Fórmula 5]



donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>8</sup>, el Anillo X, el Anillo Y, A, E y G<sup>2</sup> son iguales a como se han descrito anteriormente, R<sup>9</sup> es hidrógeno o alquilo inferior.

La reacción del compuesto (8) con el compuesto (7) puede realizarse en las mismas condiciones de reacción que aquellas para la reacción del compuesto (6) con el compuesto (7) mostradas en el la Fórmula de Reacción 3

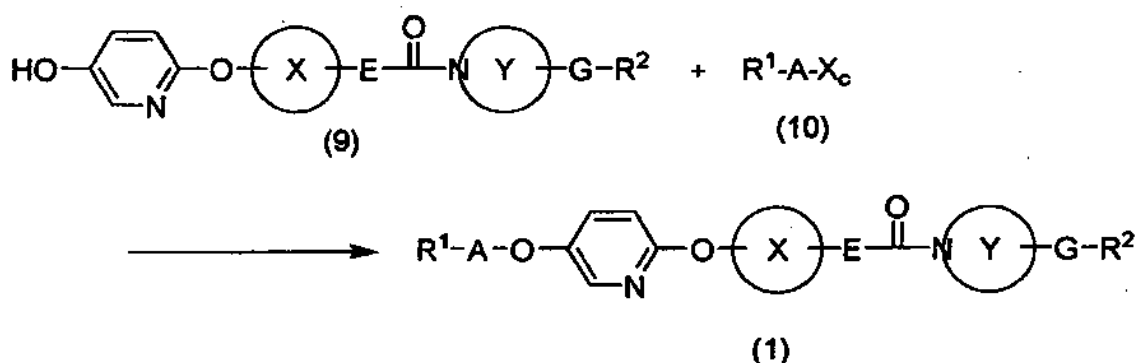


anteriormente.

El compuesto (8) puede obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse de acuerdo con un método *per se* conocido o de manera similar a los EJEMPLOS como se menciona más adelante.

[Fórmula de reacción 5]

[Fórmula 6]



5 donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, el Anillo X, el Anillo Y, A, E y G son iguales a como se han descrito anteriormente, Xc es hidroxilo o un grupo saliente.

10 Los ejemplos del grupo saliente para Xc incluyen los enumerados para el grupo saliente Xa. (i) Cuando Xc es un grupo saliente, la reacción del compuesto (9) con el compuesto (10) se realiza en un disolvente adecuado o sin disolvente en presencia o ausencia de un compuesto básico.

15 Los ejemplos de disolvente inerte usados incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, y xileno, éteres, tales como Et<sub>2</sub>O, THF, dioxano, monoglimalo, y diglimalo, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, y tetracloruro de carbono, alcoholes inferiores, tales como MeOH, EtOH, 2-propanol, butanol, *tert*-butanol, y etilenglicol, ácidos grasos, tales como ácido acético, ésteres, tales como AcOEt y acetato de metilo, cetonas, tales como acetona y metil etil cetona, acetonitrilo, piridina, DMSO, DMF, NMP, y triamida del ácido hexametilfosfórico, y una mezcla de los mismos.

20 Los ejemplos del compuesto básico incluyen carbonatos, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, y carbonato de cesio, hidróxidos metálicos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, e hidróxido cálcico, hidruro sódico, hidruro potásico, potasio, sodio, amida sódica, alcoholatos metálicos, tales como metóxido sódico, etóxido sódico, y *n*-butóxido sódico, y bases orgánicas, tales como piridina, imidazol, DIPEA, dimetilaminopiridina, Et<sub>3</sub>N, trimetilamina, dimetilaminilina, N-metilmorfolina, DBN, DBU, y DABCO, y una mezcla de los mismos.

30 Cuando la reacción se realiza en presencia de un compuesto básico, el compuesto básico se usa en una cantidad típicamente equimolar con el compuesto (9), y preferiblemente de 1 a 10 veces la del compuesto (9) en una base molar

El compuesto (10) se usa en una cantidad típicamente al menos equimolar con el compuesto (9), y preferiblemente de 1 a 10 veces la del compuesto (9) en una base molar.

35 La reacción se realiza típicamente de -30 a 200 °C, y preferiblemente de aproximadamente 0 a 180 °C, y se completa generalmente en aproximadamente de 5 minutos a 80 horas.

A este sistema de reacción, puede añadirse un haluro de metal alcalino, tal como yoduro sódico o yoduro potásico, y un catalizador de transferencia de fases.

40 Los ejemplos del catalizador de transferencia de fases incluyen sales de amonio cuaternario sustituidas con un grupo seleccionados entre el grupo que consiste en un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, un grupo alquilfenilo de que un resto alquilo es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo fenilo, tal como cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de tetrabutilamonio, fluoruro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, hidróxido de tetrabutilamonio, hidrogenosulfito de tetrabutilamonio, cloruro de tributilmetilamonio, cloruro de tributilbencilamonio, cloruro de tetrapentilamonio, bromuro de tetrapentilamonio, cloruro de tetrahexilamonio, cloruro de bencildimetiloctilamonio, cloruro de metiltrihexilamonio, cloruro de bencildimetiloctadecanilamonio, cloruro de metiltridecanilamonio, cloruro de benciltripropilamonio, cloruro de benciltrietilamonio, cloruro de feniltrietilamonio, cloruro de tetraetilamonio, cloruro de tetrametilamonio; sales fosfonio sustituidas con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, tales como cloruro

de tetrabutilfosfonio; y sales de piridinio sustituido sustituidas con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, tales como cloruro de 1-dodecanilpiridinio. Estos catalizadores de transferencia de fases se usan individualmente o en una combinación de dos o más.

- 5 Típicamente, el catalizador de transferencia de fases se usa en una cantidad de 0,1 a 1 veces del compuesto (9), y preferiblemente de 0,1 a 0,5 veces del compuesto (9). (ii) Cuando Xc es hidroxilo, la reacción del compuesto (9) con el compuesto (10) se realiza en un disolvente adecuado en presencia de un agente de condensación.

- 10 Los ejemplos específicos del disolvente incluyen hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano, y tetracloruro de carbono, hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno, éteres, tales como Et<sub>2</sub>O, diisopropiléter, THF, y dimetoxietano, ésteres, tales como acetato de metilo, AcOEt, y acetato de isopropilo, y disolventes apróticos polares, tales como DMF, DMSO, y triamida del ácido hexametilfosfórico, y una mezcla de los mismos.

- 15 Los ejemplos del agente de condensación usado incluyen una mezcla de un azocarboxilato (tal como azocarboxilato de dietilo) con un compuesto de fósforo (tal como trifenilfosfina).

- 20 El agente de condensación se usa adecuadamente en una cantidad típicamente al menos equimolar con el compuesto (9), y preferiblemente de 1 a 2 veces la del compuesto (9) en una base molar.

- El compuesto (10) se usa adecuadamente en una cantidad al menos equimolar con el compuesto (9), y preferiblemente de 1 a 2 veces la del compuesto (9) en una base molar.

- 25 La reacción descrita anteriormente favorablemente se realiza típicamente a de 0 a 200 °C, preferiblemente en aproximadamente de 0 a 150 °C y se completa, por lo general, en aproximadamente de 1 a 10 horas.

- 30 El compuesto (9) y el compuesto (10) pueden obtenerse fácilmente como un producto comercial, y también puede producirse de cuerdo con un método *per se* conocido o de manera similar a los EJEMPLOS como se menciona más adelante.

- Los compuestos obtenidos por los Procesos 1 a 5 anteriores pueden prepararse sucesivamente por un método convencional entro del alcance del compuesto (1).

- 35 Además, los compuestos en la forma en la que un solvato (por ejemplo, un hidrato, etanolato, etc.) se añade a los compuestos de material de partida y compuestos objeto mostrados en cada una de las fórmulas de reacción se incluyen en cada una de las fórmulas.

El compuesto (1) de acuerdo con la presente invención incluye etereoisómeros e isómeros ópticos.

- 40 Los compuestos de material de partida y compuestos objeto representados por cada una de las fórmulas de reacción pueden usarse en forma de una sal adecuada.

- 45 Cada uno de los compuestos objeto obtenidos de acuerdo con las fórmulas de reacción anteriores pueden aislarse y purificarse de la mezcla de reacción, por ejemplo, después de enfriar la mezcla de reacción, realizando un procedimiento de aislamiento, tal como filtración, concentración, extracción, etc., para separar un producto de reacción en bruto, y después sometiendo el producto de reacción en bruto a un procedimiento de purificación general, tal como cromatografía en columna, recristalización, etc.

- 50 Entre los compuestos de la presente invención, aquellos que tienen un grupo o grupos básicos pueden formar fácilmente sales con ácidos farmacéuticos comunes. Los ejemplos de dichos ácidos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y otros ácidos inorgánicos, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido láctico y otros ácidos orgánicos, etc.

- 55 Entre los compuestos de la presente invención, aquellos que tienen un grupo o grupos ácidos pueden formar fácilmente sales por reacción con compuestos básicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de dichos compuestos básicos incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, etc.

- 60 En el compuesto de la presente invención, uno o más átomos pueden estar sustituidos con uno o más átomos isotópicos. Los ejemplos de los átomos isotópicos incluyen deuterio (<sup>2</sup>H), tritio (<sup>3</sup>H), <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>N, <sup>18</sup>O, etc.

- 65 Lo siguiente es una explicación de preparaciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la presente invención como un principio activo. Dichas preparaciones farmacéuticas se obtienen formulando el compuesto de la presente invención en preparaciones farmacéuticas generales, usando diluyentes o excipientes que se usan generalmente tales como cargas, extensores, aglutinantes, agentes humectantes, disgregantes, tensioactivos,

lubricantes, etc.

La forma de dichas preparaciones farmacéuticas puede seleccionarse entre diversas formas de acuerdo con el propósito de la terapia. Los ejemplos típicos incluyen comprimidos, píldoras, polvos, disoluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, inyecciones (soluciones, suspensiones, etc.) y similares.

Para formar comprimidos, puede usarse cualquiera de los diversos vehículos conocidos, incluyendo, por ejemplo, lactosa, azúcar blanco, cloruro sódico, glucosa, urea, almidón, carbonato cálcico, caolín, celulosa cristalina y otros excipientes; agua, EtOH, propanol, jarabe simple, soluciones de glucosa, soluciones de almidón, soluciones de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato potásico, polivinilpirrolidona y otros aglutinantes; almidón deshidratado, alginato sódico, agar en polvo, polvo de laminaran, hidrogenocarbonato sódico, carbonato cálcico, éster de ácido harlífático de polioxietilensorbitán, laurilsulfato sódico, monoglicérido de ácido esteárico, almidón, lactosa y otros disgregantes; azúcar blanco, estearina, manteca de cacao, aceites hidrogenados y otros inhibidores de la desintegración; base de amonio cuaternario, laurilsulfato sódico y otros promotores de la absorción; glicerina, almidón y otros agentes humectantes; almidón, lactosa, caolín, bentonita, ácido silícico coloidal y otros absorbentes; talco purificado, estearatos, polvo de ácido bórico, polietilenglicol y otros lubricantes; etc.

Dichos comprimidos pueden estar recubiertos con materiales de recubrimiento generales según se requiera, para preparar, por ejemplo, comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos recubiertos con gelatina, comprimidos recubiertos entéricamente, comprimidos recubiertos con película, comprimidos doble o multicapa, etc. Para formar píldoras, puede usarse cualquiera de los diversos vehículos conocidos, incluyendo, por ejemplo, glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceites vegetales hidrogenados, caolín, talco y otros excipientes; polvo de goma arábiga, polvo de tragacanto, gelatina, EtOH y otros aglutinantes; laminaran, agar y otros disgregantes; etc.

Para formar supositorios, puede usarse cualquiera de los diversos vehículos conocidos, incluyendo, por ejemplo, polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina, glicéridos semisintéticos, etc.

Para formar una inyección, una solución, emulsión o suspensión se esteriliza y preferiblemente se hace isotónica con la sangre. Pueden emplearse cualquiera de los diversos diluyentes ampliamente conocidos para preparar la solución, emulsión o suspensión. Los ejemplos de diluyentes incluyen agua, EtOH, propilenglicol, isostearil alcoholes etoxilados, isostearil alcoholes polioxilados, ésteres de ácido alifático de polioxietilensorbitán, etc. En este caso, la preparación farmacéutica puede contener cloruro sódico, glucosa o glicerina en una cantidad suficiente para preparar una solución isotónica, y puede contener solubilizantes generales, tampones, agentes analgésicos, etc., y además, en caso necesario, agentes colorantes, conservantes, saporíferos, agentes edulcorantes, etc., y/u otros medicamentos.

La proporción del compuesto de la presente invención en la preparación farmacéutica no está limitado y puede seleccionarse adecuadamente entre un amplio intervalo. Es normalmente preferible que la preparación farmacéutica contenga el compuesto de la presente invención en una proporción de 1 a 70 %p.

La vía de administración de la preparación farmacéutica de acuerdo con la presente invención no está limitada, y la preparación puede administrarse por una vía adecuada para la forma de preparación, la edad y el sexo del paciente, las condiciones de la enfermedad, y otras condiciones.

Por ejemplo, se administran por vía oral comprimidos, píldoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas.

Las inyecciones se administran por vía intravenosa individualmente o en forma de mezcla con transfusiones de inyección generales, tales como soluciones de glucosa, soluciones de aminoácido o similares, o administradas individualmente por vía intramuscular, intracutánea, subcutánea o intraperitoneal, según se requiera. Los supositorios se administran por vía intrarrectal.

La dosificación de la preparación farmacéutica se selecciona adecuadamente de acuerdo con el método de uso, la edad y el sexo del paciente, la gravedad de la enfermedad, y otras condiciones, y es normalmente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg peso corporal/día, y preferiblemente de 0,001 a 50 mg/kg peso corporal/día, en dosis unitarias o divididas.

## EJEMPLOS

A continuación se muestran ejemplos de fabricación de compuestos usados en la invención, estando seguidos por los resultados de Ensayos Farmacológicos de estos compuestos.

### Ejemplo de referencia 1

A una solución en 1,2-dicloroetano (15 ml) de 4-(2-{{terc-butil(dimetil)silil}-oxi}etil)benzaldehído (0,70 g) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,52 g) se le añadió  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (0,83 g) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a

- temperatura ambiente durante 66 horas, A la mezcla de reacción se la añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 9/1 a 2/1) para proporcionar 4-[4-(2-{{*terc*-butil(dimetil)silil}oxi}etil)bencil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,96 g) en forma de un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: -0,02 (6H, s), 0,86 (9H, s), 1,45 (9H, s), 2,36 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,80 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,41 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,47 (2H, s), 3,79 (2H, t, J = 6,9 Hz), 7,15 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,22 (2H, d, J = 7,9 Hz).
- 5
- Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1 usando materiales de partida adecuados.
- 10
- Ejemplo de referencia 2  
4-(4-Bromo-2-fluorobencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo
- 15 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (9H, s), 2,39-2,41 (4H, m), 3,41-3,43 (4H, m), 3,53 (2H, s), 7,20-7,28 (3H, m).
- Ejemplo de referencia 3  
4-{{[4-(2-Hidroxietil)fenil]amino}piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo
- 20 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30-1,45 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,80-1,90 (1H, m), 1,98-2,05 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 11,9 Hz), 2,95-3,08 (1H, m), 3,35-3,51 (2H, m), 3,75-3,91 (3H, m), 3,95-4,11 (2H, m), 6,52-6,60 (2H, m), 7,00-7,08 (2H, m).
- Ejemplo de referencia 4  
4-[4-(3-Hidroxipropil)bencil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo
- 25 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (9H, s), 1,65 (1H, sa), 1,86-1,93 (2H, m), 2,37 (4H, t, J = 5,0 Hz), 2,70 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,42 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,47 (2H, s), 3,68 (2H, t, J = 6,2 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,1 Hz).
- Ejemplo de referencia 5  
4-(3-Fluoro-4-hidroxibencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo
- 30 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (9H, s), 2,38-2,40 (4H, m), 3,43-3,45 (6H, m), 6,85-6,92 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 11,7 Hz).
- Ejemplo de referencia 6  
4-{4-[(E)-3-Metoxiprop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo
- 35 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (9H, s), 2,38 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,39 (3H, s), 3,42 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,49 (2H, s), 4,09 (2H, dd, J = 6,1, 1,5 Hz), 6,27 (1H, dt, J = 16,1, 6,1 Hz), 6,60 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,3 Hz).
- 40
- Ejemplo de referencia 7  
4-{4-[2-(4-Metilfenil)-2-oxoetoxi]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo
- 45 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (9H, s), 2,35 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,43 (3H, s), 3,41 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,43 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,87-6,90 (2H, m), 7,19-7,23 (2H, m), 7,28-7,31 (2H, m), 7,89-7,92 (2H, m).
- Ejemplo de referencia 8  
4-(Bifenil-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo
- 50 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,46 (9H, s), 2,41-2,43 (4H, m), 3,44-3,45 (4H, m), 3,55 (2H, s), 7,31-7,47 (5H, m), 7,52-7,61 (4H, m).
- Ejemplo de referencia 9  
4-[4-(4-Clorofenoxi)bencil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo
- 55 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,46 (9H, s), 2,38-2,39 (4H, m), 3,42-3,43 (4H, m), 3,48 (2H, s), 6,92-6,95 (4H, m), 7,26-7,29 (4H, m).
- Ejemplo de referencia 10  
4-{4-[4-(Propan-2-il)fenoxi]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo
- 60 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,25 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,46 (9H, s), 2,36-2,40 (4H, m), 2,87-2,93 (1H, m), 3,42-3,43 (4H, m), 3,47 (2H, s), 6,94 (4H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9,3 Hz).
- 65
- Ejemplo de referencia 11

A una solución de (4-bromobenciloxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (3,080 g) en THF (20 ml) se le añadieron Mg (0,288 g) e I<sub>2</sub> (cat) a temperatura ambiente en una atmósfera de Ar. La mezcla se calentó a 50 °C durante 1 hora, y después se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió 1,2-epoxipropano (0,77 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de Ar, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14,5 horas, y después se calentó a 50 °C durante 1 hora, y después se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 2/1) para proporcionar 1-[4-({*terc*-butil(dimetil)silil}oxi)metil]fenil]propan-2-ol (1,485 g) en forma de un aceite incoloro. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,10 (6H, s), 0,94 (9H, s), 1,25 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,48 (1H, d, J = 3,7 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 13,6, 8,1 Hz), 2,79 (1H, dd, J = 13,6, 4,8 Hz), 3,99-4,03 (1H, m), 4,72 (2H, s), 7,18 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,3 Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 11 usando materiales de partida adecuados.

15 Ejemplo de referencia 12

2-[4-({*terc*-Butil(dimetil)silil}oxi)metil]-2-metilfenil]etanol

20 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,10 (6H, s), 0,94 (9H, s), 1,35 (1H, t, J = 6,0 Hz), 2,33 (3H, s), 2,88 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,80-3,85 (2H, m), 4,68 (2H, s), 7,09-7,14 (3H, m).

Ejemplo de referencia 13

1-[4-(Dietoximetil)fenil]propan-2-ol

25 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,24 (6H, t, J = 7,0 Hz), 1,25 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,49 (1H, sa), 2,69 (1H, dd, J = 13,6, 7,9 Hz), 2,79 (1H, dd, J = 13,6, 4,6 Hz), 3,50-3,67 (4H, m), 4,02 (1H, sa), 5,48 (1H, s), 7,21 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,3 Hz).

Ejemplo de referencia 14

30 2-[4-({*terc*-Butil(dimetil)silil}oxi)metil]-3-metilfenil]etanol

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,10 (6H, s), 0,94 (9H, s), 1,35 (1H, t, J = 6,1 Hz), 2,26 (3H, s), 2,83 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,82-3,87 (2H, m), 4,68 (2H, s), 7,00 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 7,6, 1,5 Hz), 7,35 (1H, d, J = 7,6 Hz).

35 Ejemplo de referencia 15

A una solución en THF (8 ml) de 4-[4-(2-({*terc*-butil(dimetil)silil}oxi)-etil)bencil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,96 g) se le añadió una solución 1,0 M de TBAF en THF (2,32 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas, Después de enfriar a 0 °C, la mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y agua, La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 40/1) para proporcionar 4-[4-(2-hidroxi)etil]bencil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,55 g) en forma de un aceite incoloro.

40 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,38 (9H, s), 2,28 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,69 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,29 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,42 (2H, s), 3,54-3,62 (2H, m), 4,60 (1H, t, J = 5,3 Hz), 7,13-7,20 (4H, m).

45 Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 15 usando materiales de partida adecuados.

Ejemplo de referencia 16

50 {4-[2-(4-Metilfenoxi)propil]fenil}metanol

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,28 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,56 (1H, t, J = 6,0 Hz), 2,27 (3H, s), 2,81 (1H, dd, J = 13,7, 6,6 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 13,7, 6,0 Hz), 4,47-4,55 (1H, m), 4,66 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,79 (2H, dt, J = 9,0, 2,4 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,1 Hz).

55 Ejemplo de referencia 17

{3-Metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]fenil}metanol

60 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,55 (1H, t, J = 5,9 Hz), 2,28 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,09 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,11 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,64 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,79 (2H, dt, J = 9,2, 2,6 Hz), 7,07 (2H, dt, J = 9,2, 2,6 Hz), 7,15-7,23 (3H, m).

Ejemplo de referencia 18

{3-Metil-4-[(*E*)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]fenil}metanol

65 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,61 (1H, sa), 2,29 (3H, s), 2,35 (3H, s), 4,65 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,69 (2H, dd, J = 5,8, 1,6 Hz), 6,30 (1H, dt, J = 15,9, 5,8 Hz), 6,87 (2H, dt, J = 9,2, 2,6 Hz), 6,92 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,1 Hz),

7,16-7,17 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 8, 5 Hz).

Ejemplo de referencia 19

{2-Metil-4-[(E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]fenil}metanol

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,48 (1H, t, J = 5,7 Hz), 2,29 (3H, s), 2,35 (3H, s), 4,67 (2H, dd, J = 5,8, 1,5 Hz), 4,69 (2H, d, J = 5,7 Hz), 6,41 (1H, dt, J = 16,1, 5,8 Hz), 6,69 (1H, dt, J = 16,1, 1,5 Hz), 6,86 (2H, dt, J = 9,3, 2,6 Hz), 7,09 (2H, dd, J = 8,7, 0,6 Hz), 7,23-7,25 (2H, m), 7,31 (1H, d, J = 7,6 Hz).

10 Ejemplo de referencia 20

A una solución en THF (40 ml) de 4-[4-(2-hidroxi)etil]bencil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4,74 g) y p-cresol (1,76 g) se le añadieron trifetilfosfina (4,27 g) y una solución 2,2 M de DEAD en tolueno (7,40 ml) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 85 horas, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 3/1 a 1/2), después, el eluato concentrado se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y se lavó con NaOH 5 M y NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo (3,87 g).

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,26 (3H, s), 2,37 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,07 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,42 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,48 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,79 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,20-7,27 (4H, m).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 20 usando materiales de partida adecuados.

25 Ejemplo de referencia 21

4-{4-[2-(4-Metoxifenoxi)etil]bencil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,37 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,05 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,42 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,48 (2H, s), 3,76 (3H, s), 4,11 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,79-6,86 (4H, m), 7,20-7,27 (4H, m).

30 Ejemplo de referencia 22  
4-(4-{2-[4(Propan-2-il)fenoxi]etil]bencil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,45 (9H, s), 2,37 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,85 (1H, septeto, J = 6,9 Hz), 3,06 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,42 (4H, t, J = 6,9 Hz), 3,48 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,81-6,85 (2H, m), 7,11-7,14 (2H, m), 7,20-7,26 (4H, m).

Ejemplo de referencia 23

4-(4-{2-[4-(Propan-2-iloxi)fenoxi]etil]bencil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,29 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,45 (9H, s), 2,38 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,06 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,42 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,48 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,41 (1H, septeto, J = 5,9 Hz), 6,81 (4H, s), 7,19-7,30 (4H, m).

Ejemplo de referencia 24

45 4-{4-[2-(4-Clorofenoxi)etil]bencil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,36-2,39 (4H, m), 3,04-3,09 (2H, m), 3,40-3,44 (4H, m), 3,48 (2H, s), 4,10-4,16 (2H, m), 6,81 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,18-7,28 (6H, m).

50 Ejemplo de referencia 25

4-{4-[2-(4-Bromofenoxi)etil]bencil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,37 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,07 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,40-3,44 (4H, m), 3,48 (2H, s), 4,13 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,77 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,9 Hz).

55 Ejemplo de referencia 26  
4-{4-[2-(4-Etoxifenoxi)etil]bencil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,38 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,45 (9H, s), 2,38 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,05 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,42 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,48 (2H, s), 3,96 (2H, c, J = 6,9 Hz), 4,14 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,81 (4H, s), 7,20-7,30 (4H, m).

Ejemplo de referencia 27

4-{4-[2-(3-Clorofenoxi)etil]bencil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

65 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,38 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,07 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,42 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,49 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,73-6,83 (1H, m), 6,85-6,95 (2H, m), 7,12-7,32 (5H, m).

Ejemplo de referencia 28

4-{4-[2-(4-Cianofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,38 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,10 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,42 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,50 (2H, s), 4,21 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,20-7,29 (4H, m), 7,57 (2H, d, J = 8,9 Hz).

Ejemplo de referencia 29

4-{4-[2-(3-Etoxfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,40 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,45 (9H, s), 2,38 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,07 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,42 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,48 (2H, s), 4,00 (2H, c, J = 6,9 Hz), 4,14 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,43-6,54 (3H, m), 7,15 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,20-7,30 (4H, m).

Ejemplo de referencia 30

15 4-{4-[2-(3-Metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,31 (3H, s), 2,38 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,44 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,48 (2H, s), 4,15 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,69-6,76 (3H, m), 7,15 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,22-7,27 (4H, m).

20 Ejemplo de referencia 31

4-(4-{2-[3-(Propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,23 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,45 (9H, s), 2,38 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,86 (1H, septeto, J = 6,9 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,42 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,49 (2H, s), 4,16 (2H, t, J = 7,3 Hz), 6,67-6,85 (3H, m), 7,19 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,23-7,30 (4H, m).

Ejemplo de referencia 32

4-{4-[2-(3,4-Dimetilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,18 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,38 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,42 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,48 (2H, s), 4,13 (2H, t, J = 7,3 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 8,2, 2,6 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,20-7,30 (4H, m).

Ejemplo de referencia 33

35 4-{4-[2-(3-Metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,38 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,42 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,48 (2H, s), 3,78 (3H, s), 4,15 (2H, t, J = 7,3 Hz), 6,43-6,55 (3H, m), 7,16 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,20-7,30 (4H, m).

40 Ejemplo de referencia 34

4-{4-[2-(4-terc-Butilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,29 (9H, s), 1,45 (9H, s), 2,37 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,07 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,42 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,48 (2H, s), 4,15 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,86-6,80 (2H, m), 7,31-7,24 (6H, m).

Ejemplo de referencia 35

4-{4-[2-(4-Yodofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,37 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,42 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,48 (2H, s), 4,12 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,66 (2H, d, J = 6,9 Hz), 7,20-7,27 (4H, m), 7,53 (2H, d, J = 6,9 Hz).

Ejemplo de referencia 36

4-{4-[2-(4-Butilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,26-1,40 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,50-1,61 (2H, m), 2,38 (4H, t, J = 5,1 Hz), 2,54 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,42 (4H, t, J = 5,1 Hz), 3,48 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,78-6,84 (2H, m), 7,04-7,10 (2H, m), 7,21-7,27 (4H, m).

Ejemplo de referencia 37

60 4-(4-{2-[4-(Metilsulfonil)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,38 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,01 (3H, s), 3,11 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,42 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,49 (2H, s), 4,23 (2H, t, J = 7,1 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,21-7,29 (4H, m), 7,84 (2H, d, J = 8,9 Hz).

65 Ejemplo de referencia 38

4-{4-[2-(2-Metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,19 (3H, s), 2,37 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,10 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,42 (4H, t, J = 5,1 Hz), 3,48 (2H, s), 4,16 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,77-6,86 (2H, m), 7,08-7,15 (2H, m), 7,25 (4H, s).

Ejemplo de referencia 39

5 4-{4-[2-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)etil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,37 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,04 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,42 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,48 (2H, s), 4,08 (2H, t, J = 6,9 Hz), 5,90 (2H, s), 6,31 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 6,47 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,68 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,20-7,27 (4H, m).

10

Ejemplo de referencia 40

4-{4-[2-(2-Clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,37-2,38 (4H, m), 3,14 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,41-3,43 (4H, m), 3,49 (2H, s), 4,21 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,85-6,91 (2H, m), 7,15-7,36 (6H, m).

Ejemplo de referencia 41

4-{4-[2-(2,3-Dimetilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,11 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,37-2,38 (4H, m), 3,09 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,41-3,42 (4H, m), 3,48 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,68 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,76 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,21-7,27 (4H, m).

Ejemplo de referencia 42

25 4-{4-[2-(3,5-Dimetilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,27 (6H, s), 2,36-2,40 (4H, m), 3,06 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,40-3,45 (4H, m), 3,48 (2H, s), 4,13 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,53 (2H, s), 6,59 (1H, s), 7,23-7,28 (4H, m).

Ejemplo de referencia 43

30 4-{4-[2-(Quinolin-6-iloxi)etil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,37-2,38 (4H, m), 3,14 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,41-3,44 (4H, m), 3,48 (2H, s), 4,26 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,03 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,25-7,32 (5H, m), 7,36 (1H, dd, J = 9,3, 2,4 Hz), 7,94-8,01 (2H, m), 8,73 (1H, d, J = 3,4 Hz).

Ejemplo de referencia 44

4-{4-[2-(3,4-Diclorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,37-2,39 (4H, m), 3,07 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,42-3,43 (4H, m), 3,49 (2H, s), 4,12 (2H, t, J = 7,0 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 8,9, 2,8 Hz), 6,98 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,21-7,31 (5H, m).

Ejemplo de referencia 45

45 4-{4-[2-(4-Fluoro-3-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,21 (3H, d, J = 1,7 Hz), 2,37 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,04 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,42 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,47 (2H, s), 4,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,61-6,69 (2H, m), 6,86 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,20-7,26 (4H, m).

Ejemplo de referencia 46

50 4-{4-[2-(2,3-Dihidro-1H-inden-5-iloxi)etil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,01-2,08 (2H, m), 2,36 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,80-2,86 (4H, m), 3,05 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,42 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,46 (2H, s), 4,12 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 8,1, 2,4 Hz), 6,77 (1H, s), 7,08 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,22-7,25 (4H, m).

Ejemplo de referencia 47

4-{4-[2-(5,6,7,8-Tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 1,74-1,77 (4H, m), 2,37 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,68-2,71 (4H, m), 3,05 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,42 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,47 (2H, s), 4,12 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,59-6,61 (1H, m), 6,66 (1H, dd, J = 8,3, 2,7 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,22-7,25 (4H, m).

Ejemplo de referencia 48

65 4-{4-[2-(Naftalen-2-iloxi)etil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,36 (4H, sa), 3,12 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,42 (4H, sa), 3,46 (2H, s), 4,24 (2H, t, J =



7,1 Hz), 7,10-7,15 (2H, m), 7,25-7,32 (5H, m), 7,40 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,66-7,74 (3H, m).

Ejemplo de referencia 49

4-{4-[2-(4-Acetilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,38 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,55 (3H, s), 3,11 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,42 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,49 (2H, s), 4,22 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,22-7,28 (4H, m), 7,92 (2H, d, J = 8,3 Hz).

Ejemplo de referencia 50

4-(4-{2-[(6-Bromopiridin-3-il)oxi]etil}bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,38 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,09 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,42 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,49 (2H, s), 4,19 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 8,5, 3,2 Hz), 7,22 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,27 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,04 (1H, d, J = 3,2 Hz).

Ejemplo de referencia 51

4-{4-[2-(piridin-2-iloxi)etil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,36 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,42 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,47 (2H, s), 4,51 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,81-6,85 (1H, m), 7,24 (4H, s), 7,51-7,55 (1H, m), 8,13 (1H, dd, J = 5,1, 1,2 Hz).

Ejemplo de referencia 52

4-(4-{2-[(5-Cloropiridin-2-il)oxi]etil}bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,37 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,05 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,42 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,47 (2H, s), 4,47 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,20-7,27 (4H, m), 7,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,7 Hz).

Ejemplo de referencia 53

4-(4-{2-[(6-Cloropiridin-3-il)oxi]etil}bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,38 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,09 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,42 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,49 (2H, s), 4,20 (2H, t, J = 7,1 Hz), 7,14-7,28 (6H, m), 8,03 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ejemplo de referencia 54

4-(4-{2-[(5-Bromopiridin-2-il)oxi]etil}bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,37 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,05 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,42 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,47 (2H, s), 4,47 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 8,8, 0,7 Hz), 7,20-7,26 (4H, m), 7,61 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 8,16 (1H, t, J = 1,2 Hz).

Ejemplo de referencia 55

4-(4-{2-[(6-Metoxipiridin-3-il)oxi]etil}bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,38 (4H, sa), 3,06 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,42 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,48 (2H, s), 3,87 (3H, s), 4,19 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,66 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,17-7,27 (5H, m), 7,79 (1H, d, J = 2,7 Hz).

Ejemplo de referencia 56

4-(4-{2-[(6-Cloro-1,3-benzoxazol-2-il)oxi]etil}bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,46 (9H, s), 2,32 (4H, sa), 3,04 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,41-3,44 (6H, m), 4,02 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,56 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,08-7,12 (2H, m), 7,16-7,21 (3H, m).

Ejemplo de referencia 57

4-{4-[2-(1,3-Benzotiazol-2-iloxi)etil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,46 (9H, s), 2,32 (4H, t, J = 5,0 Hz), 2,99 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,41 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,44 (2H, s), 4,12 (2H, t, J = 7,6 Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,08-7,15 (3H, m), 7,19-7,23 (3H, m), 7,36-7,38 (1H, m).

Ejemplo de referencia 58

4-(4-{2-[(2-Metil-1,3-benzotiazol-5-il)oxi]etil}bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,38 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,79 (3H, s), 3,11 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,42 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,48 (2H, s), 4,23 (2H, t, J = 7,0 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,23-7,28 (4H, m), 7,45 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,8 Hz).

Ejemplo de referencia 59

4-{4-[2-[4-(2-[[*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi]etil)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

5 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: -0,01 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,45 (9H, s), 2,38-2,39 (4H, m), 2,75 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,41-3,43 (4H, m), 3,48 (2H, s), 3,75 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,14 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,81 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23-7,25 (4H, m).

Ejemplo de referencia 60

4-{2-Fluoro-4-[[4-fluorofenoxi]metil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

10 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (9H, s), 2,41-2,44 (4H, m), 3,42-3,43 (4H, m), 3,59 (2H, s), 5,00 (2H, s), 6,87-7,00 (4H, m), 7,12 (1H, d, J = 10,5 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,36-7,40 (1H, m).

Ejemplo de referencia 61

4-{3-Fluoro-4-[[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

15 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,46 (9H, s), 2,36-2,40 (4H, m), 3,42-3,43 (4H, m), 3,49 (2H, s), 4,40-4,45 (1H, m), 5,05 (2H, s), 6,83 (2H, d, J = 9,3 Hz), 6,90 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,11 (1H, s), 7,43 (1H, t, J = 7,7 Hz).

Ejemplo de referencia 62

4-{3-Fluoro-4-[[4-fluorofenoxi]metil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

20 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,46 (9H, s), 2,38-2,39 (4H, m), 3,42-3,44 (4H, m), 3,50 (2H, s), 5,06 (2H, s), 6,90-7,00 (4H, m), 7,11 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,42 (1H, t, J = 7,6 Hz).

Ejemplo de referencia 63

4-{3-Fluoro-4-[[4-propilfenoxi]metil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

30 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,93 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,46 (9H, s), 1,57-1,64 (2H, m), 2,36-2,40 (4H, m), 2,52-2,54 (2H, m), 3,42-3,43 (4H, m), 3,49 (2H, s), 5,08 (2H, s), 6,90 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,10 (4H, d, J = 8,5 Hz), 7,44 (1H, t, J = 7,6 Hz).

Ejemplo de referencia 64

4-[4-(2-[[2-Nitrofenil]sulfonil][4-(propan-2-il)fenil]amino)etil]bencil]-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

35 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,24 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,36 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,77-2,86 (2H, m), 2,91 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 3,41 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,46 (2H, s), 3,93-4,03 (2H, m), 7,07-7,12 (4H, m), 7,12-7,24 (4H, m), 7,40-7,52 (2H, m), 7,55-7,65 (2H, m).

Ejemplo de referencia 65

4-[4-(2-[[4-Fluorofenil][(2-nitrofenil)sulfonil]amino)etil]bencil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

40 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (9H, s), 2,36 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,77-2,86 (2H, m), 3,42 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,46 (2H, s), 3,96-4,04 (2H, m), 6,06-7,05 (2H, m), 7,08 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,01-7,18 (2H, m), 7,20 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,43-7,54 (2H, m), 7,58-7,72 (2H, m).

Ejemplo de referencia 66

4-[4-(2-[[4-Metoxifenil][(2-nitrofenil)sulfonil]amino)etil]bencil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

50 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (9H, s), 2,36 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,77-2,86 (2H, m), 3,42 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,46 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,93-4,00 (2H, m), 6,79-6,86 (2H, m), 7,06-7,12 (4H, m), 7,20 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,43-7,52 (2H, m), 7,56-7,66 (2H, m).

Ejemplo de referencia 67

4-[[4-(2-[[2-Nitrofenil]sulfonil][4-(propan-2-il)fenil]amino)etil]fenil]-amino]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

55 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,24 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,27-1,38 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,96-2,07 (2H, m), 2,67-2,75 (2H, m), 2,83-2,98 (3H, m), 3,33-3,47 (2H, m), 3,87-3,95 (2H, m), 3,96-4,12 (2H, m), 6,48-6,55 (2H, m), 6,92-6,98 (2H, m), 7,07-7,12 (2H, m), 7,14-7,19 (2H, m), 7,41-7,53 (2H, m), 7,54-7,66 (2H, m).

Ejemplo de referencia 68

4-[[4-[2-(4-Metilfenoxi)etil]fenil]amino]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

60 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,26-1,38 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,98-2,07 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,86-3,00 (4H, m), 3,35-3,45 (2H, m), 3,95-4,12 (4H, m), 6,53-6,59 (2H, m), 6,75-6,83 (2H, m), 7,00-7,11 (4H, m).

Ejemplo de referencia 69

4-([4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]fenil]amino)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,25-1,39 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,98-2,08 (2H, m), 2,86-3,00 (4H, m), 3,35-3,53 (2H, m), 3,95-4,15 (4H, m), 6,54-6,60 (2H, m), 6,79-6,85 (2H, m), 6,90-7,00 (2H, m), 7,04-7,11 (2H, m).

Ejemplo de referencia 70

4-[2-(4-Metoxifenil)etoxi]benzaldehído

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,04-3,09 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,19-4,24 (2H, m), 6,87 (2H, d,  $J = 8,6$  Hz), 6,99 (2H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,20 (2H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,82 (2H, d,  $J = 8,6$  Hz), 9,87 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 71

4-[2-(4-Metilfenil)etoxi]benzaldehído

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,33 (3H, s), 3,09 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 4,23 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 6,95-7,04 (2H, m), 7,10-7,22 (4H, m), 7,77-7,88 (2H, m), 9,87 (1H, s).

Ejemplo de referencia 72

4-{2-[4-(Propan-2-il)fenil]etoxi}benzaldehído

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,25 (6H, d,  $J = 6,9$  Hz), 2,89 (1H, septeto,  $J = 6,9$  Hz), 3,09 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 4,23 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 6,95-7,04 (2H, m), 7,13-7,27 (4H, m), 7,77-7,86 (2H, m), 9,87 (1H, s).

Ejemplo de referencia 73

4-[3-(4-Fluorofenoxi)propil]benzaldehído

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,04-2,17 (2H, m), 2,90 (2H, t,  $J = 7,7$  Hz), 3,92 (2H, t,  $J = 6,1$  Hz), 6,79-6,86 (2H, m), 6,92-7,01 (2H, m), 7,38 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,81 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 9,98 (1H, s).

30

Ejemplo de referencia 74

4-{3-[4-(Propan-2-il)fenoxi]propil}benzaldehído

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,9$  Hz), 2,06-2,17 (2H, m), 2,81-2,93 (3H, m), 3,95 (2H, t,  $J = 6,1$  Hz), 6,82 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,14 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,38 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,81 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 9,98 (1H, s).

Ejemplo de referencia 75

4-[[E]-3-(4-Formilfenil)prop-2-en-1-il]oxi}benzonitrilo

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,79 (2H, dd,  $J = 5,5, 1,6$  Hz), 6,55 (1H, dt,  $J = 15,8, 5,5$  Hz), 6,80 (1H, d,  $J = 15,8$ ), 7,00-7,03 (2H, m), 7,55-7,63 (4H, m), 7,85-7,87 (2H, m), 10,00 (1H, s).

Ejemplo de referencia 76

1-Bromo-4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]benceno

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,02 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz), 4,10 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz), 6,76-6,84 (2H, m), 6,90-7,00 (2H, m), 7,13-7,16 (2H, m), 7,40-7,44 (2H, m).

Ejemplo de referencia 77

1-Bromo-4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}benceno

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21 (6H, d,  $J = 6,9$  Hz), 2,85 (1H, septeto,  $J = 6,9$  Hz), 3,03 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 4,13 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 6,77-6,85 (2H, m), 7,09-7,20 (4H, m), 7,38-7,47 (2H, m).

Ejemplo de referencia 78

1-Bromo-4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]benceno

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,02 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 3,76 (3H, s), 4,10 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 6,82 (4H, s), 7,14-7,17 (2H, m), 7,41-7,44 (2H, m).

60

Ejemplo de referencia 79

1-Bromo-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]benceno

65 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,28 (3H, s), 3,03 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 4,12 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 6,73-6,83 (2H, m), 7,07 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,15 (2H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,43 (2H, d,  $J = 8,9$  Hz).

Ejemplo de referencia 80

1-Bromo-4-[2-(4-etoxifenoxi)etil]benceno

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,38 (3H, t,  $J = 6,9$  Hz), 3,01 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 3,97 (2H, c,  $J = 6,9$  Hz), 4,09 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 6,81 (4H, s), 7,15 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,42 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz).

Ejemplo de referencia 81

1-Bromo-4-[1-(4-metilfenoxi)propan-2-il]benceno

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,37 (3H, d,  $J = 7,1$  Hz), 2,27 (3H, s), 3,14-3,23 (1H, m), 3,92 (1H, dd,  $J = 9,2, 7,2$  Hz), 4,00 (1H, dd,  $J = 9,2, 6,3$  Hz), 6,76 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,05 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,16 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,44 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz).

Ejemplo de referencia 82

(E)-3-(4-Bromofenil)but-2-en-1-il 4-metilfenil éter

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,10 (3H, d,  $J = 1,2$  Hz), 2,29 (3H, s), 4,68-4,70 (2H, m), 6,02-6,06 (1H, m), 6,84 (2H, dt,  $J = 9,3, 2,5$  Hz), 7,09 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,29 (2H, dt,  $J = 9,0, 2,3$  Hz), 7,44 (2H, dt,  $J = 9,0, 2,3$  Hz).

Ejemplo de referencia 83

20 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)etil 4-clorofenil éter

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,07 (2H, t,  $J = 6,7$  Hz), 4,12 (2H, t,  $J = 6,7$  Hz), 6,79 (2H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,17-7,21 (5H, m).

Ejemplo de referencia 84

25 *tert*-Butil(dimetil){4-[2-(4-metilfenoxi)propil]bencil}oxi)silano

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,09 (6H, s), 0,93 (9H, s), 1,26 (3H, d,  $J = 6,1$  Hz), 2,27 (3H, s), 2,77 (1H, dd,  $J = 13,6, 6,8$  Hz), 3,08 (1H, dd,  $J = 13,6, 5,7$  Hz), 4,46-4,54 (1H, m), 4,71 (2H, s), 6,79 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,06 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,19 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,24 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz).

Ejemplo de referencia 85

35 *tert*-Butil(dimetil){3-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}oxi)silano

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,10 (6H, s), 0,94 (9H, s), 2,28 (3H, s), 2,36 (3H, s), 3,08 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 4,09 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 4,69 (2H, s), 6,79 (2H, dt,  $J = 9,3, 2,6$  Hz), 7,05-7,12 (4H, m), 7,18 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz).

Ejemplo de referencia 86

40 *tert*-Butil(dimetil){3-metil-4-[(E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}oxi)silano

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,09 (6H, s), 0,94 (9H, s), 2,29 (3H, s), 2,34 (3H, s), 4,67-4,69 (4H, m), 6,28 (1H, dt,  $J = 15,9, 5,7$  Hz), 6,87 (2H, dt,  $J = 9,1, 2,5$  Hz), 6,92 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,08-7,13 (4H, m), 7,44 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz).

Ejemplo de referencia 87

45 *tert*-Butil(dimetil){2-metil-4-[(E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}oxi)silano

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,09 (6H, s), 0,93 (9H, s), 2,25 (3H, s), 2,28 (3H, s), 4,65 (2H, dd,  $J = 6,1, 1,2$  Hz), 4,68 (2H, s), 6,38 (1H, dt,  $J = 16,1, 6,1$  Hz), 6,67 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 6,85 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,08 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,17 (1H, sa), 7,22 (1H, dd,  $J = 7,9, 1,3$  Hz), 7,35 (1H, d,  $J = 7,9$  Hz).

50 Ejemplo de referencia 88

1-(Dietoximetil)-4-[(E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]benceno

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,23 (6H, t,  $J = 7,1$  Hz), 2,29 (3H, s), 3,49-3,65 (4H, m), 4,67 (2H, dd,  $J = 5,9, 1,5$  Hz), 5,49 (1H, s), 6,42 (1H, dt,  $J = 16,0, 5,9$  Hz), 6,72 (1H, dt,  $J = 16,0, 1,5$  Hz), 6,86 (2H, dt,  $J = 9,3, 2,5$  Hz), 7,09 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,39 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,43 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz).

Ejemplo de referencia 89

1-(Dietoximetil)-4-[(E)-3-(4-fluorofenoxi)prop-1-en-1-il]benceno

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,24 (6H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,49-3,65 (4H, m), 4,66 (2H, dd,  $J = 5,9, 1,5$  Hz), 5,49 (1H, s), 6,40 (1H, dt,  $J = 16,1, 5,9$  Hz), 6,72 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 6,87-6,92 (2H, m), 6,95-7,00 (2H, m), 7,40 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,44 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz).

Ejemplo de referencia 90

65 1-(Dietoximetil)-4-[(E)-3-fenoxiprop-1-en-1-il]benceno

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,23 (6H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,49-3,65 (4H, m), 4,70 (2H, dd,  $J = 5,8, 1,5$  Hz), 5,49 (1H, s), 6,43 (1H, dt,  $J = 16,0, 5,8$  Hz), 6,73 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz), 6,94-6,98 (3H, m), 7,27 (2H, m), 7,39-7,45 (4H, m).

Ejemplo de referencia 91

5 1-(Dietoximetil)-4-[(E)-3-(4-metoxifenoxi)prop-1-en-1-il]benceno

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,23 (6H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,49-3,65 (4H, m), 3,77 (3H, s), 4,65 (2H, dd,  $J = 5,9, 1,3$  Hz), 5,49 (1H, s), 6,41 (1H, dt,  $J = 15,9, 5,9$  Hz), 6,72 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,82-6,92 (4H, m), 7,38-7,44 (4H, m).

10 Ejemplo de referencia 92

5-(((E)-3-[4-(Dietoximetil)fenil]prop-2-en-1-il)oxi)-2-metilpiridina

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,23 (6H, t,  $J = 7,1$  Hz), 2,25 (3H, s), 3,49-3,64 (4H, m), 4,97 (2H, dd,  $J = 6,1, 1,5$  Hz), 5,49 (1H, s), 6,47 (1H, dt,  $J = 16,0, 6,0$  Hz), 6,69-6,75 (2H, m), 7,38-7,44 (5H, m), 7,96-7,97 (1H, m).

15

Ejemplo de referencia 93

2-Cloro-5-(((E)-3-[4-(dietoximetil)fenil]prop-2-en-1-il)oxi)piridina

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,24 (6H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,50-3,65 (4H, m), 4,73 (2H, dd,  $J = 5,9, 1,5$  Hz), 5,50 (1H, s), 6,37 (1H, dt,  $J = 16,0, 5,9$  Hz), 6,74 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz), 7,24 (2H, d,  $J = 1,9$  Hz), 7,40 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,45 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 8,12 (1H, t,  $J = 1,9$  Hz).

Ejemplo de referencia 94

25 5-Bromo-2-(((E)-3-[4-(dietoximetil)fenil]prop-2-en-1-il)oxi)piridina

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,23 (6H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,48-3,64 (4H, m), 4,96 (2H, d,  $J = 6,1$  Hz), 5,49 (1H, s), 6,43 (1H, dt,  $J = 15,9, 6,1$  Hz), 6,69-6,74 (2H, m), 7,38-7,44 (4H, m), 7,65 (1H, ddd,  $J = 8,8, 2,4, 0,7$  Hz), 8,20 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz).

25

Ejemplo de referencia 95

30 1-(Dietoximetil)-4-((E)-3-[4-(propan-2-il)fenoxi]prop-1-en-1-il]benceno

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22-1,25 (12H, m), 2,81-2,92 (1H, m), 3,49-3,65 (4H, m), 4,68 (2H, dd,  $J = 5,7, 1,2$  Hz), 5,49 (1H, s), 6,42 (1H, dt,  $J = 16,0, 5,7$  Hz), 6,72 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz), 6,89 (2H, dt,  $J = 9,4, 2,5$  Hz), 7,15 (2H, dt,  $J = 9,4, 2,5$  Hz), 7,39-7,44 (4H, m).

35

Ejemplo de referencia 96

2-(((E)-3-[4-(Dietoximetil)fenil]prop-2-en-1-il)oxi)-5-metilpiridina

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,23 (6H, t,  $J = 7,1$  Hz), 2,25 (3H, s), 3,49-3,64 (4H, m), 4,97 (2H, dd,  $J = 6,1, 1,5$  Hz), 5,49 (1H, s), 6,47 (1H, dt,  $J = 16,0, 6,0$  Hz), 6,69-6,75 (2H, m), 7,38-7,44 (5H, m), 7,96-7,97 (1H, m).

Ejemplo de referencia 97

1-(Dietoximetil)-4-(3-fenoxipropil)benceno

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,24 (6H, t,  $J = 7,1$  Hz), 2,07-2,14 (2H, m), 2,82 (2H, t,  $J = 7,7$  Hz), 3,50-3,66 (4H, m), 3,96 (2H, t,  $J = 6,3$  Hz), 5,48 (1H, s), 6,88-6,96 (3H, m), 7,21 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,25-7,31 (2H, m), 7,39 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz).

Ejemplo de referencia 98

50 2-Cloro-5-{3-[4-(dietoximetil)fenil]propoxi}piridina

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,27 (6H, t,  $J = 7,1$  Hz), 2,10-2,17 (2H, m), 2,84 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 3,52-3,69 (4H, m), 4,00 (2H, t,  $J = 6,2$  Hz), 5,50 (1H, s), 7,17-7,26 (4H, m), 7,43 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 8,07 (1H, dd,  $J = 3,1, 0,6$  Hz),

50

Ejemplo de referencia 99

55 1-(Dietoximetil)-4-[(E)-2-metil-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]benceno

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,24 (6H, t,  $J = 7,1$  Hz), 1,96 (3H, d,  $J = 1,2$  Hz), 2,29 (3H, s), 3,50-3,67 (4H, m), 4,54 (2H, s), 5,50 (1H, s), 6,62 (1H, sa), 6,87 (2H, dt,  $J = 9,1, 2,4$  Hz), 7,09 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,29 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,44 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz).

60

Ejemplo de referencia 100

65 Se mezclaron 4-[4-(2-hidroxietil)bencil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,44 g), 2-hidroxi-5-metilpiridina (0,737 g), tri-*n*-butilfosfina (1,76 ml), 1,1'-[azodicarbonil]-dipiperidina (1,70 g), y THF (16,5 ml) en un vial de proceso de 20 ml. El vial se cerró herméticamente, y la mezcla de reacción se calentó mediante microondas a 55 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de

silíce (n-hexano/AcOEt = 10/1 a 3/10) para dar 4-(4-{2-[(5-metilpiridin-2-il)oxi]etil}bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un material amorfo de color amarillo pálido (1,01 g).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,22 (3H, s), 2,37 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,42 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,47 (2H, s), 4,46 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,63 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,22-7,24 (4H, m), 7,36 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,93 (1H, s).

El siguiente compuesto se produjo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 100 usando materiales de partida adecuados.

Ejemplo de referencia 101

4-(4-{2-[(6-Metilpiridin-3-il)oxi]etil}bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,39 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,48 (3H, s), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,42 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,49 (2H, s), 4,18 (2H, t, J = 7,1 Hz), 7,05-7,11 (2H, m), 7,20-7,22 (2H, m), 7,24-7,26 (2H, m), 8,16 (1H, d, J = 2,7 Hz).

Ejemplo de referencia 102

A una solución en tolueno (99 ml) de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (10,00 g) se le añadió etilenglicol (3,30 ml) y ácido toluenosulfónico (849 mg), después, la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 8 horas. La mezcla se vertió en  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 99/1 a 95/5) para proporcionar 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-1,3-dioxolano en forma de un aceite incoloro (11,046 g).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,02-4,06 (2H, m), 4,11-4,15 (2H, m), 6,03 (1H, s), 7,25-7,32 (2H, m), 7,40-7,42 (1H, m).

Ejemplo de referencia 103

A una solución en THF (40 ml) de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-1,3-dioxolano (3,29 g) se le añadió Mg (406 mg) y  $\text{I}_2$  (135 mg), después, la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar a 0 °C, a la mezcla de reacción se le añadió óxido de etileno (12,5 ml, 1,1 M en THF), después la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió óxido de etileno (12,5 ml, 1,1 M en THF), la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante una noche. La mezcla se vertió en  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 99/1 a 4/1) para proporcionar un aceite incoloro. A una solución en THF (10 ml) de ese aceite incoloro y  $\text{PPh}_3$  (857 mg) y alfa,alfa,alfa-trifluoro-*p*-cresol (530 mg) se le añadió DEAD (1,486 ml, 2,2 M en tolueno) a 0 °C, después la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se evaporó, al residuo se le añadió n-hexano/AcOEt (4/1), después la mezcla se filtró, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 1/0 a 9/1) para proporcionar 2-(2-fluoro-4-{2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil}fenil)-1,3-dioxolano en forma de un aceite incoloro (0,552 g).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,11 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,03-4,21 (6H, m), 6,07 (1H, s), 6,93 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,01 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,46-7,54 (3H, m).

Ejemplo de referencia 104

Se mezclaron 4-{4-[2-(4-yodofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (209 mg), ciclopropiltrifluoroborato potásico (86 mg),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (6 mg), di(1-adamantil)-*n*-butilfosfina (13 mg),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (391 mg), y tolueno/agua (10:1) (3,3 ml) en un vial de proceso de 5 ml. El vial se cerró herméticamente, y la mezcla de reacción se calentó mediante microondas a 130 °C durante 1 hora. Después de filtración a través de un lecho de Celite, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 1/0 a 0/1) para dar 4-{4-[2-(4-ciclopropilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color amarillo pálido (40 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,57-0,62 (2H, m), 0,85-0,90 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,81-1,86 (1H, m), 2,37 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,42 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,47 (2H, s), 4,13 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,78-6,81 (2H, m), 6,97-7,00 (2H, m), 7,21-7,26 (4H, m).

Ejemplo de referencia 105

A una solución en THF (100 ml) de 1-bromo-4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]benceno (3,05 g) se le añadió gota a gota una solución 1,6 M de n-BuLi en n-hexano (6,80 ml) a -70 °C en una atmósfera de argón. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió lentamente DMF (1,20 ml) a -70 °C. La mezcla resultante se agitó y se calentó lentamente a -40 °C durante 3 horas. La reacción se detuvo mediante la adición  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua, NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 9/1 a 1/1) para proporcionar 4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]benzaldehído en forma de un sólido de color amarillo (1,63 g).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3,13 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,22 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,90-6,98 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,56

(2H, d, J = 8,2 Hz), 7,86 (2H, d, J = 8,2 Hz), 9,98 (1H, s).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 105 usando materiales de partida adecuados.

5

Ejemplo de referencia 106  
4-{2-[4-(Propan-2-il)fenoxi]etil}benzaldehído

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,24 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,85 (1H, septeto, J = 6,9 Hz), 3,16 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,20 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,77-6,88 (2H, m), 7,08-7,17 (2H, m), 7,42-7,49 (2H, m), 7,79-7,87 (2H, m), 9,99 (1H, s).

Ejemplo de referencia 107  
4-[2-(4-Metoxifenoxi)etil]benzaldehído

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,15 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,76 (3H, s), 4,17 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,81 (4H, s), 7,45 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,82-7,84 (2H, m), 9,99 (1H, s).

Ejemplo de referencia 108  
4-[2-(4-Metilfenoxi)etil]benzaldehído

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,28 (3H, s), 3,16 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,19 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,78 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,45 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,2 Hz), 9,99 (1H, s).

25 Ejemplo de referencia 109  
4-[2-(4-Etoxifenoxi)etil]benzaldehído

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,38 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,15 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,97 (2H, c, J = 6,9 Hz), 4,17 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,81 (4H, s), 7,45 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,2 Hz), 9,99 (1H, s).

30 Ejemplo de referencia 110  
4-[1-(4-Metilfenoxi)propan-2-il]benzaldehído

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,42 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,27 (3H, s), 3,27-3,36 (1H, m), 4,01 (1H, dd, J = 9,2, 6,7 Hz), 4,07 (1H, dd, J = 9,2, 6,7 Hz), 6,76 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,84 (2H, dt, J = 8,2, 1,7 Hz), 9,99 (1H, s).

Ejemplo de referencia 111  
4-[(E)-4-(4-Metilfenoxi)but-2-en-2-il]benzaldehído

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,16 (3H, d, J = 1,0 Hz), 2,30 (3H, s), 4,73-4,75 (2H, m), 6,17-6,21 (1H, m), 6,85 (2H, dt, J = 9,1, 2,4 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,58 (2H, dt, J = 8,5, 1,8 Hz), 7,84 (2H, dt, J = 8,5, 1,8 Hz), 10,00 (1H, s).

Ejemplo de referencia 112  
4-[2-(4-Clorofenoxi)etil]-3-fluorobenzaldehído

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,20 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,19 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,80 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,48-7,49 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,63 (1H, d, J = 7,6 Hz), 9,96 (1H, d, J = 1,5 Hz).

Ejemplo de referencia 113

50

A una solución en THF (44 ml) de 4-(4-bromo-2-fluorobencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (8,445 g) se le añadió lentamente n-BuLi (11,31 ml, 2,6 M en hexano) a  $-78^\circ\text{C}$ , después, la mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas. A la mezcla se le añadió lentamente DMF (1,927 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ . Después de agitar durante 1 hora a  $-78^\circ\text{C}$ , después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 9/1 a 2/1) para proporcionar un aceite incoloro. A una solución en MeOH (13 ml) de dicho aceite incoloro se le añadió  $\text{NaBH}_4$  (0,200 g) a  $0^\circ\text{C}$ , después, la mezcla resultante se agitó durante 5 horas. A la mezcla de reacción se la añadió  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 3/1 a 1/1) para proporcionar 4-[2-fluoro-4-(hidroximetil)bencil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite incoloro (0,500 g).

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 1,70-1,80 (1H, m), 2,41-2,42 (4H, m), 3,42-3,43 (4H, m), 3,58 (2H, s), 4,69 (2H, s), 7,06-7,12 (2H, m), 7,33-7,37 (1H, m).

65

Ejemplo de referencia 114

A una solución en THF (53 ml) de 4-(4-bromo-2-fluorobencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,331 g) se le añadió lentamente n-BuLi (11,48 ml, 2,6 M en hexano) a -78 °C, después, la mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas. A la mezcla se le añadió lentamente DMF (1,681 ml) a -78 °C. después, la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla se vertió en NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 95/1 a 67/33) para proporcionar un aceite incoloro. A una solución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) de ese aceite incoloro y 1-piperazincarboxilato de *terc*-butilo (3,42 g) se le añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub> (5,310 g) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 67/1 a 33/67) para proporcionar un aceite incoloro. A una solución en THF (25 ml) de dicho aceite incoloro se le añadió TBAF (25,05 ml, 1,0 M en THF) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de enfriar a 0 °C, la mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y agua, La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 67/33 a 1/4) para proporcionar 4-[3-fluoro-4-(hidroximetil)bencil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite incoloro (2,303 g).  
 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (9H, s), 1,78-1,80 (1H, m), 2,37-2,38 (4H, m), 3,42-3,43 (4H, m), 3,49 (2H, s), 4,74 (2H, s), 7,05-7,10 (2H, m), 7,33-7,38 (1H, m).

20 Ejemplo de referencia 115

A una solución de {4-[2-(4-metilfenoxi)propil]fenil}metanol (0,725 g) en THF (20 ml) se le añadieron CCl<sub>4</sub> (2,3 ml) y PPh<sub>3</sub> (1,640 g) a temperatura ambiente en una atmósfera de Ar. La mezcla se calentó a reflujo durante 6,5 horas, y después se enfrió a temperatura ambiente, y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/ AcOEt = 5/1) para proporcionar 1-[4-(clorometil)fenil]propan-2-il 4-metilfenil éter (0,696 g) en forma de un aceite incoloro.  
 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,28 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,27 (3H, s), 2,81 (1H, dd, J = 13,7, 6,6 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 13,7, 6,1 Hz), 4,47-4,55 (1H, m), 4,57 (2H, s), 6,78 (2H, dt, J = 9,1, 2,5 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,3 Hz).

30 Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 115 usando materiales de partida adecuados.

Ejemplo de referencia 116

35 2-[4-(Clorometil)-2-metilfenil]etil 4-metilfenil éter

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,28 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,09 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,11 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,55 (2H, s), 6,79 (2H, dt, J = 9,2, 2,6 Hz), 7,07 (2H, dd, J = 8,8, 0,5 Hz), 7,16-7,23 (3H, m).

Ejemplo de referencia 117

40 2-[4-(Clorometil)-2-metilfenil]etil 4-fluorofenil éter

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,37 (3H, s), 3,09 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,09 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,55 (2H, s), 6,79-6,84 (2H, m), 6,92-6,99 (2H, m), 7,17-7,22 (3H, m).

Ejemplo de referencia 118

(E)-3-[4-(Clorometil)-2-metilfenil]prop-2-en-1-il 4-metilfenil éter

50 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,29 (3H, s), 2,34 (3H, s), 4,55 (2H, s), 4,69 (2H, dd, J = 5,9, 1,5 Hz), 6,30 (1H, dt, J = 15,9, 5,9 Hz), 6,86 (2H, dt, J = 9,3, 2,5 Hz), 6,91 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,17-7,20 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 7,8 Hz).

Ejemplo de referencia 119

(E)-3-[4-(Clorometil)-3-metilfenil]prop-2-en-1-il 4-metilfenil éter

55 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,29 (3H, s), 2,42 (3H, s), 4,60 (2H, s), 4,67 (2H, dd, J = 5,7, 1,6 Hz), 6,41 (1H, dt, J = 16,0, 5,7 Hz), 6,68 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,85 (2H, dt, J = 9,2, 2,4 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,21-7,35 (3H, m).

Ejemplo de referencia 120

60 1-(Clorometil)-2-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]benceno

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,28 (3H, s), 2,42 (3H, s), 3,04 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,13 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,60 (2H, s), 6,79 (2H, dt, J = 9,3, 2,6 Hz), 7,06-7,12 (4H, m), 7,24 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 121

65 A una solución en CH<sub>3</sub>CN (250 ml) de *terc*-butil éster del ácido piperazin-1-carboxílico (19,8 g) y



5 alfa,alfa-dicloro-p-xileno (18,6 g) se le añadió DIPEA(18,5 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub>, después la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (600 ml) y se extrajo con AcOEt (900 ml). La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (300 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 3/1) para proporcionar 4-[4-(clorometil)bencil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (16,3 g) en forma de un polvo de color blanco. RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (9H, s), 2,36-2,39 (4H, m), 3,40-3,44 (4H, m), 3,50 (2H, s), 4,58 (2H, s), 7,26-7,36 (4H, m).

10 Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 121 usando materiales de partida adecuados.

Ejemplo de referencia 122

4-{4-[2-(4-Metilfenoxi)propil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

15 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,28 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,45 (9H, s), 2,27 (3H, s), 2,36 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,78 (1H, dd, J = 13,7, 6,7 Hz), 3,06 (1H, dd, J = 13,7, 6,1 Hz), 3,41 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,47 (2H, s), 4,47-4,54 (1H, m), 6,77 (2H, dt, J = 9,4, 2,6 Hz), 7,05 (2H, dd, J = 8,7, 0,6 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,3 Hz).

Ejemplo de referencia 123

20 4-{3-Metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (9H, s), 2,28 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,38 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,41-3,46 (6H, m), 4,10 (2H, t, J = 7,4 Hz), 6,79 (2H, dt, J = 9,1, 2,4 Hz), 7,05-7,11 (4H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,6 Hz).

25 Ejemplo de referencia 124

4-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-3-metilbencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (9H, s), 2,35 (3H, s), 2,37 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,42 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,45 (2H, s), 4,09 (2H, t, J = 7,3 Hz), 6,79-6,85 (2H, m), 6,92-6,99 (2H, m), 7,09-7,17 (3H, m).

30

Ejemplo de referencia 125

4-{2-Metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

35 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (9H, s), 2,28 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,37 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,39 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,43 (2H, s), 4,13 (2H, t, J = 7,2 Hz), 6,80 (2H, dt, J = 9,2, 2,5 Hz), 6,98-7,07 (4H, m), 7,17 (1H, d, J = 7,6 Hz).

Ejemplo de referencia 126

40 A una solución de 4-[4-(clorometil)bencil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,00 g) en DMF (25 ml) se le añadieron 4-isopropoxifenol (2,81 g) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,40 g) a temperatura ambiente, después la mezcla de reacción se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 3/1 a 1/1) para proporcionar 4-(4-{[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil}bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido incoloro (5,42 g). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,30 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,45 (9H, s), 2,39 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,42 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,51 (2H, s), 4,42 (1H, septeto, J = 5,9 Hz), 4,99 (2H, s), 6,80-6,96 (4H, m), 7,29-7,43 (4H, m).

50 Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 126 usando materiales de partida adecuados.

Ejemplo de referencia 127

4-{4-[(4-Clorofenoxi)metil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

55 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,45 (9H, s), 2,38 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,42 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,51 (2H, s), 5,01 (2H, s), 6,86-6,93 (2H, m), 7,20-7,26 (2H, m), 7,31-7,39 (4H, m).

Ejemplo de referencia 128

60 4-(4-{[4-(Propan-2-il)fenoxi]metil}bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,22 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,45 (9H, s), 2,38 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,86 (1H, septeto, J = 6,9 Hz), 3,42 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,51 (2H, s), 5,01 (2H, s), 6,89-6,94 (2H, m), 7,13-7,17 (2H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,2 Hz).

65 Ejemplo de referencia 129

4-(4-{[4-(1H-Pirrol-1-il)fenoxi]metil}bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,46 (9H, s), 2,39 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 3,43 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 3,52 (2H, s), 5,06 (2H, s), 6,31-6,33 (2H, m), 6,99-7,04 (4H, m), 7,31 (2H, d,  $J = 8,9$  Hz), 7,35 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,40 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz).

Ejemplo de referencia 130

5 4-{4-[(4-Fluorofenoxi)metil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,39 (9H, s), 2,29 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,28-3,31 (4H, m), 3,47 (2H, s), 5,05 (2H, s), 6,98-7,05 (2H, m), 7,07-7,15 (2H, m), 7,31 (2H, d,  $J = 7,9$  Hz), 7,39 (2H, d,  $J = 7,9$  Hz).

Ejemplo de referencia 131

10 4-{4-[(4-Metoxifenoxi)metil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,38 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,42 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,51 (2H, s), 3,77 (3H, s), 4,99 (2H, s), 6,75-6,96 (4H, m), 7,29-7,43 (4H, m).

15

Ejemplo de referencia 132

4-{4-[(4-Etoxifenoxi)metil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,38 (3H, t,  $J = 6,9$  Hz), 1,45 (9H, s), 2,38 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,42 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,51 (2H, s), 3,97 (2H, c,  $J = 6,9$  Hz), 4,99 (2H, s), 6,70-6,95 (4H, m), 7,28-7,43 (4H, m).

Ejemplo de referencia 133

4-{4-[(1,3-Benzodioxol-5-iloxi)metil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,38 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,42 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,51 (2H, s), 4,96 (2H, s), 5,91 (2H, s), 6,39 (1H, dd,  $J = 8,6, 2,3$  Hz), 6,56 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 6,70 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,30-7,38 (4H, m).

Ejemplo de referencia 134

30 4-{4-[2-(4-Fluorofenil)-2-oxoetoxi]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,35 (4H, t,  $J = 5,3$  Hz), 3,35-3,48 (6H, m), 5,20 (2H, s), 6,83-6,93 (2H, m), 7,12-7,27 (4H, m), 8,00-8,10 (2H, m).

Ejemplo de referencia 135

35 4-{4-[2-(4-Clorofenoxi)etoxi]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,36 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,41 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,44 (2H, s), 4,25-4,30 (4H, m), 6,84-6,90 (4H, m), 7,21-7,26 (4H, m).

Ejemplo de referencia 136

40 4-{4-[2-(4-Metilfenoxi)etoxi]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,29 (3H, s), 2,36 (4H, sa), 3,41 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,45 (2H, s), 4,30 (4H, s), 6,85 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 6,90 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,09 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,22 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz).

45

Ejemplo de referencia 137

4-{4-[2-(4-Etoxifenoxi)etoxi]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,38 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz), 1,45 (9H, s), 2,35 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,41 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,43 (2H, s), 3,97 (2H, c,  $J = 7,0$  Hz), 4,24-4,28 (4H, m), 6,81-6,90 (6H, m), 7,20-7,22 (2H, m).

Ejemplo de referencia 138

4-{4-[2-(4-Metoxifenoxi)etoxi]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,35 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,40-3,43 (6H, m), 3,74 (3H, s), 4,23-4,27 (4H, m), 6,81-6,84 (2H, m), 6,86-6,90 (4H, m), 7,21 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz).

Ejemplo de referencia 139

60 4-{4-[(1-Etoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi]-3-fluorobencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,29 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz), 1,45 (9H, s), 1,57 (6H, s), 2,34-2,37 (4H, m), 3,41-3,43 (6H, m), 4,25 (2H, c,  $J = 7,2$  Hz), 6,91-6,92 (2H, m), 7,07 (1H, d,  $J = 12,2$  Hz).

Ejemplo de referencia 140

65 4-{(4-Metilfenoxi)acetil}benzoato de etilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,42 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 2,28 (3H, s), 4,42 (2H, c,  $J = 7,1$  Hz), 5,23 (2H, s), 6,82-6,86 (2H, m), 7,06-7,10 (2H, m), 8,04-8,06 (2H, m), 8,14-8,16 (2H, m).

Ejemplo de referencia 141

5 A una solución en DMF (10 ml) de 4-[4-(2-hidroxietil)bencil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,000 g) se le añadió NaH (112 mg, 60 % en aceite mineral) a 0 °C, después, la mezcla resultante se agitó durante 1 horas. A la mezcla se le añadió 2-fluoro-6-metilpiridina (0,419 ml), después la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante una noche. La mezcla se vertió en agua, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 4/1 a 1/1) para proporcionar 4-(4-{2-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]etil}bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un polvo amorfo de color amarillo pálido (350 mg).

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,37-2,38 (4H, m), 2,42 (3H, s), 3,06 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz), 3,41-3,42 (4H, m), 3,48 (2H, s), 4,48 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz), 6,50 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 6,69 (1H, d,  $J = 7,1$  Hz), 7,24-7,26 (4H, m), 7,42-7,44 (1H, m).

15 Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 141 usando materiales de partida adecuados.

Ejemplo de referencia 142

20 4-(4-[(4-Fluorobencil)oxi]metil)bencilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1,38 (9H, s), 2,29 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,30 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,46 (2H, s), 4,50 (2H, s), 4,50 (2H, s), 7,14-7,22 (2H, m), 7,25-7,33 (4H, m), 7,36-7,42 (2H, m).

25 Ejemplo de referencia 143

4-[4-[(4-(Propan-2-il)bencil)oxi]metil]bencil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,25 (6H, d,  $J = 6,9$  Hz), 1,45 (9H, s), 2,37 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,91 (1H, septeto,  $J = 6,9$  Hz), 3,42 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,50 (2H, s), 4,53 (2H, s), 4,53 (2H, s), 7,20-7,34 (8H, m).

Ejemplo de referencia 144

4-[4-(2-[(5-(Trifluorometil)piridin-2-il)oxi]etil)bencil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,37 (4H, t,  $J = 5,1$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,42 (4H, t,  $J = 5,1$  Hz), 3,48 (2H, s), 4,57 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 6,80 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 7,21-7,27 (4H, m), 7,75 (1H, dd,  $J = 8,9, 2,5$  Hz), 8,42 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 145

4-{4-[2-(4-Nitrofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,38 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,11-3,14 (2H, m), 3,42 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,49 (2H, sa), 4,24-4,27 (2H, m), 6,94 (2H, d,  $J = 9,3$  Hz), 7,23 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,28 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 8,19 (2H, d,  $J = 9,3$  Hz).

Ejemplo de referencia 146

45 A una solución en dioxano (10 ml) de 4-bromo-2-clorofenol (207 mg) se le añadieron acrilato de *n*-butilo (0,158 ml), *N*-metildiciclohexilamina (0,236 ml), tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfonio (12 mg), y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (18 mg) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante una noche. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se retiró por filtración sobre Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida.

50 El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 4/1 a 2/1) para proporcionar (E)-3-(3-cloro-4-hidroxifenil)prop-2-enoato de butilo (244 mg) en forma de un aceite incoloro. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,96 (3H, t,  $J = 7,8$  Hz), 1,36-1,49 (2H, m), 1,62-1,74 (2H, m), 4,20 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 5,84 (1H, s), 6,31 (1H, d,  $J = 15,6$  Hz), 7,02 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,36 (1H, dd,  $J = 8,7, 2,3$  Hz), 7,52 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz), 7,55 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz).

55 Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 146 usando materiales de partida adecuados.

Ejemplo de referencia 147

60 (E)-3-(4-Hidroxi-3-metilfenil)prop-2-enoato de butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,96 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,42-1,46 (2H, m), 1,63-1,73 (2H, m), 2,26 (3H, s), 4,20 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz), 5,01 (1H, s), 6,29 (1H, d,  $J = 16,2$  Hz), 6,77 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,25-7,32 (2H, m), 7,60 (1H, d,  $J = 16,2$  Hz).

Ejemplo de referencia 148

65 (E)-3-(4-Hidroxi-2-metilfenil)prop-2-enoato de butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,96 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,37-1,50 (2H, m), 1,64-1,74 (2H, m), 2,38 (3H, s), 4,21 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,41-5,44 (1H, m), 6,26 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,67-6,71 (2H, m), 7,47-7,50 (1H, m), 7,91 (1H, d, J = 15,8 Hz).

Ejemplo de referencia 149

5 (E)-3-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)prop-2-enoato de butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,96 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,39-1,48 (2H, m), 1,65-1,72 (2H, m), 4,20 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,51 (1H, s), 6,30 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,99-7,03 (1H, m), 7,21-7,29 (2H, m), 7,57 (1H, d, J = 16,1 Hz).

10 Ejemplo de referencia 150

(E)-3-[4-({terc-Butil(dimetil)silil}oxi)metil]-2-metilfenil]prop-2-enoato de butilo

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,10 (6H, s), 0,95 (9H, s), 0,97 (3H, t, J = 8,1 Hz), 1,40-1,49 (2H, m), 1,66-1,73 (2H, m), 2,43 (3H, s), 4,21 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,71 (2H, s), 6,35 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,15-7,18 (2H, m), 7,53 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,96 (1H, d, J = 15,9 Hz).

Ejemplo de referencia 151

(E)-3-[4-({terc-Butil(dimetil)silil}oxi)metil]-3-metilfenil]prop-2-enoato de butilo

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,11 (6H, s), 0,95 (9H, s), 0,97 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,39-1,49 (2H, m), 1,65-1,72 (2H, m), 2,27 (3H, s), 4,20 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,70 (2H, s), 6,41 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,29 (1H, sa), 7,37 (1H, dd, J = 7,9, 1,6 Hz), 7,45 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,65 (1H, d, J = 16,1 Hz).

Ejemplo de referencia 152

25 A una solución en DMF (30 ml) de 2-cloro-4-bromo-6-metilfenol (4,90 g) se le añadieron 2-cloro-5-nitropiridina (3,58 g) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,12 g) a temperatura ambiente. Después de agitar a 50 °C durante 3 horas, el disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se le añadió agua, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua, NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se concentró a presión reducida para dar 2-(4-bromo-30 2-cloro-6-metilfenoxi)-5-nitropiridina en forma de un sólido de color pardo (7,59 g).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,17 (3H, s), 7,16 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,36-7,37 (1H, m), 7,48-7,49 (1H, m), 8,53 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 8,98 (1H, d, J = 2,8 Hz).

35 Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 152 usando materiales de partida adecuados.

Ejemplo de referencia 153

(E)-3-{3-Metil-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-enoato de butilo

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,38-1,52 (2H, m), 1,65-1,75 (2H, m), 2,18 (3H, s), 4,22 (2H, c, J = 6,6 Hz), 6,42 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,07-7,11 (2H, m), 7,43-7,48 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 16,2 Hz), 8,48-8,53 (1H, m), 9,02 (1H, d, J = 3,0 Hz).

Ejemplo de referencia 154

45 (E)-3-{3-Metoxi-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-enoato de etilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,78 (3H, s), 4,28 (2H, c, J = 7,2 Hz), 6,42 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,09 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,16-7,22 (3H, m), 7,68 (1H, d, J = 16,1 Hz), 8,49 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 9,00 (1H, d, J = 2,9 Hz).

50 Ejemplo de referencia 155

3,5-Dimetoxi-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]benzaldehído

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,87 (6H, s), 7,17 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,24 (2H, s), 8,50 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 8,96 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,96 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 156

(E)-3-{2-Metil-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-enoato de butilo

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,38-1,51 (2H, m), 1,63-1,76 (2H, m), 2,46 (3H, s), 4,22 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,36 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,00-7,08 (3H, m), 7,62-7,66 (1H, m), 7,94 (1H, d, J = 15,8 Hz), 8,50 (1H, dd, J = 8,9, 2,6 Hz), 9,05 (1H, d, J = 2,6 Hz).

Ejemplo de referencia 157

2-[4-(Propan-2-il)fenoxi]quinolin-6-carboxilato de metilo

65 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,30 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,97 (1H, septeto, J = 6,9 Hz), 3,97 (3H, s), 7,10-7,22 (3H, m), 7,24-7,34

(2H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,20 (1H, dd, J = 8,9, 2,0 Hz), 8,51 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ejemplo de referencia 158

2-(4-Metoxifenoxi)quinolin-6-carboxilato de metilo

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,85 (3H, s), 3,97 (3H, s), 6,92-7,01 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,15-7,22 (2H, m), 7,79 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,21 (1H, dd, J = 8,9, 2,0 Hz), 8,50 (1H, d, J = 1,6 Hz).

Ejemplo de referencia 159

10 (E)-3-{3-Cloro-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-enoato de butilo

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,38-1,51 (2H, m), 1,66-1,76 (2H, m), 4,23 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,44 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,17 (1H, d, J = 9,8 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,54 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 9,00 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo de referencia 160

20 (E)-3-{3-Fluoro-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-enoato de butilo

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,40-1,49 (2H, m), 1,67-1,74 (2H, m), 4,23 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,42 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,17 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,27 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,37-7,41 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 16,1 Hz), 8,54 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 9,01 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo de referencia 161

25 6-[(5-Nitropiridin-2-il)oxi]naftaleno-2-carboxilato de etilo

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,46 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,46 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 9,0, 0,5 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,9, 2,3 Hz), 7,67 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,04 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,11 (1H, dd, J = 8,7, 1,6 Hz), 8,53 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 8,65 (1H, d, J = 0,5 Hz), 9,05 (1H, dd, J = 2,9, 0,5 Hz).

Ejemplo de referencia 162

35 3,5-Dimetil-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]benzaldehído

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,18 (6H, s), 7,15 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,69 (2H, s), 8,54 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 8,98 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,98 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 163

40 2-(4-Bromo-5-cloro-2-metilfenoxi)-5-nitropiridina

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,11 (3H, s), 7,09 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,20 (1H, s), 7,56 (1H, s), 8,51 (1H, dd, J = 9,0, 2,9 Hz), 9,01 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo de referencia 164

45 2-(4-Bromo-2-cloro-5-metilfenoxi)-5-nitropiridina

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,40 (3H, s), 7,11-7,14 (2H, m), 7,67 (1H, s), 8,52 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 9,00 (1H, d, J = 2,7 Hz).

Ejemplo de referencia 165

50 A una suspensión en THF (39 ml) de  $\text{LiAlH}_4$  (0,15 g) se le añadió lentamente 2-(4-metoxifenoxi)quinolin-6-carboxilato de metilo (1,22 g) a 0 °C, después la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso 6 M, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar [2-(4-metoxifenoxi)quinolin-6-il]metanol (1,11 g) en forma de un polvo amorfo de color amarillo pálido. RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,89 (1H, sa), 3,84 (3H, s), 4,84 (2H, s), 6,91-6,99 (2H, m), 7,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,13-7,22 (2H, m), 7,59 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,73 (1H, sa), 7,78 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,6 Hz).

60 Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 165 usando materiales de partida adecuados.

Ejemplo de referencia 166

65 {2-[4-(Propan-2-il)fenoxi]quinolin-6-il metanol

65 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,29 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,65 (1H, sa), 2,96 (1H, septeto, J = 6,9 Hz), 4,84 (2H, s), 7,05 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,13-7,20 (2H, m), 7,24-7,31 (2H, m), 7,60 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,71-7,75 (1H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,9 Hz).

## Ejemplo de referencia 167

1-[4-(Hidroximetil)fenil]-2-(4-metilfenoxi)etanol

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,63 (1H, t,  $J = 5,4$  Hz), 2,29 (3H, s), 2,77 (1H, d,  $J = 2,6$  Hz), 3,97 (1H, dd,  $J = 9,8, 9,0$  Hz), 4,08 (1H, dd,  $J = 9,8, 3,2$  Hz), 4,72 (2H, d,  $J = 5,4$  Hz), 5,12 (1H, dt,  $J = 9,0, 2,6$  Hz), 6,80-6,83 (2H, m), 7,06-7,10 (2H, m), 7,40 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,46 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz).

## Ejemplo de referencia 168

4-{3-Fluoro-4-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)oxi]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,29 (6H, s), 1,46 (9H, s), 2,33-2,37 (5H, m), 3,43-3,44 (6H, m), 3,58-3,60 (2H, m), 6,99-7,01 (2H, m), 7,10 (1H, d,  $J = 11,2$  Hz).

## Ejemplo de referencia 169

15 A una solución de 3-(4-(dietoximetil)fenil)acrilato de (E)-etilo (1,400 g) en tolueno (10 ml) se le añadió DIBAH (solución 1 M en tolueno) (10 ml) a  $-20$  °C en una atmósfera de Ar. La mezcla se agitó a  $-20$  °C durante 1 hora. A la mezcla se le añadió MeOH, y después la mezcla se calentó a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió agua, y la mezcla se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/ AcOEt = 1/1) para proporcionar (E)-3-[4-(dietoximetil)fenil]prop-2-en-1-ol (1,120 g) en forma de un aceite incoloro.

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,24 (6H, t,  $J = 7,1$  Hz), 1,42 (1H, t,  $J = 6,0$  Hz), 3,49-3,65 (4H, m), 4,33 (2H, td,  $J = 6,0, 1,5$  Hz), 5,49 (1H, s), 6,38 (1H, dt,  $J = 16,1, 6,0$  Hz), 6,62 (1H, dt,  $J = 16,1, 1,5$  Hz), 7,38 (2H, dd,  $J = 6,6, 1,8$  Hz), 7,43 (2H, dd,  $J = 6,6, 1,8$  Hz).

25 Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 169 usando materiales de partida adecuados.

## Ejemplo de referencia 170

30 (E)-3-[4-({*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-metilfenil]prop-2-en-1-ol

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,10 (6H, s), 0,94 (9H, s), 1,42 (1H, t,  $J = 6,0$  Hz), 2,35 (3H, s), 4,32-4,36 (2H, m), 4,69 (2H, s), 6,25 (1H, dt,  $J = 15,9, 5,8$  Hz), 6,81 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,10-7,13 (2H, m), 7,42 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz).

## Ejemplo de referencia 171

35 (E)-3-[4-({*terc*-Butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-metilfenil]prop-2-en-1-ol

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,10 (6H, s), 0,94 (9H, s), 1,40-1,43 (1H, m), 2,26 (3H, s), 4,30-4,33 (2H, m), 4,69 (2H, s), 6,34 (1H, dt,  $J = 15,9, 5,9$  Hz), 6,58 (1H, dt,  $J = 15,9, 1,3$  Hz), 7,16 (1H, d,  $J = 1,7$  Hz), 7,22 (1H, dd,  $J = 8,1, 1,7$  Hz), 7,36 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz).

## Ejemplo de referencia 172

(E)-3-[4-(Dietoximetil)fenil]-2-metilprop-2-en-1-ol

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,24 (6H, t,  $J = 7,0$  Hz), 1,50 (1H, t,  $J = 6,1$  Hz), 1,90 (3H, d,  $J = 1,0$  Hz), 3,51-3,67 (4H, m), 4,19 (2H, d,  $J = 6,1$  Hz), 5,50 (1H, s), 6,52 (1H, sa), 7,28 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,44 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz).

## Ejemplo de referencia 173

50 A una solución en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (38 ml) de [2-(4-metoxifenoxi)quinolin-6-il]metanol (1,11 g) y diacetato de yodobenceno (1,33 g) se le añadió radical de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinilo (61,0 mg), después la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  acuoso saturado y  $\text{NaHCO}_3$ , y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 10/1 a 5/1) para proporcionar 2-(4-metoxifenoxi)quinolin-6-carbaldehído (1,08 g) en forma de un sólido incoloro.

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,86 (3H, s), 6,92-7,02 (2H, m), 7,13-7,23 (3H, m), 7,85 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 8,08 (1H, dd,  $J = 8,6, 1,6$  Hz), 8,23 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 8,26 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 10,13 (1H, s).

60 Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 173 usando materiales de partida adecuados.

## Ejemplo de referencia 174

65 2-[4-(Propan-2-il)fenoxi]quinolin-6-carbaldehído

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,30 (6H, d,  $J = 6,9$  Hz), 2,98 (1H, septeto,  $J = 6,9$  Hz), 7,14-7,22 (3H, m), 7,27-7,34 (2H, m),

7,88 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,13 (1H, s).

Ejemplo de referencia 175

4-[(4-Metilfenoxi)acetil]benzaldehído

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,28 (3H, s), 5,23 (2H, s), 6,82-6,85 (2H, m), 7,07-7,10 (2H, m), 7,98-8,01 (2H, m), 8,13-8,16 (2H, m), 10,11 (1H, s).

Ejemplo de referencia 176

10 A una solución de 1-(dietoximetil)-4-[(E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]benceno (1,270 g) en THF (20 ml) se le añadió HCl 6 M (4 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. A la mezcla se le añadió NaOH 5 M (4 ml), y la mezcla se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[(E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]benzaldehído (0,942 g) en forma de un sólido incoloro.

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,30 (3H, s), 4,72 (2H, dd, J = 5,4, 1,8 Hz), 6,58 (1H, dt, J = 16,2, 5,4 Hz), 6,80 (1H, dt, J = 16,2, 1,8 Hz), 6,86 (2H, dt, J = 9,2, 2,4 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,84 (2H, dt, J = 8,3, 1,7 Hz), 9,99 (1H, s).

20 Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 176 usando materiales de partida adecuados.

Ejemplo de referencia 177

25 4-[(E)-3-(4-Fluorofenoxi)prop-1-en-1-il]benzaldehído

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,70 (2H, dd, J = 5,4, 1,7 Hz), 6,56 (1H, dt, J = 16,3, 5,4 Hz), 6,79 (1H, dt, J = 16,3, 1,7 Hz), 6,88-6,93 (2H, m), 6,97-7,03 (2H, m), 7,56 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,85 (2H, dt, J = 8,3, 1,7 Hz), 9,99 (1H, s).

Ejemplo de referencia 178

30 4-[(E)-3-Fenoxiprop-1-en-1-il]benzaldehído

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,75 (2H, dd, J = 5,4, 1,7 Hz), 6,59 (1H, dt, J = 16,1, 5,4 Hz), 6,81 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,95-7,00 (3H, m), 7,29-7,39 (2H, m), 7,56 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,83-7,86 (2H, m), 9,99 (1H, s).

35 Ejemplo de referencia 179  
4-[(E)-3-(4-Metoxifenoxi)prop-1-en-1-il]benzaldehído

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,78 (3H, s), 4,69 (2H, dd, J = 5,4, 1,5 Hz), 6,59 (1H, dt, J = 16,1, 5,4 Hz), 6,79 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,83-6,93 (4H, m), 7,55 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,83-7,85 (2H, m), 9,99 (1H, s).

Ejemplo de referencia 180

4-[(E)-3-[4-(Propan-2-il)fenoxi]prop-1-en-1-il]benzaldehído

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,23 (6H, d, J = 7,1 Hz), 2,82-2,93 (1H, m), 4,72 (2H, dd, J = 5,3, 1,7 Hz), 6,58 (1H, dt, J = 16,1, 5,3 Hz), 6,80 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,88-6,92 (2H, m), 7,15-7,18 (2H, m), 7,56 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,2 Hz), 9,99 (1H, s).

Ejemplo de referencia 181

50 4-[(E)-3-[(6-Cloropiridin-3-il)oxi]prop-1-en-1-il]benzaldehído

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,78 (2H, dd, J = 5,3, 1,6 Hz), 6,53 (1H, dt, J = 16,1, 5,3 Hz), 6,80 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,25 (2H, d, J = 2,0 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,85-7,87 (2H, m), 8,13 (1H, t, J = 1,8 Hz), 10,00 (1H, s).

Ejemplo de referencia 182

55 4-[(E)-3-[(5-Bromopiridin-2-il)oxi]prop-1-en-1-il]benzaldehído

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5,01 (2H, dd, J = 5,7, 1,3 Hz), 6,60 (1H, dt, J = 15,9, 5,7 Hz), 6,72-6,79 (2H, m), 7,55 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,84 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,99 (1H, s).

60 Ejemplo de referencia 183  
4-[(E)-3-[(5-Metilpiridin-2-il)oxi]prop-1-en-1-il]benzaldehído

65 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,26 (3H, s), 5,02 (2H, dd, J = 5,6, 1,5 Hz), 6,63 (1H, dt, J = 16,0, 5,6 Hz), 6,72 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,78 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,42 (1H, ddd, J = 8,6, 2,5, 0,5 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,83 (2H, dt, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,96-7,97 (1H, m), 9,98 (1H, s).

Ejemplo de referencia 184

4-[(E)-3-Hidroxiprop-1-en-1-il]benzaldehído

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,68 (1H, sa), 4,39 (2H, s), 6,53 (1H, dt, J = 15,9, 5,3 Hz), 6,70 (1H, dt, J = 15,9, 1,7 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,83 (2H, dt, J = 8,2, 1,7 Hz), 9,98 (1H, s).

Ejemplo de referencia 185

4-(3-Fenoxipropil)benzaldehído

- 10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,56-1,58 (1H, m), 2,13-2,15 (2H, m), 2,91 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,97 (2H, t, J = 6,1 Hz), 6,87-6,91 (2H, m), 6,93-6,96 (1H, m), 7,26-7,31 (2H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,2 Hz), 9,98 (1H, s).

Ejemplo de referencia 186

- 15 4-{3-[(6-Cloropiridin-3-il)oxi]propil}benzaldehído

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12-2,19 (2H, m), 2,91 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,00 (2H, t, J = 6,1 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,8, 3,0 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,04 (1H, d, J = 3,0 Hz), 9,98 (1H, s).

- 20 Ejemplo de referencia 187

4-[(E)-2-Metil-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]benzaldehído

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,99 (3H, d, J = 1,2 Hz), 2,30 (3H, s), 4,56 (2H, s), 6,68 (1H, sa), 6,87 (2H, dt, J = 9,2, 2,6 Hz), 7,10 (2H, dd, J = 8,7, 0,6 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,85 (2H, dt, J = 8,3, 1,7 Hz), 9,99 (1H, s).

Ejemplo de referencia 188

- 30 A una solución de 3-[4-(dietoximetil)fenil]propan-1-ol (3,00 g), p-cresol (1,63 g), y trifenilfosfina (4,95 g) en THF (25 ml) se le añadió una solución 2,2 M de DEAD en tolueno (8,58 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, a la mezcla de reacción se le añadió  $\text{H}_2\text{O}$ , y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 1/1 a 9/0) para proporcionar un aceite incoloro (0,751 g). A una solución de ese aceite incoloro (0,751 g) en THF (30 ml) se le añadió HCl acuoso 6 M (0,492 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, a la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa 5 M de NaOH, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se le añadió  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 9/1 a 4/1) para proporcionar 4-[3-(4-metilfenoxi)propil]benzaldehído en forma de un aceite incoloro (0,497 g).

- 40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,08-2,15 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,90 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,94 (2H, t, J = 6,1 Hz), 6,79 (2H, dt, J = 9,2, 2,4 Hz), 7,06-7,10 (2H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,81 (2H, dt, J = 8,1, 1,7 Hz), 9,98 (1H, s).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 188 usando materiales de partida adecuados.

- 45 Ejemplo de referencia 189

{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-3-metilfenil}metanol

- 50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,54 (1H, sa), 2,38 (3H, s), 3,09 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,09 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,65 (2H, s), 6,79-6,84 (2H, m), 6,92-6,99 (2H, m), 7,15-7,23 (3H, m).

Ejemplo de referencia 190

4-[2-(4-Fluorofenoxi)propil]benzaldehído

- 55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,30 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,94 (1H, dd, J = 13,8, 5,6 Hz), 3,11 (1H, dd, J = 13,8, 6,7 Hz), 4,46-4,54 (1H, m), 6,76-6,81 (2H, m), 6,91-6,97 (2H, m), 7,41 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,82 (2H, d, J = 8,3 Hz), 9,98 (1H, s).

Ejemplo de referencia 191

{2-Metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]fenil}metanol

- 60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,46 (1H, sa), 2,28 (3H, s), 2,36 (3H, s), 3,04 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,13 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,68 (2H, d, J = 4,9 Hz), 6,79 (2H, dt, J = 9,2, 2,6 Hz), 7,07 (2H, dd, J = 8,8, 0,7 Hz), 7,11-7,13 (2H, m), 7,29 (1H, d, J = 7,3 Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1 usando materiales de partida adecuados.

- 65 Ejemplo de referencia 192



4-{4-[2-(4-Metoxifenil)etoxi]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,35 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 3,00-3,05 (2H, m), 3,39-3,43 (4H, m), 3,48 (2H, s), 3,79 (3H, s), 4,09-4,14 (2H, m), 6,84 (2H, d,  $J = 8,6$  Hz), 6,85 (2H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,20 (4H, d,  $J = 8,6$  Hz).

5

Ejemplo de referencia 193

4-{4-[2-(4-Metilfenil)etoxi]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,44 (9H, s), 2,30-2,38 (7H, m), 3,04 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 3,36-3,45 (6H, m), 4,13 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 6,79-6,88 (2H, m), 7,08-7,25 (6H, m).

10

Ejemplo de referencia 194

4-(4-{2-[4-(Propan-2-il)fenil]etoxi}bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,24 (6H, d,  $J = 6,9$  Hz), 1,45 (9H, s), 2,35 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,89 (1H, septeto,  $J = 6,9$  Hz), 3,06 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 3,36-3,47 (6H, m), 4,15 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 6,79-6,88 (2H, m), 7,15-7,25 (6H, m).

15

Ejemplo de referencia 195

4-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,38 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,07 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 3,41 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,49 (2H, s), 4,14 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 6,77-6,87 (2H, m), 6,90-7,00 (2H, m), 7,22 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,26 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz).

20

Ejemplo de referencia 196

4-{4-[3-(4-Fluorofenoxi)propil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,03-2,13 (2H, m), 2,37 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 2,79 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 3,42 (4H, t,  $J = 5,1$  Hz), 3,48 (2H, s), 3,92 (2H, t,  $J = 6,3$  Hz), 6,78-6,87 (2H, m), 6,91-7,01 (2H, m), 7,15 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,23 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz).

30

Ejemplo de referencia 197

4-(4-{3-[4-(Propan-2-il)fenoxi]propil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,9$  Hz), 1,45 (9H, s), 2,03-2,13 (2H, m), 2,37 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 2,79 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 2,80-2,93 (1H, m), 3,42 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 3,47 (2H, s), 3,94 (2H, t,  $J = 6,3$  Hz), 6,83 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,13 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,16 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,22 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz).

35

Ejemplo de referencia 198

4-{[2-(4-Metoxifenoxi)quinolin-6-il]metil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,41 (4H, t,  $J = 4,6$  Hz), 3,44 (4H, t,  $J = 4,6$  Hz), 3,63 (2H, s), 3,85 (3H, s), 6,91-6,99 (2H, m), 7,04 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,12-7,22 (2H, m), 7,60 (1H, dd,  $J = 8,6, 2,0$  Hz), 7,63-7,68 (1H, m), 7,75 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 8,06 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz).

40

Ejemplo de referencia 199

4-({2-[4-(Propan-2-il)fenoxi]quinolin-6-il}metil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,29 (6H, d,  $J = 6,9$  Hz), 1,45 (9H, s), 2,42 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,96 (1H, septeto,  $J = 6,9$  Hz), 3,44 (4H, t,  $J = 4,6$  Hz), 3,64 (2H, s), 7,04 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,12-7,20 (2H, m), 7,22-7,31 (2H, m), 7,55-7,68 (2H, m), 7,78 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 8,07 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz).

50

Ejemplo de referencia 200

4-(4-{2-[4-(Propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}-1,4-diazepan-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,45-1,46 (9H, m), 1,75-1,88 (2H, m), 2,58-2,66 (4H, m), 2,85 (1H, septeto,  $J = 6,8$  Hz), 3,07 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,42-3,51 (4H, m), 3,62 (2H, s), 4,14 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 6,81-6,85 (2H, m), 7,11-7,14 (2H, m), 7,21-7,27 (4H, m).

55

Ejemplo de referencia 201

4-{4-[1-(4-Metilfenoxi)propan-2-il]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,39 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,45 (9H, s), 2,27 (3H, s), 2,38 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 3,16-3,25 (1H, m), 3,42 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 3,48 (2H, s), 3,91 (1H, dd,  $J = 9,3, 7,8$  Hz), 4,05 (1H, dd,  $J = 9,3, 6,0$  Hz), 6,78 (2H, dt,  $J = 9,2, 2,6$  Hz), 7,05 (2H, dd,  $J = 8,7, 0,6$  Hz), 7,23 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,26 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz).

65

Ejemplo de referencia 202

4-[4-(2-{Metil[4-(propan-2-il)fenil]amino}etil)bencil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,45 (9H, s), 2,38 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,77-2,89 (3H, m), 2,89 (3H, s), 3,42 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,48 (2H, s), 3,49-3,58 (2H, m), 6,66-6,71 (2H, m), 7,08-7,14 (2H, m), 7,14-7,19 (2H, m), 7,21-7,26 (2H, m).

Ejemplo de referencia 203

4-(4-{2-[(4-Fluorofenil)(metil)amino]etil}bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,37 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,81 (2H, t,  $J = 7,8$  Hz), 2,86 (3H, s), 3,42 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,48 (2H, s), 3,48-3,55 (2H, m), 6,60-6,69 (2H, m), 6,90-6,98 (2H, m), 7,13 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,23 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz).

Ejemplo de referencia 204

4-{4-[(4-Metilfenoxi)acetil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,46 (9H, s), 2,28 (3H, s), 2,39 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 3,44 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 3,56 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,83-6,86 (2H, m), 7,06-7,10 (2H, m), 7,46 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,95-7,98 (2H, m).

Ejemplo de referencia 205

20 4-{4-[(*E*)-3-(4-Metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,29 (3H, s), 2,37 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,42 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,49 (2H, s), 4,67 (2H, dd,  $J = 5,8, 1,5$  Hz), 6,40 (1H, dt,  $J = 16,0, 5,8$  Hz), 6,71 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz), 6,86 (2H, dt,  $J = 9,3, 2,5$  Hz), 7,09 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,27 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,36 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz).

Ejemplo de referencia 206

4-{4-{2-[4-(Dimetilamino)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,38-2,39 (4H, m), 2,86 (6H, s), 3,05 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,42-3,43 (4H, m), 3,48 (2H, s), 4,12 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 6,73 (2H, d,  $J = 9,0$  Hz), 6,83 (2H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,22-7,23 (4H, m).

Ejemplo de referencia 207

(3S)-3-[(4-{2-[4-(Propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 7,1$  Hz), 1,45 (9H, s), 1,67-1,72 (1H, m), 1,98-2,03 (1H, m), 2,80-2,87 (1H, m), 3,03-3,07 (2,5H, m), 3,12-3,16 (0,5H, m), 3,32-3,59 (5H, m), 3,73-3,76 (2H, m), 4,12 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 6,79-6,83 (2H, m), 7,09-7,13 (2H, m), 7,21-7,25 (4H, m).

Ejemplo de referencia 208

40 (3S)-3-[Metil(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)amino]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21 (6H, d,  $J = 7,1$  Hz), 1,46 (9H, s), 1,81-1,86 (1H, m), 2,04-2,10 (1H, m), 2,13 (3H, s), 2,80-2,87 (1H, m), 2,98-3,00 (1H, m), 3,06 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,18-3,23 (2H, m), 3,43-3,65 (3,5H, m), 3,69-3,72 (0,5H, m), 4,13 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 6,80-6,84 (2H, m), 7,09-7,12 (2H, m), 7,22-7,25 (4H, m).

Ejemplo de referencia 209

4-{4-[(*E*)-3-Fenoxiprop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,37 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,42 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,49 (2H, s), 4,70 (2H, dd,  $J = 5,8, 1,5$  Hz), 6,41 (1H, dt,  $J = 15,9, 5,8$  Hz), 6,72 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,94-6,97 (3H, m), 7,26-7,32 (4H, m), 7,36 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz).

Ejemplo de referencia 210

4-{4-[(*E*)-3-(4-Cianofenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,38 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 3,42 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 3,50 (2H, s), 4,75 (2H, dd,  $J = 5,9, 1,5$  Hz), 6,36 (1H, dt,  $J = 16,1, 5,9$  Hz), 6,72 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 6,98-7,02 (2H, m), 7,29 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,36 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,58-7,61 (2H, m).

Ejemplo de referencia 211

4-{4-[(*E*)-3-(4-Metoxifenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

65 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,37 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,42 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,49 (2H, s), 3,77 (3H, s), 4,65 (2H, dd,  $J = 5,8, 1,2$  Hz), 6,39 (1H, dt,  $J = 15,9, 5,8$  Hz), 6,70 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,82-6,92 (4H, m), 7,27 (2H, d,  $J = 7,6$  Hz), 7,36 (2H, d,  $J = 7,6$  Hz).

## Ejemplo de referencia 212

(2E)-1-(4-{4-[(1E)-3-(4-Fluorofenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)-3-{4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-3,5-dimetilfenil}prop-2-en-1-ona

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,11 (6H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,65-3,75 (4H, m), 4,66 (2H, dd,  $J = 5,9, 1,3$  Hz), 5,96 (1H, sa), 6,39 (1H, dt,  $J = 15,9, 5,9$  Hz), 6,70-6,79 (3H, m), 6,88-6,92 (2H, m), 6,95-7,00 (2H, m), 7,22-7,26 (3H, m), 7,29 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,38 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,59 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 7,72 (1H, dd,  $J = 3,1, 0,6$  Hz).

## 10 Ejemplo de referencia 213

4-{4-[(E)-3-(4-Fluorofenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,38 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,42 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,49 (2H, s), 4,66 (2H, dd,  $J = 5,7, 1,5$  Hz), 6,38 (1H, dt,  $J = 16,0, 5,7$  Hz), 6,71 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz), 6,87-6,92 (2H, m), 6,95-7,01 (2H, m), 7,28 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,36 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz).

## Ejemplo de referencia 214

4-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)propil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,28 (3H, d,  $J = 6,1$  Hz), 1,45 (9H, s), 2,37 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 2,80 (1H, dd,  $J = 13,7, 6,6$  Hz), 3,04 (1H, dd,  $J = 13,7, 6,1$  Hz), 3,42 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 3,47 (2H, s), 4,42-4,50 (1H, m), 6,77-6,82 (2H, m), 6,90-6,96 (2H, m), 7,18 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,23 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz).

## Ejemplo de referencia 215

- 25 4-(4-{(E)-3-[4-(Propan-2-il)fenoxi]prop-1-en-1-il}bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,23 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,37 (4H, t,  $J = 4,8$  Hz), 2,81-2,92 (1H, m), 3,42 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,49 (2H, s), 4,67 (2H, dd,  $J = 5,7, 1,2$  Hz), 6,40 (1H, dt,  $J = 16,0, 5,7$  Hz), 6,71 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz), 6,87-6,91 (2H, m), 7,13-7,16 (2H, m), 7,26-7,28 (2H, m), 7,36 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz).

30

## Ejemplo de referencia 216

4-(4-{(E)-3-[(6-Cloropiridin-3-il)oxi]prop-1-en-1-il}bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,46 (9H, s), 2,38 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 3,42 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 3,50 (2H, s), 4,73 (2H, dd,  $J = 5,9, 1,5$  Hz), 6,35 (1H, dt,  $J = 16,0, 5,9$  Hz), 6,73 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz), 7,24 (2H, d,  $J = 1,9$  Hz), 7,29 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,36 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 8,12 (1H, t,  $J = 1,9$  Hz).

## Ejemplo de referencia 217

4-(4-{(E)-3-[(6-Metilpiridin-3-il)oxi]prop-1-en-1-il}bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,38 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 2,49 (3H, s), 3,42 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 3,49 (2H, s), 4,72 (2H, dd,  $J = 5,9, 1,5$  Hz), 6,38 (1H, dt,  $J = 15,9, 5,9$  Hz), 6,72 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,07 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,16 (1H, dd,  $J = 8,5, 2,8$  Hz), 7,28 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,36 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 8,25 (1H, d,  $J = 2,8$  Hz).

## 45 Ejemplo de referencia 218

4-(4-{(E)-3-[(5-Metilpiridin-2-il)oxi]prop-1-en-1-il}bencil)-piperazin-1-carboxilato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

- 50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,25 (3H, s), 2,38 (4H, sa), 3,48-3,49 (6H, m), 4,24 (1H, t,  $J = 6,8$  Hz), 4,42 (2H, d,  $J = 6,8$  Hz), 4,97 (2H, dd,  $J = 6,1, 1,5$  Hz), 6,46 (1H, dt,  $J = 16,0, 6,0$  Hz), 6,70-6,74 (2H, m), 7,26-7,32 (4H, m), 7,37-7,42 (5H, m), 7,56 (2H, dd,  $J = 7,3, 0,7$  Hz), 7,76 (2H, d,  $J = 7,6$  Hz), 7,96-7,97 (1H, m).

## Ejemplo de referencia 219

4-(4-{(E)-3-[(5-Bromopiridin-2-il)oxi]prop-1-en-1-il}bencil)-piperazin-1-carboxilato 9H-fluoren-9-ilmetilo

- 55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,38 (4H, s), 3,49-3,50 (6H, m), 4,24 (1H, t,  $J = 6,7$  Hz), 4,43 (2H, d,  $J = 6,7$  Hz), 4,97 (2H, dd,  $J = 6,2, 1,5$  Hz), 6,44 (1H, dt,  $J = 16,0, 6,2$  Hz), 6,70-6,74 (2H, m), 7,28-7,32 (4H, m), 7,37-7,42 (4H, m), 7,57 (2H, dd,  $J = 7,3, 0,7$  Hz), 7,66 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,6$  Hz), 7,76 (2H, d,  $J = 7,3$  Hz), 8,21 (1H, dd,  $J = 2,6, 0,7$  Hz).

## Ejemplo de referencia 220

- 60 4-{4-[(E)-3-Hidroxi]prop-1-en-1-il}bencilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 1,63 (1H, sa), 2,38 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 3,42 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 3,49 (2H, s), 4,32 (2H, d,  $J = 5,6$  Hz), 6,36 (1H, dt,  $J = 15,9, 5,6$  Hz), 6,61 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,25-7,27 (2H, m), 7,34 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz).

## 65 Ejemplo de referencia 221

4-[4-(3-Fenoxipropil)bencil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,06-2,13 (2H, m), 2,37 (4H, t, J = 5,0 Hz), 2,80 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,42 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,47 (2H, s), 3,97 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,88-6,95 (3H, m), 7,16 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,25-7,30 (2H, m).

5 Ejemplo de referencia 222  
4-{4-{3-[(6-Cloropiridin-3-il)oxi]propil}bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,08-2,15 (2H, m), 2,37 (4H, t, J = 5,0 Hz), 2,79 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,42 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,48 (2H, s), 3,98 (2H, t, J = 6,2 Hz), 7,14-7,18 (3H, m), 7,21-7,25 (3H, m), 8,04 (1H, dd, J = 3,1, 0,6 Hz),

10 Ejemplo de referencia 223  
4-{4-[2-(4-Clorofenoxi)etil]-3-fluorobencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,37-2,38 (4H, m), 3,10 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,42-3,43 (4H, m), 3,47 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 7,0 Hz), 6,81 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,03-7,05 (2H, m), 7,20-7,23 (3H, m).

Ejemplo de referencia 224  
4-{4-[3-(4-Metilfenoxi)propil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,06-2,11 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,37 (4H, t, J = 5,0 Hz), 2,79 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,42 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,47 (2H, s), 3,93 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,79 (2H, dt, J = 9,2, 2,6 Hz), 7,05-7,08 (2H, m), 7,16 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,2 Hz).

25 Ejemplo de referencia 225

A una solución en THF (10 ml) de 2-(2-fluoro-4-{2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil}fenil)-1,3-dioxolano (0,552 g) se le añadió HCl 6 M (0,775 ml) a 0 °C, después, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se evaporó para proporcionar un aceite de color amarillo pálido. A una solución en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 ml) de ese aceite de color amarillo pálido 1-piperazincarboxilato de *terc*-butilo (0,375 g) se le añadió  $\text{NaB}(\text{OAc})_3$  (0,657 g) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadió  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/ $\text{AcOEt}$  = 9/1 a 4/1) para proporcionar 4-(2-fluoro-4-{2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un aceite incoloro (0,511 g).

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,41-2,42 (4H, m), 3,09 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,42-3,43 (4H, m), 3,57 (2H, s), 4,20 (2H, t, J = 6,7 Hz), 6,93-7,04 (4H, m), 7,29-7,31 (1H, m), 7,53 (2H, d, J = 8,5 Hz).

40 Ejemplo de referencia 226

A una solución de 4-[4-(2-[(4-metoxifenil][(2-nitrofenil)sulfonil]-amino)etil]bencil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en DMF (35 ml) se le añadió ácido mercaptoacético (1,35 ml) y LiOH (1,63 g) a temperatura ambiente, después la mezcla resultante se agitó durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió ácido mercaptoacético (1,35 ml) y LiOH (1,63 g), y se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$ , y se extrajo con  $\text{AcOEt}$ . La fase orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/ $\text{AcOEt}$  = 1/1 a 1/2) para proporcionar 4-(4-{2-[(4-metoxifenil)amino]etil}bencil}piperazin-1-carboxilato *terc*-butilo en forma de un material amorfo de color amarillo pálido (5,96 g).

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,38 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,85-2,93 (2H, m), 3,45 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,42 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,48 (2H, s), 3,75 (3H, s), 6,55-6,61 (2H, m), 6,75-6,81 (2H, m), 7,16 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,23-7,30 (2H, m).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 226 usando materiales de partida adecuados.

55 Ejemplo de referencia 227  
4-[4-(2-[[4-(Propan-2-il)fenil]amino]etil]bencil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,20 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,45 (9H, s), 2,38 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,80 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 2,90 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,37 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,42 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,48 (2H, s), 3,57 (1H, sa), 6,52-6,59 (2H, m), 7,01-7,08 (2H, m), 7,14-7,21 (2H, m), 7,22-7,28 (2H, m).

Ejemplo de referencia 228  
4-(4-{2-[(4-Fluorofenil)amino]etil}bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

65 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,38 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,88 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,34 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,42 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,48 (2H, s), 6,49-6,57 (2H, m), 6,82-6,92 (2H, m), 7,13-7,20 (2H, m), 7,22-7,27 (2H, m).

## Ejemplo de referencia 229

4-[[4-(2-[[4-(Propan-2-il)fenil]amino}etil]fenil]amino]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,20 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,25-1,39 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,98-2,08 (2H, m), 2,75-2,84 (3H, m), 2,92 (2H, t, J = 11,5 Hz), 3,31 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,35-3,60 (3H, m), 3,95-4,10 (2H, m), 6,52-6,60 (4H, m), 7,00-7,09 (4H, m).

## Ejemplo de referencia 230

10 A una solución de 3-[4-(dietoximetil)fenil]propan-1-ol (2,27 g), 5-hidroxi-2-metilpiridina (1,25 g), y trifetilfosfina (3,00 g) en THF (19 ml) se le añadió una solución 2,2 M de DEAD en tolueno (5,20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, a la mezcla de reacción se le añadió  $\text{H}_2\text{O}$ , y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 17/3 a 13/7) para proporcionar un aceite incoloro (3,86 g).  
 15 A una solución de ese aceite incoloro (3,86 g) en THF (50 ml) se le añadió HCl acuoso 6 M (1,59 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, a la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa 5 M de NaOH, y el disolvente se retiró a presión reducida. Al residuo se le añadió  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 3/1 a 13/7) para proporcionar un aceite incoloro (2,93 g).  
 20 A una solución de ese aceite incoloro (2,93 g) en  $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$  (95 ml) se le añadieron piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,95 g) y  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (4,45 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 37 horas, a la mezcla de reacción se le añadió  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 3/1 a 1/1) para proporcionar  
 25 4-(4-{3-[(6-metilpiridin-3-il)oxil]propil}bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo en forma de un sólido incoloro (1,37 g).  
 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,06-2,13 (2H, m), 2,37 (4H, t, J = 5,0 Hz), 2,49 (3H, s), 2,79 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,42 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,47 (2H, s), 3,97 (2H, t, J = 6,3 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,4, 2,9 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,18 (1H, dd, J = 2,9, 0,7 Hz).

## Ejemplo de referencia 231

A una solución en EtOH (25 ml) de 4-[4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-bencil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,36 g) se le añadió HCl 6 M (9,49 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a 40 °C durante 3 horas, el disolvente se eliminó a presión reducida. El precipitado resultante se recogió por filtración, y se disolvió en agua. La solución se alcalinizó con NaOH 5 M, y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-[4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil]piperazina en forma de un aceite incoloro (1,47 g).  
 35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,67 (1H, sa), 2,41 (4H, m), 2,88 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,06 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,47 (2H, s), 4,12 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,78-6,86 (2H, m), 6,90-7,00 (2H, m), 7,21 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,27 (2H, d, J = 7,9 Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 231 usando materiales de partida adecuados.

## Ejemplo de referencia 232

1-[4-[2-(4-Metoxifenil)etoxi]bencil]piperazina

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,38 (4H, sa), 2,52 (1H, sa), 2,87 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,00-3,05 (2H, m), 3,41 (2H, s), 3,79 (3H, s), 4,12 (2H, t, J = 7, 3 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18-7,21 (4H, m).

## Ejemplo de referencia 233

1-(4-[[4-(Propan-2-il)fenoxi]metil]bencil)piperazina

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,68 (1H, sa), 2,41 (4H, m), 2,81-2,90 (5H, m), 3,49 (2H, s), 5,01 (2H, s), 6,88-6,93 (2H, m), 7,13-7,17 (2H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,2 Hz).

## Ejemplo de referencia 234

1-(4-[[4-(1H-Pirrol-1-il)fenoxi]metil]bencil)piperazina

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,41 (4H, sa), 2,87-2,90 (4H, m), 3,50 (2H, s), 5,06 (2H, s), 6,31-6,32 (2H, m), 6,99-7,03 (4H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,6 Hz).

## Ejemplo de referencia 235

1-[4-[(4-Fluorofenoxi)metil]bencil]piperazina

65 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2,26-2,28 (5H, m), 2,67 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,41 (2H, s), 5,04 (2H, s), 6,98-7,05 (2H, m),

7,07-7,15 (2H, m), 7,29 (2H, d,  $J = 7,9$  Hz), 7,38 (2H, d,  $J = 7,9$  Hz).

Ejemplo de referencia 236

1-(4-((4-Fluorobencil)oxi)metil)bencil)piperazina

5 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,26-2,36 (5H, m), 2,67 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,40 (2H, s), 4,49 (2H, s), 4,49 (2H, s), 7,14-7,21 (2H, m), 7,24-7,31 (4H, m), 7,36-7,42 (2H, m).

Ejemplo de referencia 237

10 1-[4-((4-(Propan-2-il)bencil)oxi)metil)bencil]piperazina

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,24 (6H, d,  $J = 6,9$  Hz), 1,71-1,78 (1H, m), 2,41 (4H, sa), 2,86-2,96 (5H, m), 3,48 (2H, s), 4,53 (2H, s), 4,53 (2H, s), 7,20-7,31 (8H, m).

Ejemplo de referencia 238

15 1-{4-[2-(4-Metoxifenoxi)etil]bencil}piperazina

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,74 (1H, sa), 2,41 (4H, m), 2,89 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,05 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 3,47 (2H, s), 3,76 (3H, s), 4,11 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 6,79-6,85 (4H, m), 7,20-7,28 (4H, m).

20 Ejemplo de referencia 239

1-(4-{2-[4-(Propan-2-il)fenoxi]etil }bencil)piperazina

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21 (6H, d,  $J = 6,9$  Hz), 1,68 (1H, sa), 2,41 (4H, m), 2,79-2,90 (5H, m), 3,06 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 3,46 (2H, s), 4,14 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 6,80-6,85 (2H, m), 7,10-7,14 (2H, m), 7,20-7,27 (4H, m).

Ejemplo de referencia 240

1-{4-[2-(4-Metilfenoxi)etil]bencil}piperazina

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,67 (1H, sa), 2,28 (3H, s), 2,41 (4H, sa), 2,88 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,06 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 3,47 (2H, s), 4,13 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 6,79 (2H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,06 (2H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,20-7,28 (4H, m).

Ejemplo de referencia 241

35 1-{4-[2-(4-Clorofenoxi)etil]bencil}piperazina

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,42 (4H, sa), 2,52 (1H, sa), 2,90 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 3,03-3,08 (2H, m), 3,47 (2H, s), 4,09-4,14 (2H, m), 6,85 (2H, d,  $J = 9,2$  Hz), 7,17-7,22 (4H, m), 7,26 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz).

Ejemplo de referencia 242

40 1-{4-[2-(4-Bromofenoxi)etil]bencil}piperazina

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,44-2,45 (4H, m), 2,91 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 3,03-3,09 (2H, m), 3,47 (2H, s), 4,09-4,14 (2H, m), 6,74-6,78 (2H, m), 7,21 (2H, d,  $J = 7,9$  Hz), 7,26 (2H, d,  $J = 7,9$  Hz), 7,33-7,36 (2H, m).

Ejemplo de referencia 243

45 1-[4-(2-((5-(Trifluorometil)piridin-2-il)oxi)etil)bencil]piperazina

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,41 (4H, sa), 2,89 (4H, t,  $J = 4,8$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,47 (2H, s), 4,57 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 6,80 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,20-7,29 (4H, m), 7,75 (1H, dd,  $J = 9,2, 2,6$  Hz), 8,41-8,43 (1H, m).

Ejemplo de referencia 244

1-{4-[2-(3-Metilfenoxi)etil]bencil}piperazina

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,59 (1H, sa), 2,31 (3H, s), 2,34-2,47 (4H, m), 2,88 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,07 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 3,47 (2H, s), 4,14 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 6,66-6,79 (3H, m), 7,10-7,30 (5H, m).

Ejemplo de referencia 245

1-(4-{2-[3-(Propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazina

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,23 (6H, d,  $J = 6,9$  Hz), 1,61 (1H, sa), 2,30-2,50 (4H, m), 2,77-2,96 (5H, m), 3,08 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 3,47 (2H, s), 4,16 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 6,71 (1H, dd,  $J = 8,2, 2,6$  Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 7,14-7,31 (5H, m).

Ejemplo de referencia 246

65 1-{4-[2-(3-Metoxifenoxi)etil]bencil}piperazina

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,85 (1H, sa), 2,30-2,58 (4H, m), 2,88 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,07 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 3,47 (2H, s),

3,77 (3H, s), 4,14 (2H, t, J = 7,3 Hz), 6,44-6,54 (3H, m), 7,16 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,20-7,30 (4H, m).

Ejemplo de referencia 247

1-{4-[2-(3,4-Dimetilfenoxi)etil]bencil}piperazina

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,18 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,82-2,55 (4H, m), 2,90 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,47 (2H, s), 4,12 (2H, t, J = 7,3 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 8,2, 2,6 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,15-7,30 (4H, m).

10 Ejemplo de referencia 248

1-{4-[2-(4-*terc*-Butilfenoxi)etil]bencil}piperazina

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,29 (9H, s), 1,76 (1H, s), 2,40 (4H, sa), 2,88 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,06 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,46 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,80-6,86 (2H, m), 7,20-7,31 (6H, m).

15 Ejemplo de referencia 249

1-{4-[3-(4-Fluorofenoxi)propil]bencil}piperazina

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (1H, s), 2,03-2,13 (2H, m), 2,41 (4H, sa), 2,78 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,88 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,46 (2H, s), 3,92 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,79-6,86 (2H, m), 6,91-7,00 (2H, m), 7,15 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo de referencia 250

1-(4-{3-[4-(Propan-2-il)fenoxi]propil}bencil)piperazina

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,45 (1H, s), 2,03-2,13 (2H, m), 2,41 (4H, sa), 2,78 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,80-2,90 (1H, m), 2,88 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,46 (2H, s), 3,94 (2H, t, J = 6,3 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,1 Hz).

30 Ejemplo de referencia 251

Diclorhidrato de 1-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazina

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,22 (3H, s), 3,04 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,01-3,80 (8H, m), 4,16 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,33 (2H, s), 6,82 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,40 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,57 (2H, d, J = 7,6 Hz), 9,67 (1H, s), 12,14 (1H, s).

Ejemplo de referencia 252

1-{4-[2-(2-Metilfenoxi)etil]bencil}piperazina

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,47 (4H, s), 2,74 (1H, s), 2,94 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,09 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,48 (2H, s), 4,16 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,77-6,86 (2H, m), 7,09-7,15 (2H, m), 7,25 (4H, s).

Ejemplo de referencia 253

1-{4-[2-(4-Butilfenoxi)etil]bencil}piperazina

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,26-1,40 (2H, m), 1,50-1,61 (2H, m), 2,40 (4H, s), 2,54 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,88 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,46 (2H, s), 4,13 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,78-6,83 (2H, m), 7,04-7,10 (2H, m), 7,20-7,28 (4H, m).

50 Ejemplo de referencia 254

Diclorhidrato de 1-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazina

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3,05 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,12-3,60 (8H, m), 4,19 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,31 (2H, s), 6,90-6,98 (2H, m), 7,06-7,15 (2H, m), 7,41 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,56 (2H, d, J = 7,9 Hz), 9,56 (1H, sa), 12,01 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 255

1-{4-[2-(1,3-Benzodioxol-5-iloxi)etil]bencil}piperazina

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,59 (1H, sa), 2,40 (4H, m), 2,88 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,04 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,46 (2H, s), 4,08 (2H, t, J = 6,9 Hz), 5,90 (2H, s), 6,31 (1H, dd, J = 8,6, 2,6 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,68 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,2 Hz).

Ejemplo de referencia 256

Diclorhidrato de 1-{4-[2-(2-clorofenoxi)etil]bencil}piperazina

65 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3,09 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,34-3,52 (10H, m), 4,22-4,34 (2H, m), 6,93 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,14

(1H, d, J = 7,9 Hz), 7,24-7,31 (1H, m), 7,38-7,46 (3H, m), 7,56 (2H, d, J = 6,9 Hz), 9,61 (2H, s).

Ejemplo de referencia 257

Diclorhidrato de 2-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]etanol

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,75 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,92-3,42 (7H, m), 3,62 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,11-4,45 (4H, m), 7,29 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,52 (2H, d, J = 5,0 Hz), 9,85 (2H, s), 12,20 (1H, s).

Ejemplo de referencia 258

- 10 Diclorhidrato de 1-{4-[2-(2,3-dimetilfenoxi)etil]bencil}piperazina

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,01 (3H, s), 2,18 (3H, s), 3,08 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,21-3,55 (8H, m), 4,15 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,33 (2H, s), 6,73 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,01 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,42 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,57 (2H, d, J = 6,8 Hz), 9,65 (2H, s), 12,07 (1H, s).

- 15 Ejemplo de referencia 259  
Diclorhidrato de 1-{4-[2-(3,5-dimetilfenoxi)etil]bencil}piperazina
- 20 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,21 (6H, s), 3,04 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,22-3,59 (8H, m), 4,15 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,35 (2H, s), 6,53-6,57 (3H, m), 7,40 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,59 (2H, d, J = 7,8 Hz), 9,80 (2H, s), 12,00-12,31 (1H, m).

Ejemplo de referencia 260

Diclorhidrato de 1-{4-[2-(3-etoxifenoxi)etil]bencil}piperazina

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,29 (3H, t, J = 6,8 Hz), 2,90-3,80 (10H, m), 3,98 (2H, c, J = 6,8 Hz), 4,19 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,35 (2H, sa), 6,44-6,54 (3H, m), 7,15 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,41 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,57 (2H, d, J = 6,6 Hz), 9,65 (1H, sa), 12,11 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 261

- 30 Diclorhidrato de 6-{2-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]etoxi}quinolina

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,20 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,31-3,86 (8H, m), 4,38 (2H, s), 4,43 (2H, t, J = 6,6 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,59 (2H, dd, J = 33,2, 7,8 Hz), 7,73-7,80 (2H, m), 7,97 (1H, dd, J = 8,1, 5,1 Hz), 8,31 (1H, d, J = 9,3 Hz), 8,92 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,08 (1H, d, J = 4,4 Hz), 9,86 (2H, s), 12,27 (1H, s).

- 35 Ejemplo de referencia 262  
1-{4-[2-(4-Nitrofenoxi)etil]bencil}piperazina
- 40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,75 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,12 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,20-3,22 (4H, m), 3,55 (2H, s), 4,26 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,94 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,24 (4H, sa), 8,18 (2H, d, J = 9,5 Hz).

Ejemplo de referencia 263

1-{4-[(1,3-Benzodioxol-5-iloxi)metil]bencil}piperazina

- 45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,68 (1H, sa), 2,41 (4H, sa), 2,88 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,49 (2H, s), 4,96 (2H, s), 5,91 (2H, s), 6,39 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 6,56 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,30-7,39 (4H, m).

Ejemplo de referencia 264

Diclorhidrato de 1-{4-[2-(3,4-ficlorofenoxi)etil]bencil}piperazina

- 50 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,07 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,23-3,56 (8H, m), 4,26 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,36 (2H, s), 6,97 (1H, dd, J = 8,9, 2,6 Hz), 7,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,41 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,51 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,61 (2H, d, J = 7,6 Hz), 9,92 (2H, s), 12,28 (1H, s).

Ejemplo de referencia 265

Diclorhidrato de 1-{4-[2-4-fluoro-3-metilfenoxi)etil]bencil}piperazina

- 60 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, d, J = 2,0 Hz), 3,04 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,11-3,61 (8H, m), 4,16 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,34 (2H, sa), 6,72-6,77 (1H, m), 6,85 (1H, dd, J = 6,2, 3,1 Hz), 7,00-7,04 (1H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,57 (2H, d, J = 6,1 Hz), 9,65 (2H, sa), 12,11 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 266

Diclorhidrato de 1-{4-[2-(3-metilfenoxi)etil]bencil}piperazina

- 65 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,26 (3H, s), 3,06 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,10-3,60 (8H, m), 4,18 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,34 (2H, s), 6,71-6,75 (3H, m), 7,15 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,41 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,57 (2H, d, J = 7,3 Hz), 9,63 (1H, s), 12,10 (1H, s).



Ejemplo de referencia 267

Diclorhidrato de 1-{4-[2-(4-clorofenoxi)etoxi]bencil}piperazina

5 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,95-3,61 (10H, m), 4,26-4,33 (4H, m), 7,00-7,07 (4H, m), 7,33-7,37 (2H, m), 7,54 (2H, sa), 9,53 (2H, sa), 11,87 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 268

Diclorhidrato de 1-[4-(4-clorofenoxi)bencil]piperazina

10 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,26-3,40 (8H, m), 4,35 (2H, s), 7,09 (4H, dd,  $J = 8,4, 5,5$  Hz), 7,47 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,66 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 9,71 (2H, s), 12,12 (1H, s).

Ejemplo de referencia 269

Diclorhidrato de 1-{4-[2-(4-metilfenoxi)etoxi]bencil}piperazina

15 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,23 (3H, s), 2,93-3,60 (10H, m), 4,27-4,33 (4H, m), 6,85-6,88 (2H, m), 7,08-7,14 (4H, m), 7,54-7,56 (2H, m), 9,59 (2H, sa), 11,92 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 270

Diclorhidrato de 1-{4-[2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil]bencil}piperazina

20 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,67-1,70 (4H, m), 2,61-2,66 (4H, m), 3,03 (2H, t,  $J = 6,7$  Hz), 3,29-3,45 (8H, m), 4,14 (2H, t,  $J = 6,7$  Hz), 4,34 (2H, sa), 6,58-6,61 (1H, m), 6,65 (1H, dd,  $J = 8,3, 2,7$  Hz), 6,93 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,40 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,56-7,58 (2H, m), 9,65 (2H, sa), 12,10 (1H, s a).

25

Ejemplo de referencia 271

Diclorhidrato de 1-{4-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)etil]bencil}piperazina

30 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,94-1,99 (2H, m), 2,76-2,80 (4H, m), 3,04 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz), 3,29-3,44 (8H, m), 4,16 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz), 4,34 (2H, sa), 6,67 (1H, dd,  $J = 8,2, 2,3$  Hz), 6,80 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,08 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,40 (2H, d,  $J = 7,3$  Hz), 7,58 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 9,76 (2H, sa), 12,17 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 272

1-(4-{2-[4-(Propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}-1,4-diazepan

35

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,70-1,79 (3H, m), 2,63-2,69 (4H, m), 2,81-2,91 (3H, m), 2,96 (2H, t,  $J = 6,1$  Hz), 3,07 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,63 (2H, s), 4,14 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 6,81-6,85 (2H, m), 7,11-7,13 (2H, m), 7,22 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,28 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz).

Ejemplo de referencia 273

Diclorhidrato de 1-(bifenil-4-ilmetil)piperazina

40

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,20-3,58 (8H, m), 4,40 (2H, s), 7,40 (1H, t,  $J = 7,2$  Hz), 7,49 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 7,68-7,78 (6H, m), 9,78 (2H, s), 12,31 (1H, s).

45

Ejemplo de referencia 274

Diclorhidrato de 1-{4-[4-(propan-2-il)fenoxi]bencil}piperazina

50

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,21 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,85-2,96 (1H, m), 3,16-3,48 (8H, m), 4,33 (2H, s), 6,98 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,02 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,29 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,61-7,62 (2H, m), 9,69 (2H, s), 12,07 (1H, s).

Ejemplo de referencia 275

Diclorhidrato de 1-{4-[2-(naftaleno-2-iloxi)etil]bencil}piperazina

55

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,13-3,71 (10H, m), 4,32-4,35 (4H, m), 7,15 (1H, dd,  $J = 8,9, 2,6$  Hz), 7,32-7,36 (2H, m), 7,43-7,47 (3H, m), 7,61 (2H, d,  $J = 7,1$  Hz), 7,79-7,83 (3H, m), 9,73 (2H, sa), 12,18 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 276

Diclorhidrato de 1-(4-{2-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]etil]bencil}piperazina

60

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,08 (2H, t,  $J = 6,7$  Hz), 3,17-3,47 (8H, m), 4,31 (2H, t,  $J = 6,7$  Hz), 4,36 (2H, sa), 7,40-7,42 (3H, m), 7,54 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,59-7,61 (2H, m), 8,12 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz), 9,85 (2H, sa), 12,26 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 277

Diclorhidrato de 1-(4-fluorofenil)-2-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenoxi]etanona

65

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,90-3,70 (8H, m), 4,29 (2H, s), 5,62 (2H, s), 7,05 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,43 (2H, t,  $J = 8,8$  Hz), 7,53 (2H, d,  $J = 7,6$  Hz), 8,10-8,14 (2H, m), 9,52 (1H, s), 11,82 (1H, s).

Ejemplo de referencia 278

5 1-(4-{2-[4-(Piperazin-1-ilmetil)fenil]etoxi}fenil)etanona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,46 (4H, sa), 2,54 (3H, s), 2,93 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,99 (1H, sa), 3,10 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,48 (2H, s), 4,22 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 6,90-6,93 (2H, m), 7,22-7,28 (4H, m), 7,90-7,93 (2H, m).

10 Ejemplo de referencia 279

Diclorhidrato de 1-(4-{2-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]etil}bencil)piperazina

15 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,06 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 3,17-3,56 (8H, m), 4,35 (2H, s), 4,46 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 6,85 (1H, dd,  $J = 8,8, 0,5$  Hz), 7,38 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,59 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,79 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,7$  Hz), 8,20 (1H, t,  $J = 1,5$  Hz), 9,87 (2H, sa), 12,26 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 280

Diclorhidrato de 1-{4-[2-(piridin-2-iloxi)etil]bencil}piperazina

20 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,08 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 3,28-3,66 (8H, m), 4,37 (2H, s), 4,50 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 6,86 (1H, dd,  $J = 5,0, 4,3$  Hz), 7,00-7,02 (1H, m), 7,40 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,61 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,74-7,78 (1H, m), 8,15-8,19 (1H, m), 9,96 (2H, sa), 12,28 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 281

25 Diclorhidrato de 1-{4-[2-(4-ciclopropilfenoxi)etil]bencil}piperazina

30 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,53-0,57 (2H, m), 0,82-0,88 (2H, m), 1,80-1,87 (1H, m), 3,04 (2H, t,  $J = 6,7$  Hz), 3,17-3,50 (8H, m), 4,16 (2H, t,  $J = 6,7$  Hz), 4,34 (2H, sa), 6,79-6,83 (2H, m), 6,97-6,99 (2H, m), 7,40 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,55 (2H, sa), 9,55 (2H, sa), 12,03 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 282

Diclorhidrato de 1-{2-fluoro-4-[(4-fluorofenoxi)metil]bencil}piperazina

35 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,25-3,46 (8H, m), 4,31 (2H, s), 5,14 (2H, s), 7,02-7,07 (2H, m), 7,11-7,18 (2H, m), 7,36-7,43 (2H, m), 7,73 (1H, s), 9,56 (2H, s).

Ejemplo de referencia 283

*N*-Metil-*N*-[2-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]etil]-4-(propan-2-il)anilina

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 7,1$  Hz), 1,69 (1H, sa), 2,32-2,57 (4H, m), 2,77-2,93 (10H, m), 3,45-3,55 (4H, m), 6,66-6,72 (2H, m), 7,08-7,14 (2H, m), 7,14-7,19 (2H, m), 7,21-7,28 (2H, m).

Ejemplo de referencia 284

45 Diclorhidrato de 1-{3-fluoro-4-[(4-propilfenoxi)metil]bencil}piperazina

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,87 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,53-1,56 (2H, m), 2,67-3,35 (8H, m), 3,80-3,87 (2H, m), 4,32-4,34 (2H, m), 5,10 (2H, s), 6,93 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,11 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,42-7,60 (3H, m a), 9,51 (2H, s), 12,27 (1H, s).

Ejemplo de referencia 285

50 Diclorhidrato de 1-{3-fluoro-4-[(4-fluorofenoxi)metil]bencil}piperazina

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,13-3,48 (8H, m), 4,28-4,30 (2H, m), 5,13 (2H, s), 7,04-7,07 (2H, m), 7,13-7,16 (2H, m), 7,44-7,46 (1H, m), 7,61-7,64 (2H, m), 9,44-9,47 (2H, m), 12,17-12,20 (1H, m).

55 Ejemplo de referencia 286

1-(3-Fluoro-4-[[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil]bencil)piperazina

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,30 (6H, d,  $J = 6,1$  Hz), 2,40-2,43 (4H, m), 2,89-2,90 (4H, m), 3,47 (2H, s), 4,39-4,45 (1H, m), 5,05 (2H, s), 6,83 (2H, d,  $J = 9,0$  Hz), 6,90 (2H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,10 (2H, d,  $J = 9,5$  Hz), 7,42 (1H, t,  $J = 7,6$  Hz).

Ejemplo de referencia 287

Triclorhidrato de *N*-[2-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]etil]-4-(propan-2-il)anilina

65 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,20 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,91 (1H, septeto,  $J = 6, 8$  Hz), 3,00-4,20 (13H, m), 4,37 (2H, s), 7,36 (4H, t,  $J = 7,8$  Hz), 7,43 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,61 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 9,89 (2H, sa), 12,27 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 288

Triclorhidrato de 4-fluoro-*N*-metil-*N*-{2-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]etil}anilina

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,60-4,60 (18H, m), 7,20-7,70 (8H, m), 9,88 (2H, sa), 12,27 (1H, s a).

5

Ejemplo de referencia 289

Triclorhidrato de 4-fluoro-*N*-{2-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]etil}anilina

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,98 (2H, t,  $J = 8,1$  Hz), 3,10-3,60 (14H, m), 7,17 (4H, sa), 7,36 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,58 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 9,67 (2H, sa), 12,11 (1H, s a).

10

Ejemplo de referencia 290

Diclorhidrato de 1-(4-{2-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]etil}bencil)piperazina

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,08 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz), 3,24-3,43 (8H, m), 4,30-4,33 (4H, m), 7,40-7,43 (3H, m), 7,47-7,51 (1H, m), 7,57-7,59 (2H, m), 8,12 (1H, dd,  $J = 3,2, 0,5$  Hz), 9,72 (2H, sa), 12,18 (1H, s a).

15

Ejemplo de referencia 291

Diclorhidrato de 1-(4-{2-[(5-metilpiridin-2-il)oxi]etil}bencil)piperazina

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,21 (3H, s), 3,06 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 3,25 (2H, sa), 3,41-3,62 (4H, m), 4,36-4,47 (6H, m), 6,78 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,39 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,59-7,61 (3H, m), 7,99 (1H, dd,  $J = 1,6, 0,9$  Hz), 9,83 (2H, sa), 12,23 (1H, s a).

20

Ejemplo de referencia 292

Diclorhidrato de 1-(4-{2-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]etil}bencil)piperazina

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,61 (3H, s), 3,11 (2H, t,  $J = 6,7$  Hz), 3,24-3,74 (8H, m), 4,33 (2H, sa), 4,42 (2H, t,  $J = 6,7$  Hz), 7,42 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,58-7,60 (2H, m), 7,71 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,9$  Hz), 7,97-7,99 (1H, m), 8,46 (1H, d,  $J = 2,7$  Hz), 9,65 (2H, sa), 11,53 (1H, s a).

30

Ejemplo de referencia 293

Diclorhidrato de 1-(4-metilfenil)-2-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenoxi]etanona

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,41 (3H, s), 2,90-3,65 (8H, m), 4,30 (2H, sa), 5,59 (2H, s), 7,03 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,39 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,53 (2H, d,  $J = 7,1$  Hz), 7,92-7,95 (2H, m), 9,58 (1H, sa), 11,92 (1H, s a).

35

Ejemplo de referencia 294

Diclorhidrato de 1-(4-{2-[(5-bromopiridin-2-il)oxi]etil}bencil)piperazina

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,06 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 3,40-3,53 (8H, m), 4,33 (2H, sa), 4,46 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 6,81 (1H, dd,  $J = 8,8, 0,5$  Hz), 7,38 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,54-7,56 (2H, m), 7,89 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,7$  Hz), 8,28 (1H, dd,  $J = 2,7, 0,5$  Hz), 9,59 (2H, sa), 12,06 (1H, s a).

40

Ejemplo de referencia 295

Triclorhidrato de 4-metoxi-*N*-{2-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]etil}anilina

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,00-3,70 (15H, m), 3,77 (3H, s), 4,33 (2H, sa), 7,00-7,10 (2H, m), 7,35 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,40-7,51 (2H, m), 7,57 (2H, d,  $J = 7,6$  Hz), 9,64 (2H, s a).

50

Ejemplo de referencia 296

Diclorhidrato de 1-(4-{2-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]etil}bencil)piperazina

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,39 (3H, s), 3,07 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 3,24-3,27 (2H, m), 3,43-3,46 (6H, m), 4,37 (2H, s), 4,46 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 6,66 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 6,87 (1H, d,  $J = 7,3$  Hz), 7,41 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,60-7,66 (3H, m), 9,85 (2H, s), 12,25 (1H, s).

55

Ejemplo de referencia 297

Diclorhidrato de 1-(4-{2-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]etil}bencil)piperazina

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,05 (2H, t,  $J = 6,7$  Hz), 3,32-3,57 (8H, m), 3,78 (3H, s), 4,22 (2H, t,  $J = 6,7$  Hz), 4,35 (2H, sa), 6,75 (1H, dd,  $J = 9,0, 0,5$  Hz), 7,39-7,41 (3H, m), 7,58-7,60 (2H, m), 7,85 (1H, d,  $J = 2,7$  Hz), 9,76 (2H, sa), 12,20 (1H, s a).

60

Ejemplo de referencia 298

Diclorhidrato de 6-cloro-2-{2-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]etoxi}-1,3-benzoxazol

65

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,03 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,22-3,57 (8H, m), 4,07 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,32 (2H, sa), 7,19 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,51-7,53 (3H, m), 9,75 (2H, sa), 12,14 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 299

5 Diclorhidrato de 2-(4-metilfenoxi)-1-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]etanona

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,23 (3H, s), 2,85-3,70 (10H, m), 4,42 (1H, s), 5,52 (2H, s), 6,84-6,87 (2H, m), 7,08 (2H, dd, J = 8,8, 0,5 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,08 (2H, d, J = 8,3 Hz), 9,51 (1H, sa), 12,32 (1H, s a).

10 Ejemplo de referencia 300

Diclorhidrato de 1-{4-[2-(4-etoxifenoxi)etoxi]bencil}piperazina

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,31 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,18-3,79 (8H, m), 3,96 (2H, c, J = 6,9 Hz), 4,25-4,34 (6H, m), 6,85-6,93 (4H, m), 7,07 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,57-7,59 (2H, m), 9,70 (2H, sa), 12,05 (1H, s a).

15

Ejemplo de referencia 301

Diclorhidrato de 1-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etoxi]bencil}piperazina

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,23-3,50 (8H, m), 3,70 (3H, s), 4,24-4,26 (2H, m), 4,30-4,32 (4H, m), 6,87-6,92 (4H, m), 7,06 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,5 Hz), 9,93 (2H, sa), 12,20 (1H, s a).

20

Ejemplo de referencia 302

Diclorhidrato de 1-{4-[(E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazina

25 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,23 (3H, s), 3,20-3,43 (8H, m), 4,35 (2H, sa), 4,70 (2H, dd, J = 5,6, 1,1 Hz), 6,58 (1H, dt, J = 16,1, 5,6 Hz), 6,77 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,88 (2H, dt, J = 9,1, 2,5 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,55-7,58 (4H, m), 9,60 (2H, sa), 12,10 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 303

30 Diclorhidrato de 2-{2-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]etoxi}-1,3-benzotiazol

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,99 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,22-3,43 (8H, m), 4,18 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,30 (2H, sa), 7,16-7,20 (1H, m), 7,31-7,37 (4H, m), 7,53 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 7,7, 0,9 Hz), 9,70 (2H, sa), 12,10 (1H, s a).

35 Ejemplo de referencia 304

Diclorhidrato de 2-metil-5-{2-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]etoxi}-1,3-benzotiazol

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,77 (3H, s), 3,11 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,29-3,58 (8H, m), 4,30 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,38 (2H, sa), 7,03 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,44-7,46 (3H, m), 7,62-7,67 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,81 (2H, sa), 12,18 (1H, s).

40

Ejemplo de referencia 305

Diclorhidrato de (3S)-N-metil-N-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)pirrolidin-3-amina

45 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,16 (6H, d, J = 7,1 Hz), 2,33-2,46 (2H, m), 2,60 (3H, s), 2,78-2,85 (1H, m), 3,06 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,20 (1H, sa), 3,47-3,66 (3H, m), 3,99-4,02 (1H, m), 4,16-4,19 (3H, m), 4,44-4,51 (1H, m), 6,83-6,86 (2H, m), 7,12-7,14 (2H, m), 7,41 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,56-7,58 (2H, m), 9,66 (1H, sa), 9,77 (1H, sa), 11,76 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 306

50 1-{4-[(E)-3-Fenoxiprop-1-en-1-il]bencil}piperazina

RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 2,40 (4H, sa), 2,87 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,47 (2H, s), 4,69 (2H, dd, J = 5,8, 1,2 Hz), 6,40 (1H, dt, J = 15,9, 5,8 Hz), 6,72 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,93-6,97 (3H, m), 7,26-7,32 (4H, m), 7,35-7,37 (2H, m).

55 Ejemplo de referencia 307

N-[4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]fenil]piperidin-4-amina

60 RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1,24-1,37 (2H, m), 1,63 (1H, sa), 2,01-2,10 (2H, m), 2,66-2,76 (2H, m), 2,96 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,11 (2H, dt, J = 13,2, 3,6 Hz), 3,28-3,60 (2H, m), 4,06 (2H, t, J = 7,3 Hz), 6,51-6,61 (2H, m), 6,78-6,86 (2H, m), 6,90-7,00 (2H, m), 7,02-7,09 (2H, m).

Ejemplo de referencia 308

N-[4-(2-{[4-(Propan-2-il)fenil]amino}etil)fenil]piperidin-4-amina

65 RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1,20 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,27-1,39 (2H, m), 1,77 (1H, sa), 2,03-2,12 (2H, m), 2,67-2,85 (5H, m), 3,13 (2H, dt, J = 12,9, 3,7 Hz), 3,26-3,68 (5H, m), 6,51-6,61 (4H, m), 6,99-7,07 (4H, m).

Ejemplo de referencia 309

Diclorhidrato de *N*-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]fenil}piperidin-4-amina

5 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,78-1,96 (2H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,90 (2H, c, J = 11,5 Hz), 3,00 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,26-3,38 (2H, m), 3,40-4,10 (3H, m), 4,13 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,78-6,84 (2H, m), 7,04-7,10 (2H, m), 7,16-7,44 (4H, m), 8,86-8,99 (1H, m), 9,16-9,29 (1H, m).

Ejemplo de referencia 310

Diclorhidrato de 3-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]propan-1-ol

10 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,69-1,76 (2H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,40-3,57 (10H, m), 4,35 (2H, s), 7,26-7,31 (2H, m), 7,55-7,59 (2H, m), 9,85 (2H, sa), 12,10 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 311

15 4-((E)-3-[4-(Piperazin-1-ilmetil)fenil]prop-2-en-1-il)oxi)benzotrilo

20 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,41 (8H, sa), 4,36 (2H, s), 4,86 (2H, dd, J = 5,7, 1,1 Hz), 6,60 (1H, dt, J = 16,0, 5,7 Hz), 6,82 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,16-7,20 (2H, m), 7,57 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,77-7,81 (2H, m), 9,73 (2H, s a).

Ejemplo de referencia 312

Diclorhidrato de 1-{4-[(E)-3-(4-metoxifenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazina

25 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,40 (8H, sa), 3,70 (3H, s), 4,34 (2H, sa), 4,68 (2H, dd, J = 5,6, 1,1 Hz), 6,58 (1H, dt, J = 16,1, 5,6 Hz), 6,78 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,85-6,89 (2H, m), 6,92-6,96 (2H, m), 7,55-7,61 (4H, m), 9,62 (2H, s a).

Ejemplo de referencia 313

Diclorhidrato de 1-{4-[(E)-3-(4-fluorofenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazina

30 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,38 (8H, sa), 4,32 (2H, s), 4,72 (2H, dd, J = 5,6, 1,0 Hz), 6,58 (1H, dt, J = 16,1, 5,6 Hz), 6,79 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,04-7,99 (2H, m), 7,10-7,16 (2H, m), 7,56-7,59 (4H, m), 9,55 (2H, sa), 12,04 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 314

Diclorhidrato de 1-(4-{(E)-3-[4-(propan-2-il)fenoxi]prop-1-en-1-il}bencil)piperazina

35 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,17 (6H, d, J = 7,1 Hz), 2,78-2,88 (1H, m), 3,38 (8H, sa), 4,32 (2H, s), 4,71 (2H, d, J = 5,2 Hz), 6,59 (1H, dt, J = 16,0, 5,2 Hz), 6,78 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,55-7,61 (4H, m), 9,58 (2H, sa), 12,03 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 315

Diclorhidrato de 1-(4-{(E)-3-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]prop-1-en-1-il}bencil)piperazina

45 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,41 (8H, sa), 4,36 (2H, s), 4,85 (2H, dd, J = 5,7, 1,2 Hz), 6,59 (1H, dt, J = 16,0, 5,7 Hz), 6,82 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,8, 0,5 Hz), 7,54-7,64 (5H, m), 8,19 (1H, d, J = 3,2 Hz), 9,74 (2H, sa), 12,19 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 316

4-{(E)-3-[(6-Metilpiridin-3-il)oxi]prop-1-en-1-il}benzaldehído

50 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,50 (3H, s), 4,76 (2H, dd, J = 5,3, 1,6 Hz), 6,55 (1H, dt, J = 16,3, 5,3 Hz), 6,80 (1H, d, J = 16,3 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,5, 2,9 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,85 (2H, dt, J = 8,3, 1,7 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,9 Hz), 10,00 (1H, s).

Ejemplo de referencia 317

55 Diclorhidrato de 1-(4-{(E)-3-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]prop-1-en-1-il}bencil)piperazina

60 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,59-2,71 (3H, m), 3,46 (8H, sa), 4,37 (2H, s), 4,97 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,60 (1H, dt, J = 16,0, 5,6 Hz), 6,86 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,79 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,11 (1H, dd, J = 9,0, 2,8 Hz), 8,53 (1H, d, J = 2,8 Hz), 9,74 (2H, sa), 12,12 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 318

Diclorhidrato de (E)-3-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]prop-2-en-1-ol

65 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3,43 (8H, sa), 4,14 (2H, dd, J = 4,8, 1,7 Hz), 4,33 (2H, s), 6,47 (1H, dt, J = 16,0, 4,8 Hz), 6,59 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,2 Hz), 9,61 (2H, sa), 11,98 (1H, s a).

## Ejemplo de referencia 319

Diclorhidrato de 1-[4-(3-fenoxipropil)bencil]piperazina

5 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,00-2,07 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,41 (8H, sa), 3,98 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,31 (2H, s), 6,91-6,94 (3H, m), 7,26-7,34 (4H, m), 7,54 (2H, d, J = 8,1 Hz), 9,59 (2H, sa), 11,91 (1H, s a).

## Ejemplo de referencia 320

Diclorhidrato de 2-(4-{2-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]etoxi}fenil)etanol

10 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,64 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,05 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,24-3,55 (9H, m), 4,19-4,30 (5H, m), 6,83 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,10 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,40 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,56-7,59 (2H, m), 9,82 (2H, s), 12,23 (1H, s).

## Ejemplo de referencia 321

Diclorhidrato de 1-(4-{3-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]propil}bencil)piperazina

15 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,01-2,08 (2H, m), 2,77 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,40-3,45 (8H, m), 4,07 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,33 (2H, sa), 7,32 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,8, 0,6 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,8, 3,2 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 3,2, 0,6 Hz), 9,73 (2H, sa), 12,10 (1H, s a).

## Ejemplo de referencia 322

Diclorhidrato de 1-(4-{3-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]propil}bencil)piperazina

20 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,04-2,11 (2H, m), 2,66 (3H, s), 2,79 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,39-3,47 (8H, m), 4,19 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,35 (2H, s), 7,33 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 8,48 (1H, d, J = 2,9 Hz), 9,93 (2H, sa), 12,20 (1H, s a).

## Ejemplo de referencia 323

Diclorhidrato de 1-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]-3-fluorobencil}piperazina

30 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,07-3,43 (10H, m), 4,23-4,31 (4H, m), 6,96 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,31 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,44-7,49 (3H, m), 9,75 (2H, s), 12,33 (1H, s).

## Ejemplo de referencia 324

Diclorhidrato de 1-(2-fluoro-4-[2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil]bencil)piperazina

35 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,12 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,21-3,49 (7H, m), 3,95-3,97 (1H, m), 4,32-4,34 (4H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,29-7,34 (2H, m), 7,64 (3H, d, J = 8,8 Hz), 9,60 (2H, s), 12,18-12,20 (1H, m).

## Ejemplo de referencia 325

Diclorhidrato de 1-{4-[3-(4-metilfenoxi)propil]bencil}piperazina

40 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,97-2,04 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,76 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,40 (8H, sa), 3,93 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,32 (2H, sa), 6,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,32 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,55 (2H, d, J = 7,8 Hz), 9,70 (2H, sa), 12,07 (1H, s a).

45

## Ejemplo de referencia 326

50 A una solución de 4-(4-{[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil}bencil)-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (5,42 g) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (41 ml) se le añadió TFA (10 ml) a temperatura ambiente, después la mezcla de reacción se agitó durante 8 horas. La mezcla de reacción se basificó con NaOH acuoso 5 M, y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(4-{[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil}bencil)piperazina en forma de un sólido incoloro (5,73 g).

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,30 (6H, d, J = 5,9 Hz), 1,73 (1H, sa), 2,35-2,47 (4H, m), 2,88 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,49 (2H, s), 4,42 (1H, septeto, J = 5,9 Hz), 4,98 (2H, s), 6,78-6,93 (4H, m), 7,29-7,43 (4H, m).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 326 usando materiales de partida adecuados.

## Ejemplo de referencia 327

1-{4-[4-Clorofenoxi]metil}bencil}piperazina

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,65 (1H, sa), 2,42 (4H, sa), 2,89 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,49 (2H, s), 5,01 (2H, s), 6,86-6,93 (2H, m), 7,20-7,26 (2H, m), 7,31-7,39 (4H, m).

## Ejemplo de referencia 328

1-{4-[2-(4-Metilfenil)etoxi]bencil}piperazina

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,80 (1H, sa), 2,33 (3H, s), 2,35-2,45 (4H, m), 2,87 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,05 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 3,41 (2H, s), 4,13 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 6,79-6,88 (2H, m), 7,08-7,28 (6H, m).

Ejemplo de referencia 329

5 1-(4-{2-[4-(Propan-2-il)fenil]etoxi}bencil)piperazina

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,24 (6H, d,  $J = 6,9$  Hz), 1,94 (1H, sa), 2,33-2,43 (4H, m), 2,80-2,92 (5H, m), 3,06 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 3,41 (2H, s), 4,14 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 6,79-6,88 (2H, m), 7,15-7,28 (6H, m).

10 Ejemplo de referencia 330

1-{4-[(4-Metoxifenoxi)metil]bencil}piperazina

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,91 (1H, sa), 2,35-2,50 (4H, m), 2,89 (4H, t,  $J = 4,6$  Hz), 3,50 (2H, s), 3,77 (3H, s), 4,99 (2H, s), 6,78-6,93 (4H, m), 7,30-7,43 (4H, m).

15

Ejemplo de referencia 331

1-{4-[(4-Etoxifenoxi)metil]bencil}piperazina

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,39 (3H, t,  $J = 6,9$  Hz), 2,18 (1H, sa), 2,38-2,50 (4H, m), 2,90 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,50 (2H, s), 3,98 (2H, c,  $J = 6,9$  Hz), 4,99 (2H, s), 6,78-6,93 (4H, m), 7,30-7,43 (4H, m).

20

Ejemplo de referencia 332

1-(4-{2-[4-(Propan-2-iloxi)fenoxi]etil}bencil)piperazina

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,29 (6H, d,  $J = 5,9$  Hz), 1,86 (1H, sa), 2,33-2,52 (4H, m), 2,88 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,05 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 3,46 (2H, s), 4,11 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 4,40 (1H, septeto,  $J = 5,9$  Hz), 6,81 (4H, s), 7,18-7,34 (4H, m).

Ejemplo de referencia 333

1-{4-[2-(4-Etoxifenoxi)etil]bencil}piperazina

30

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,38 (3H, t,  $J = 6,9$  Hz), 1,69 (1H, sa), 2,34-2,50 (4H, m), 2,88 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,05 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 3,47 (2H, s), 3,97 (2H, c,  $J = 6,9$  Hz), 4,11 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 6,81 (4H, s), 7,16-7,30 (4H, m).

Ejemplo de referencia 334

35 1-{4-[2-(3-Clorofenoxi)etil]bencil}piperazina

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,61 (1H, sa), 2,34-2,48 (4H, m), 2,88 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,07 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 3,47 (2H, s), 4,14 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 6,72-6,83 (1H, m), 6,85-6,95 (2H, m), 7,10-7,30 (5H, m).

40 Ejemplo de referencia 335

Trifluoroacetato de 4-{2-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]etoxi}benzotrilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2,92-3,14 (6H, m), 3,22-3,45 (4H, m), 4,01 (2H, sa), 4,31 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz), 7,11 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,38 (4H, s), 7,76 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 9,03 (1H, s a).

45

Ejemplo de referencia 336

Trifluoroacetato de 1-(4-{2-[4-(metilsulfonil)fenoxi]etil}bencil)piperazina

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2,93-3,13 (6H, m), 3,15 (3H, s), 3,27 (4H, sa), 4,04 (2H, sa), 4,33 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 7,16 (2H, d,  $J = 8,9$  Hz), 7,39 (4H, s), 7,83 (2H, d,  $J = 8,9$  Hz), 9,09 (2H, s a).

Ejemplo de referencia 337

Trifluoroacetato de 1-{4-[2{4-yodofenoxi}etil]bencil}piperazina

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2,93-3,11 (6H, m), 3,32 (4H, sa), 3,99 (2H, sa), 4,18 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 6,78 (2H, d,  $J = 8,9$  Hz), 7,36 (4H, s), 7,58 (2H, d,  $J = 8,9$  Hz), 8,99 (2H, sa), 11,12 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 338

6-(Piperazin-1-ilmetil)-2-[4-(propan-2-il)fenoxi]quinolina

60

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,29 (6H, d,  $J = 6,9$  Hz), 1,68 (1H, sa), 2,45 (4H, sa), 2,90 (4H, t,  $J = 4,6$  Hz), 2,95 (1H, septeto,  $J = 6,9$  Hz), 3,62 (2H, s), 7,03 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,12-7,19 (2H, m), 7,24-7,30 (2H, m), 7,62 (1H, dd,  $J = 6,9, 1,8$  Hz), 7,67 (1H, s), 7,77 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz), 8,07 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz).

65 Ejemplo de referencia 339

2-(4-Metoxifenoxi)-6-(piperazin-1-ilmetil)quinolina

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,58 (1H, sa), 2,44 (4H, sa), 2,89 (4H, t,  $J = 4,5$  Hz), 3,61 (2H, s), 3,84 (3H, s), 6,91-6,99 (2H, m), 7,02 (1H, d,  $J = 9,2$  Hz), 7,13-7,20 (2H, m), 7,61 (1H, dd,  $J = 8,2$  Hz), 7,64-7,69 (1H, m), 7,74 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz), 8,06 (1H, d,  $J = 9,2$  Hz).

5 Ejemplo de referencia 340  
1-{4-[2-(4-Metilfenoxi)propil]bencil}piperazina

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,27 (3H, d,  $J = 6,1$  Hz), 2,27 (3H, s), 2,40 (4H, sa), 2,78 (1H, dd,  $J = 13,7, 6,6$  Hz), 2,88 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,07 (1H, dd,  $J = 13,7, 5,9$  Hz), 3,45 (2H, s), 4,47-4,54 (1H, m), 6,78 (2H, dt,  $J = 9,4, 2,6$  Hz), 7,05 (2H, dd,  $J = 8,7, 0,6$  Hz), 7,18 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,23 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz).

Ejemplo de referencia 341  
1-{4-[1-(4-Metilfenoxi)propan-2-il]bencil}piperazina

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,39 (3H, d,  $J = 7,1$  Hz), 2,27 (3H, s), 2,41 (4H, sa), 2,88 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,17-3,25 (1H, m), 3,47 (2H, s), 3,91 (1H, dd,  $J = 9,2, 7,8$  Hz), 4,05 (1H, dd,  $J = 9,2, 5,7$  Hz), 6,78 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,05 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,22 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,27 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz).

20 Ejemplo de referencia 342  
1-{4-[(E)-3-Metoxiprop-1-en-1-il]bencil}piperazina

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,42 (4H, sa), 2,89 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,39 (3H, s), 3,47 (2H, s), 4,09 (2H, dd,  $J = 6,1, 1,5$  Hz), 6,26 (1H, dt,  $J = 16,1, 6,1$  Hz), 6,60 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 7,27 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,34 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz).

25 Ejemplo de referencia 343  
1-{3-Metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazina

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,28 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,40 (4H, sa), 2,88 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,07 (2H, t,  $J = 7,4$  Hz), 3,43 (2H, s), 4,10 (2H, t,  $J = 7,4$  Hz), 6,79 (2H, dt,  $J = 9,3, 2,5$  Hz), 7,05-7,12 (4H, m), 7,16 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz).

Ejemplo de referencia 344  
1-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-3-metilbencil}piperazina

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,35 (3H, s), 2,41 (4H, sa), 2,89 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,07 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 3,44 (2H, s), 4,09 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 6,79-6,85 (2H, m), 6,92-7,00 (2H, m), 7,09-7,16 (3H, m).

Ejemplo de referencia 345  
*N,N*-Dimetil-4-{2-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]etoxi}anilina

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,39-2,42 (4H, m), 2,86-2,88 (10H, m), 3,05 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz), 3,46 (2H, s), 4,11 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz), 6,72-6,73 (2H, m), 6,82-6,84 (2H, m), 7,21-7,27 (4H, m).

Ejemplo de referencia 346  
1-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)propil]bencil}piperazina

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,28 (3H, d,  $J = 6,1$  Hz), 2,39 (4H, sa), 2,79 (1H, dd,  $J = 13,7, 6,6$  Hz), 2,88 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,04 (1H, dd,  $J = 13,7, 6,1$  Hz), 3,46 (2H, s), 4,41-4,49 (1H, m), 6,77-6,82 (2H, m), 6,90-6,96 (2H, m), 7,17 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,24 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz).

50 Ejemplo de referencia 347  
1-{2-Metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazina

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,28 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,40 (4H, sa), 2,85 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,03 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz), 3,41 (2H, s), 4,12 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz), 6,80 (2H, dt,  $J = 9,3, 2,5$  Hz), 7,00-7,08 (4H, m), 7,19 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz).

Ejemplo de referencia 348  
2-[2-Fluoro-4-(piperazin-1-ilmetil)fenoxi]-2-metilpropan-1-ol

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,28 (6H, s), 1,89-1,93 (2H, m), 2,39-2,42 (4H, m), 2,89-2,90 (4H, m), 3,43 (2H, s), 3,59 (2H, s), 6,98-7,00 (2H, m), 7,10 (1H, d,  $J = 12,0$  Hz).

Ejemplo de referencia 349

65 A una solución de 4-(4-[(E)-3-[(5-bromopiridin-2-il)oxi]-prop-1-en-1-il]bencil)piperazin-1-carboxilato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0,604 g) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) se le añadió piperidina (0,196 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, a la mezcla de reacción se le añadió piperidina (0,784 ml) y se agitó a temperatura ambiente



durante 4 horas. Después, a la mezcla de reacción se le añadió NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La fase orgánica se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se lavó con Et<sub>2</sub>O para proporcionar

5 1-(4-((E)-3-[(5-bromopiridin-2-il)oxi]prop-1-en-1-il)encil)piperazina en forma de un polvo de color blanco (0,282 g).  
RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,72 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,19 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,54 (2H, s), 4,96 (2H, d, J = 6,1 Hz), 6,42 (1H, dt, J = 15, 9, 6,1 Hz), 6,68-6,72 (2H, m), 7,23-7,26 (2H, m), 7,36 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 8,7, 2,5 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,5 Hz).

10 El siguiente compuesto se produjo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 349 usando materiales de partida adecuados.

Ejemplo de referencia 350

1-(4-((E)-3-[(5-Metilpiridin-2-il)oxi]prop-1-en-1-il)encil)piperazina

15 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,25 (3H, s), 2,74 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,21 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,54 (2H, s), 4,96 (2H, dd, J = 6,0, 1,2 Hz), 6,45 (1H, dt, J = 15,9, 6,0 Hz), 6,69-6,72 (2H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,40 (1H, ddd, J = 8,5, 2,4, 0,5 Hz), 7,96-7,97 (1H, m).

Ejemplo de referencia 351

20 A una solución en EtOH (500 ml) de (E)-3-{3-cloro-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-enoato de butilo (45,4 g) y polvo de estaño (57,3 g) se le añadió lentamente HCl conc. (36,6 ml) a 0 °C, después la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH acuoso 5 M, y la mezcla se retiró por filtración sobre Celite. El filtrado se evaporó y se añadió agua al residuo, y la mezcla se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 2/1) para proporcionar

25 (E)-3-{4-[(5-amino-piridin-2-il)oxi]-3-clorofenil}prop-2-enoato de butilo (39,9 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido.  
RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,38-1,50 (2H, m), 1,64-1,74 (2H, m), 3,58 (2H, sa), 4,21 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,37 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,85 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,08-7,15 (2H, m), 7,39 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,55-7,67 (3H, m).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 351 usando materiales de partida adecuados.

35 Ejemplo de referencia 352  
(E)-3-{4-[(5-Aminopiridin-2-il)oxi]-3-metoxifenil}prop-2-enoato de etilo

40 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,50 (2H, s), 3,83 (3H, s), 4,27 (2H, c, J = 7,2 Hz), 6,36 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,82 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,03-7,14 (4H, m), 7,65 (2H, dd, J = 9,5, 6,6 Hz).

Ejemplo de referencia 353

(E)-3-{4-[(5-Aminopiridin-2-il)oxi]-3-metilfenil}prop-2-enoato de butilo

45 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,37-1,51 (2H, m), 1,64-1,74 (2H, m), 2,24 (3H, s), 3,55 (2H, sa), 4,20 (2H, c, J = 6,6 Hz), 6,35 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,6, 3,0 Hz), 7,31-7,35 (1H, m), 7,41 (1H, sa), 7,63 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 3,0 Hz).

Ejemplo de referencia 354

50 (E)-3-{4-[(5-Aminopiridin-2-il)oxi]-3-cloro-5-metilfenil}prop-2-enoato de butilo

55 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,39-1,48 (2H, m), 1,65-1,72 (2H, m), 2,19 (3H, s), 3,47 (2H, sa), 4,20 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,37 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,82 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,10-7,13 (1H, m), 7,31-7,32 (1H, m), 7,46 (1H, d, J<sub>i</sub> = 1,7 Hz), 7,56-7,60 (2H, m).

Ejemplo de referencia 355

(E)-3-{4-[(5-Aminopiridin-2-il)oxi]-3,5-dimetoxifenil}prop-2-enoato de etilo

60 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,41 (2H, sa), 3,79 (6H, s), 4,27 (2H, c, J = 7,2 Hz), 6,38 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,82 (2H, s), 6,85 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 8,5, 2,9 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,64 (1H, d, J = 15,9 Hz).

Ejemplo de referencia 356

65 (E)-3-{4-[(5-Aminopiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}prop-2-enoato de butilo

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,37-1,50 (2H, m), 1,64-1,74 (2H, m), 2,40 (3H, s), 3,58 (2H, sa), 4,20

(2H, t, J = 6,6 Hz), 6,29 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,86-6,90 (2H, m), 7,10 (1H, dd, J = 8,6, 3,0 Hz), 7,53-7,56 (1H, m), 7,73 (1H, dd, J = 3,0 Hz), 7,92 (1H, d, J = 15,8 Hz).

Ejemplo de referencia 357

5 6-(4-Bromo-2-cloro-6-metilfenoxi)piridin-3-amina

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,16 (3H, s), 3,46 (2H, sa), 6,80 (1H, dd, J = 8,6, 0,5 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,8, 3,2 Hz), 7,25-7,33 (1H, m), 7,43 (1H, dd, J = 2,3, 0,5 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 2,9, 0,5 Hz).

10 Ejemplo de referencia 358

(E)-3-{4-[(5-Aminopiridin-2-il)oxi]-3-fluorofenil}prop-2-enoato de butilo

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,39-1,49 (2H, m), 1,66-1,73 (2H, m), 3,54 (2H, s), 4,21 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,36 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 7,17 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,26-7,35 (2H, m), 7,59-7,64 (2H, m).

Ejemplo de referencia 359

(E)-3-{4-[(5-Aminopiridin-2-il)oxi]-3,5-dimetilfenil}prop-2-enoato de etilo

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,12 (6H, s), 3,44 (2H, sa), 4,26 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,36 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 8,6, 2,9 Hz), 7,26 (2H, s), 7,61-7,65 (2H, m).

Ejemplo de referencia 360

25 A una solución de 6-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]naftaleno-2-carboxilato de etilo (23,3 g) en EtOH (460 ml) se le añadió Pd/C (0,367 g) en una atmósfera de  $\text{H}_2$ . Después, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C, y se agitó durante 7,5 horas. La mezcla de reacción se retiró por filtración sobre Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El sólido residual se secó a presión reducida a 60 °C para proporcionar 6-[(5-aminopiridin-2-il)oxi]naftaleno-2-carboxilato de etilo en forma de un polvo de color pardo pálido (19,6 g).

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,44 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,60 (2H, s), 4,43 (2H, c, J = 7,2 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 8,5, 0,5 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,5, 3,2 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,9, 2,3 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 2,9, 0,5 Hz), 7,93 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 8,5, 1,7 Hz), 8,57 (1H, s).

Ejemplo de referencia 361

35 A una solución de 2-(4-bromo-2-cloro-5-metilfenoxi)-5-nitropiridina (10,0 g) en AcOEt (150 ml) se le añadió Pt al 5 %/C (1,00 g) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas en una atmósfera de hidrógeno, la mezcla de reacción se retiró por filtración usando Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 6-(4-bromo-2-cloro-5-metilfenoxi)piridin-3-amina en forma de un sólido de color rosa (9,13 g).

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,33 (3H, s), 3,51 (2H, sa), 6,80-6,83 (1H, m), 7,01 (1H, s), 7,10 (1H, dd, J = 8,5, 2,9 Hz), 7,60 (1H, s), 7,63-7,64 (1H, m).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 361 usando materiales de partida adecuados.

45 Ejemplo de referencia 362  
6-(4-Bromo-5-cloro-2-metilfenoxi)piridin-3-amina

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,16 (3H, s), 3,53 (2H, sa), 6,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,05 (1H, s), 7,08-7,13 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,66 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo de referencia 363

4-{4-[2-(4-Aminofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,45 (9H, s), 2,38 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,02-3,06 (2H, m), 3,41-3,43 (6H, m), 3,48 (2H, sa), 4,07-4,11 (2H, m), 6,62 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,73 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,8 Hz).

Ejemplo de referencia 364

60 A una solución en THF (400 ml) de (E)-3-{4-[(5-aminopiridin-2-il)oxi]-3-clorofenil}prop-2-enoato de butilo (30,0 g) se le añadió lentamente  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (6,92 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió lentamente nitrito de *n*-pentilo (17,3 ml) a la mezcla de reacción. Después, la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para proporcionar una sal diazonio en forma de un polvo de color amarillo pálido. A ácido acético (400 ml) se le añadió lentamente la sal diazonio anterior a 100 °C, después la mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 3 horas. Después de enfriarse, el disolvente se evaporó y el residuo se neutralizó con NaOH acuoso 5 M, y la mezcla se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua y

NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 2/1) para proporcionar

(E)-3-{3-cloro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-enoato de butilo (14,8 g) en forma de un aceite de color pardo.  
 5 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,38-1,50 (2H, m), 1,64-1,74 (2H, m), 4,21 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,26 (1H, sa), 6,37 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,54-7,62 (2H, m), 7,75 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 364 usando materiales de partida adecuados.

10 Ejemplo de referencia 365

(E)-3-{3-Cloro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-5-metilfenil}prop-2-enoato de butilo

15 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,41-1,46 (2H, m), 1,66-1,72 (2H, m), 2,19 (3H, s), 4,21 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,59 (1H, s), 6,37 (1H, d, J = 16,2 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,24-7,31 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,67 (1H, d, J = 3,0 Hz).

20 Ejemplo de referencia 366

(E)-3-{4-[(5-Hidroxipiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}prop-2-enoato de butilo

25 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,39-1,48 (2H, m), 1,65-1,72 (2H, m), 2,37 (3H, s), 4,21 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,29 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,81-6,87 (3H, m), 7,24-7,27 (1H, m), 7,52-7,54 (1H, m), 7,68 (1H, sa), 7,83 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,90 (1H, d, J = 16,1 Hz).

30 Ejemplo de referencia 367

(E)-3-{4-[(5-Hidroxipiridin-2-il)oxi]-3-metoxifenil}prop-2-enoato de butilo

35 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,79 (3H, s), 4,27 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,36 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,45-6,75 (1H, m), 6,83 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,04-7,13 (3H, m), 7,22 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,61-7,73 (2H, m).

40 Ejemplo de referencia 368

(E)-3-(4-[(5-Hidroxipiridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-enoato de etilo

45 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,34 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,27 (2H, c, J = 7,2 Hz), 6,35 (1H, sa), 6,35 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,06 (2H, dt, J = 9,2, 2,4 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 8,8, 3,1 Hz), 7,51 (2H, dt, J = 9,2, 2,4 Hz), 7,65 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 3,2, 0,5 Hz).

50 Ejemplo de referencia 369

(E)-3-{4-[(5-Hidroxipiridin-2-il)oxi]-3-metilfenil}prop-2-enoato de butilo

55 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,39-1,48 (2H, m), 1,65-1,72 (2H, m), 2,21 (3H, s), 4,21 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,35 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 8,9, 3,0 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,40 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,44 (1H, s), 7,62 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,7 Hz).

60 Ejemplo de referencia 370

(E)-3-{3-Fluoro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-enoato de butilo

65 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,39-1,49 (2H, m), 1,66-1,73 (2H, m), 4,21 (2H, t, J = 6,7 Hz), 5,20 (1H, s), 6,37 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,27-7,35 (3H, m), 7,61 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,75 (1H, d, J = 3,2 Hz).

Ejemplo de referencia 371

6-(4-Bromo-2-cloro-6-metilfenoxi)piridin-3-ol

70 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,15 (3H, s), 6,24 (1H, sa), 6,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,22-7,29 (2H, m), 7,38-7,43 (1H, m), 7,63 (1H, d, J = 3,2 Hz).

Ejemplo de referencia 372

(E)-3-{4-[(5-Hidroxipiridin-2-il)oxi]-3,5-dimetilfenil}prop-2-enoato de etilo

75 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,09 (6H, s), 4,26 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,34 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,19-7,26 (3H, m), 7,57-7,61 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 2,2 Hz).

Ejemplo de referencia 373

6-[(5-Hidroxipiridin-2-il)oxi]naftaleno-2-carboxilato de etilo

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,37 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,38 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,7, 0,6 Hz), 7,33-7,37 (2H, m), 7,51 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 3,2, 0,5 Hz), 7,92-7,98 (2H, m), 8,16 (1H, d, J = 9,3 Hz), 8,61 (1H, d, J = 0,7 Hz), 9,82 (1H, s a).

5 Ejemplo de referencia 374  
6-(4-Bromo-2-cloro-5-metilfenoxi)piridin-3-ol

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,30 (3H, s), 6,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (1H, s), 7,30 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,79 (1H, s), 9,66 (1H, s).

10 Ejemplo de referencia 375  
6-(4-Bromo-5-cloro-2-metilfenoxi)piridin-3-ol

15 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,09 (3H, s), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (1H, s), 7,30 (1H, dd, J = 8,8, 3,2 Hz), 7,66 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,71 (1H, s), 9,67 (1H, s).

Ejemplo de referencia 376  
(*E*)-3-{4-[(5-Hidroxipiridin-2-il)oxil]-3,5-dimetoxifenil}prop-2-enoato de etilo

20 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,27 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,72 (6H, s), 4,20 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,72 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,14 (2H, s), 7,21 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,51 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,64 (1H, d, J = 16,1 Hz), 9,38 (1H, s).

25 Ejemplo de referencia 377

A una solución en 1,4-dioxano (10 ml) de 2-(4-bromo-2-cloro-6-metilfenoxi)-5-nitropiridina (1,00 g) y acrilato de butilo (0,480 ml) se le añadieron *N,N*-diciclohexilmetilamina (0,655 ml), tetrafluoroborato de tri-*terc*-butilfosfina (34 mg) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (40 mg) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 70 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 9/1 a 1/1) para proporcionar (*E*)-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxil]fenil}prop-2-enoato de butilo en forma de un polvo de color amarillo (1,05 g). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,39-1,49 (2H, m), 1,66-1,73 (2H, m), 2,20 (3H, s), 4,22 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,42 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,17 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,36-7,37 (1H, m), 7,50 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 16,1 Hz), 8,54 (1H, dd, J = 9,0, 2,9 Hz), 8,98-8,99 (1H, m).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 377 usando materiales de partida adecuados.

40 Ejemplo de referencia 378  
(*E*)-3-{5-Cloro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxil]-2-metilfenil}prop-2-enoato de butilo

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,39-1,48 (2H, m), 1,66-1,73 (2H, m), 2,37 (3H, s), 4,21 (2H, t, J = 6,6 Hz), 5,38 (1H, sa), 6,32 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,97 (1H, s), 7,26-7,29 (1H, m), 7,62 (1H, s), 7,77 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,84 (1H, d, J = 15,9 Hz).

Ejemplo de referencia 379  
(*E*)-3-{2-Cloro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxil]-5-metilfenil}prop-2-enoato de butilo

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,39-1,49 (2H, m), 1,66-1,73 (2H, m), 2,20 (3H, s), 4,22 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,23-5,30 (1H, m), 6,38 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,01 (1H, s), 7,28 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,51 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,02 (1H, d, J = 15,9 Hz).

55 Ejemplo de referencia 380

A una solución en DMF (50 ml) de 6-(4-bromo-2-cloro-6-metilfenoxi)piridin-3-ol (5,00 g) se le añadieron imidazol (1,41 g) y TBDMSCl (2,87 g) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, a la mezcla de reacción se le añadió  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua, NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 9/1 a 2/1) para dar 2-(4-bromo-2-cloro-6-metilfenoxi)-5-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxil]piridina en forma de un aceite (6,16 g).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,18 (6H, s), 0,97 (9H, s), 2,15 (3H, s), 6,86 (1H, dd, J = 8,8, 0,7 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,30-7,31 (1H, m), 7,43-7,44 (1H, m), 7,65-7,67 (1H, m).

65 Ejemplo de referencia 381

Una solución en THF (15 ml) de bis(pinacolato)diboro (3,03 g), cloruro de cobre (I) (0,032 g), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,188 g) y *terc*-butóxido sódico (0,063 g) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos en una atmósfera de argón. A la mezcla se le añadieron en orden but-2-inoato 2-(trimetilsilil)etilo (2,00 g) y MeOH (0,878 ml). Después de agitar durante 5 horas a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 19/1 a 9/1) para proporcionar (Z)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enoato de 2-(trimetilsilil)etilo en forma de un aceite incoloro (2,86 g).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,05 (9H, s), 0,94-1,06 (2H, m), 1,28 (12H, s), 2,17 (3H, d, J = 2,0 Hz), 4,15-4,26 (2H, m), 6,42 (1H, d, J = 1,6 Hz).

Ejemplo de referencia 382

Una mezcla de (E)-2-metil-3-[(trifluorometil)sulfonil]oxi]but-2-enoato de etilo (2,00 g), bis(pinacolato)diboro (2,02 g), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,15 g), trifenilfosfina (0,11 g) y *terc*-butóxido potásico (1,44 g) en tolueno (40 ml) se agitó a 50 °C durante 2 horas en una atmósfera de argón. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 99/1 a 19/1) para proporcionar (Z)-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enoato de etilo en forma de un aceite incoloro (0,91 g).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,28 (12H, s), 1,30 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,87 (3H, c, J = 1,6 Hz), 2,10 (3H, c, J = 1,6 Hz), 4,22 (2H, c, J = 7,3 Hz).

Ejemplo de referencia 383

A una solución de 6-(4-bromo-2-cloro-6-metilfenoxi)piridin-3-ol (5,00 g) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -THF (70 ml, 5:2) se le añadieron 3,4-dihidro-2H-piran (4,35 ml) y PPTS (200 mg) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 95 horas, el disolvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se le añadió  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 4/1 a 1/1) para dar 2-(4-bromo-2-cloro-6-metilfenoxi)-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)piridina en forma de un aceite de color amarillo (6,30 g).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,51-2,01 (6H, m), 2,16 (3H, s), 3,57-3,62 (1H, m), 3,86-3,94 (1H, m), 5,28 (1H, t, J = 3,2 Hz), 6,88-6,92 (1H, m), 7,30-7,31 (1H, m), 7,43-7,52 (2H, m), 7,87-7,89 (1H, m).

El siguiente compuesto se produjo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 105 usando materiales de partida adecuados.

Ejemplo de referencia 384

3-Cloro-5-metil-4-[[5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)piridin-2-il]oxi]benzaldehído

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,58-1,99 (6H, m), 2,26 (3H, s), 3,58-3,62 (1H, m), 3,86-3,92 (1H, m), 5,28-5,30 (1H, m), 6,96 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 9,0, 2,9 Hz), 7,70-7,71 (1H, m), 7,82 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,9 Hz), 9,92 (1H, s).

Ejemplo de referencia 385

A una solución en THF, (100 ml) de fosfonoacetato de trietilo (44,0 ml) se le añadió lentamente NaH (dispersión al 60 % en aceite, 8,8 g) a 0 °C. Después de agitar durante 1 hora, una solución en THF (200 ml) de 3,5-dimetil-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]benzaldehído (54,5 g) se añadió a la mezcla de reacción. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadieron AcOEt y  $\text{H}_2\text{O}$  a la mezcla de reacción. El precipitado resultante se recogió para dar (E)-3-{3,5-dimetil-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-enoato de etilo en forma de un polvo de color blanco (40,9 g). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,12 (6H, s), 4,27 (2H, t, J = 7,1 Hz), 6,40 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,09 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,31 (2H, s), 7,64 (1H, d, J = 15,9 Hz), 8,51 (1H, dd, J = 9,0, 2,2 Hz), 9,01 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 385 usando materiales de partida adecuados.

Ejemplo de referencia 386

(E)-3-{3,5-Dimetoxi-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-enoato de etilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,81 (6H, s), 4,29 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,42 (1H, d, J = 16,2 Hz), 6,84 (2H, s), 7,13 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,66 (1H, d, J = 16,2 Hz), 8,48 (1H, dd, J = 9,1, 2,8 Hz), 8,99 (1H, d, J = 3,0 Hz).

Ejemplo de referencia 387

(E)-3-(3-Cloro-5-metil-4-[[5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-2-metilprop-2-enoato de etilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,35 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 1,55-1,74 (3H, m), 1,82-1,89 (2H, m), 1,91-2,02 (1H, m), 2,13 (3H, d,  $J = 1,5$  Hz), 2,20 (3H, s), 3,56-4,64 (1H, m), 3,85-3,96 (1H, m), 4,27 (2H, c,  $J = 7,1$  Hz), 5,29 (1H, t,  $J = 3,3$  Hz), 6,91 (1H, dd,  $J = 8,9, 0,5$  Hz), 7,20 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,3 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz), 7,46 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,1$  Hz), 7,55-7,60 (1H, m), 7,91 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz).

5

Ejemplo de referencia 388

A una solución de (E)-3-(3-cloro-5-metil-4-[[5-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-2-metilprop-2-enoato de etilo (2,58 g) en EtOH (40 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico (1,14 g) a temperatura ambiente, después, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$ , y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 10/1 a 2/1) para proporcionar (E)-3-{3-cloro-4-[[5-hidroxi-piridin-2-il]oxi]-5-metilfenil}-2-metilprop-2-enoato de etilo en forma de un material amorfo e incoloro (1,98 g).

10

15

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,35 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 2,13 (3H, d,  $J = 1,5$  Hz), 2,20 (3H, s), 4,27 (2H, c,  $J = 7,1$  Hz), 4,59 (1H, s), 6,90 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,18-7,22 (1H, m), 7,26-7,31 (1H, m), 7,35 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,56-7,59 (1H, m), 7,72 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

Ejemplo de referencia 389

20

A una solución en DMF (40 ml) de (E)-3-{4-[[5-hidroxi-piridin-2-il]oxi]-2-metilfenil}prop-2-enoato de butilo (3,54 g) se le añadió NaH (60 % en aceite) (467 mg) a  $0^\circ\text{C}$ . Después de agitar durante 10 minutos, se añadió 1-(bromometil)-4-metilbenceno (2,10 g), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua, NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 9/1 a 3/1) para proporcionar (E)-3-[2-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoato de butilo en forma de un sólido de color amarillo (4,72 g).

25

30

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,41-1,47 (2H, m), 1,65-1,73 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,41 (3H, s), 4,20 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 5,03 (2H, s), 6,30 (1H, d,  $J = 15,6$  Hz), 6,87-6,93 (3H, m), 7,20 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,30 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,34 (1H, dd,  $J = 9,0, 3,2$  Hz), 7,55-7,57 (1H, m), 7,90-7,94 (2H, m).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 389 usando materiales de partida adecuados.

35

Ejemplo de referencia 390

(E)-3-[3-Cloro-s-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoato de butilo

40

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (3H, t,  $J = 7,4$  Hz), 1,37-1,51 (2H, m), 1,64-1,75 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,36 (3H, s), 4,21 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 4,99 (2H, s), 6,38 (1H, d,  $J = 16,2$  Hz), 6,93 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 7,19 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,26-7,38 (4H, m), 7,47 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,58 (1H, d,  $J = 16,2$  Hz), 7,79 (1H, d,  $J = 3,0$  Hz).

Ejemplo de referencia 391

(E)-3-p-Cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-enoato de butilo

45

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (3H, t,  $J = 7,4$  Hz), 1,38-1,49 (2H, m), 1,64-1,75 (2H, m), 2,20 (3H, s), 4,21 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz), 5,10 (2H, s), 6,38 (1H, d,  $J = 16,2$  Hz), 6,95 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 7,02-7,21 (2H, m), 7,28-7,35 (2H, m), 7,39 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,3$  Hz), 7,43-7,50 (2H, m), 7,58 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 7,82 (1H, d,  $J = 3,0$  Hz).

50

Ejemplo de referencia 392

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-enoato de butilo

55

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,41-1,47 (2H, m), 1,64-1,74 (2H, m), 2,20 (3H, s), 4,21 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz), 5,14 (2H, s), 6,38 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 6,95 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 7,26-7,32 (3H, m), 7,38-7,42 (2H, m), 7,47-7,61 (3H, m), 7,82 (1H, d,  $J = 2,6$  Hz).

Ejemplo de referencia 393

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]prop-2-enoato de butilo

60

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,41-1,47 (2H, m), 1,66-1,71 (2H, m), 2,42 (3H, s), 4,21 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 5,18 (2H, s), 6,31 (1H, d,  $J = 15,6$  Hz), 6,86-6,93 (3H, m), 7,26-7,33 (2H, m), 7,36-7,42 (2H, m), 7,52-7,58 (2H, m), 7,91-7,96 (2H, m).

Ejemplo de referencia 394

65

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metoxifenil]prop-2-enoato de butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,32 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,77 (3H, s), 4,25 (2H, c,  $J = 7,1$  Hz), 5,11 (2H, s), 6,38 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 6,91 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,07-7,14 (3H, m), 7,21-7,28 (2H, m), 7,33-7,37 (2H, m), 7,48-7,51 (1H, m), 7,65 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 7,86 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

5 Ejemplo de referencia 395  
(*E*)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]prop-2-enoato de butilo

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,37-1,50 (2H, m), 1,64-1,75 (2H, m), 4,21 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 5,17 (2H, s), 6,38 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 6,98 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,17 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,25-7,32 (2H, m), 7,37-7,45 (3H, m), 7,48-7,55 (1H, m), 7,56-7,66 (2H, m), 7,88 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

Ejemplo de referencia 396  
(*E*)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]prop-2-enoato de etilo

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,34 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz), 4,26 (2H, c,  $J = 7,2$  Hz), 5,18 (2H, s), 6,36 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,93 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,10 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,28-7,31 (2H, m), 7,37-7,43 (2H, m), 7,52-7,54 (3H, m), 7,67 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,96 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

20 Ejemplo de referencia 397  
2-(4-Bromo-2-cloro-6-metilfenoxi)-5-[(2-clorobencil)oxi]piridina

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,16 (3H, s), 5,14 (2H, s), 6,93 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,26-7,35 (3H, m), 7,36-7,42 (2H, m), 7,44 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 7,49-7,55 (1H, m), 7,81 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

25 Ejemplo de referencia 398  
(*E*)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-2-metilprop-2-enoato de etilo

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,35 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 2,13 (3H, d,  $J = 1,5$  Hz), 2,21 (3H, s), 4,27 (2H, c,  $J = 7,1$  Hz), 5,15 (2H, s), 6,94 (1H, dd,  $J = 9,0, 0,5$  Hz), 7,17-7,22 (1H, m), 7,25-7,33 (2H, m), 7,35 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 7,37-7,44 (2H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 7,55-7,60 (1H, m), 7,83 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo de referencia 399  
(*E*)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]but-2-enoato de 2-(trimetilsilil)etilo

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,07 (9H, s), 1,01-1,09 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,55 (3H, d,  $J = 1,2$  Hz), 4,21-4,29 (2H, m), 6,09-6,14 (1H, m), 6,82-7,45 (8H, m), 7,75-7,84 (1H, m).

40 Ejemplo de referencia 400  
2-(4-Bromo-2-cloro-6-metilfenoxi)-5-[(4-metilbencil)oxi]piridina

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,16 (3H, s), 2,36 (3H, s), 4,99 (2H, s), 6,91 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,19 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,26-7,34 (3H, m), 7,35 (1H, dd,  $J = 9,0, 3,2$  Hz), 7,44 (1H, dd,  $J = 2,4, 0,5$  Hz), 7,78 (1H, dd,  $J = 8,5, 2,9$  Hz).

45 Ejemplo de referencia 401  
(*E*)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-2-metilprop-2-enoato de etilo

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,35 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 2,13 (3H, d,  $J = 1,5$  Hz), 2,20 (3H, s), 2,36 (3H, s), 4,27 (2H, c,  $J = 7,1$  Hz), 4,99 (2H, s), 6,91 (1H, dd,  $J = 9,0, 0,5$  Hz), 7,16-7,22 (3H, m), 7,27-7,32 (2H, m), 7,33-7,37 (2H, m), 7,55-7,61 (1H, m), 7,80 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz).

Ejemplo de referencia 402  
(*E*)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-(trifluorometil)bencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]prop-2-enoato de butilo

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,42-1,46 (2H, m), 1,66-1,73 (2H, m), 2,20 (3H, s), 4,21 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz), 5,09 (2H, s), 6,38 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,96 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,33 (1H, s), 7,38 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,1$  Hz), 7,47 (1H, d,  $J = 1,7$  Hz), 7,52 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,58 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,64 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,78 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo de referencia 403  
(*E*)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-3,5-dimetilfenil]prop-2-enoato de etilo

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,34 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz), 2,13 (6H, s), 4,26 (2H, c,  $J = 7,1$  Hz), 5,13 (2H, s), 6,37 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,83 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,26-7,31 (4H, m), 7,36 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,1$  Hz), 7,38-7,40 (1H, m), 7,51-7,53 (1H, m), 7,63 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,84 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

65 Ejemplo de referencia 404  
(*E*)-3-[3,5-Dimetil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]prop-2-enoato de etilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,34 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz), 2,12 (6H, s), 2,35 (3H, s), 4,26 (2H, c,  $J = 7,0$  Hz), 4,98 (2H, s), 6,36 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 6,81 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,19 (2H, d,  $J = 7,6$  Hz), 7,27-7,34 (5H, m), 7,63 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,82 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz).

5 Ejemplo de referencia 405  
(*E*)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]prop-2-enoato de etilo

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,34 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 2,12 (6H, s), 4,26 (2H, c,  $J = 7,1$  Hz), 4,99 (2H, s), 6,36 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 6,83 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,05-7,09 (2H, m), 7,27 (2H, sa), 7,32 (1H, dd,  $J = 9,0, 3,2$  Hz), 7,36-7,40 (2H, m), 7,63 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 7,81 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

Ejemplo de referencia 406  
(*E*)-3-[4-({5-[(4-Metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]prop-2-enoato de etilo

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,34 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz), 2,12 (6H, s), 3,81 (3H, s), 4,26 (2H, c,  $J = 7,2$  Hz), 4,95 (2H, s), 6,36 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,81 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 6,91 (2H, dt,  $J = 9,3, 2,4$  Hz), 7,27 (2H, sa), 7,31-7,34 (3H, m), 7,63 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,82 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

20 Ejemplo de referencia 407  
(*E*)-3-[4-({5-[(4-Cianobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]prop-2-enoato de etilo

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,34 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 2,12 (6H, s), 4,26 (2H, c,  $J = 7,1$  Hz), 5,09 (2H, s), 6,37 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,85 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,27 (2H, s), 7,34 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,1$  Hz), 7,52 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,63 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,68 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,80 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo de referencia 408  
(*E*)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoato de butilo

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,37-1,50 (2H, m), 1,64-1,74 (2H, m), 4,21 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz), 5,02 (2H, s), 6,38 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,96 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,03-7,12 (2H, m), 7,16 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,32-7,46 (4H, m), 7,56-7,66 (2H, m), 7,85 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

Ejemplo de referencia 409  
(*E*)-3-[5-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]prop-2-enoato de butilo

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (3H, t,  $J = 7,6$  Hz), 1,39-1,48 (2H, m), 1,66-1,73 (2H, m), 2,38 (3H, s), 4,21 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,16 (2H, s), 6,32 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,96 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,00 (1H, s), 7,27-7,32 (2H, m), 7,38-7,43 (2H, m), 7,51-7,54 (1H, m), 7,63 (1H, s), 7,84 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,89 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

40 Ejemplo de referencia 410  
(*E*)-3-[5-Cloro-2-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoato de butilo

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,39-1,49 (2H, m), 1,66-1,73 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,38 (3H, s), 4,21 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz), 5,01 (2H, s), 6,32 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,93 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 6,98 (1H, s), 7,19 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,29 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,36 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,9$  Hz), 7,63 (1H, s), 7,84 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,87 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo de referencia 411  
(*E*)-3-[2-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-enoato de butilo

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (3H, t,  $J = 7,6$  Hz), 1,40-1,49 (2H, m), 1,66-1,73 (2H, m), 2,20 (3H, s), 4,22 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 5,17 (2H, s), 6,39 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,91 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,04 (1H, s), 7,26-7,33 (2H, m), 7,38-7,42 (2H, m), 7,51-7,54 (2H, m), 7,92 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz), 8,02 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz).

Ejemplo de referencia 412  
(*E*)-3-[2-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoato de butilo

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,41-1,49 (2H, m), 1,66-1,73 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,36 (3H, s), 4,21 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz), 5,02 (2H, s), 6,38 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,89 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,02 (1H, s), 7,19 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,30 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,35 (1H, dd,  $J = 9,0, 2,9$  Hz), 7,51 (1H, s), 7,90 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 8,02 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz).

Ejemplo de referencia 413  
(*E*)-3-[3,5-Dimetil-4-({5-[(6-metilpiridin-2-il)metoxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoato de butilo

65 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,34 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 2,12 (6H, s), 2,56 (3H, s), 4,26 (2H, c,  $J = 7,1$  Hz), 5,12 (2H, s), 6,36 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 6,83 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,09 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz), 7,28-7,30 (3H, m), 7,37 (1H, dd,  $J = 8,9, 2,9$  Hz), 7,60-7,64 (2H, m), 7,84 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).



Ejemplo de referencia 414

*(E)*-3-[4-({5-[(2-Cianobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetoxifenil]prop-2-enoato de etilo

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,38 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,83 (6H, s), 4,30 (2H, c,  $J = 7,1$  Hz), 5,25 (2H, s), 6,41 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,85 (2H, s), 7,00 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,42 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,9$  Hz), 7,45-7,49 (1H, m), 7,63-7,69 (3H, m), 7,73 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,85 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo de referencia 415

*(E)*-3-[4-({5-[(4-Cianobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetoxifenil]prop-2-enoato de etilo

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,35 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,79 (6H, s), 4,28 (2H, c,  $J = 7,1$  Hz), 5,09 (2H, s), 6,39 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,83 (2H, s), 6,97 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,33 (1H, dd,  $J = 9,0, 2,9$  Hz), 7,52 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,62-7,69 (3H, m), 7,77 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo de referencia 416

*(E)*-3-(3,5-Dimetil-4-{{5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il}oxi}fenil)prop-2-enoato de etilo

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,34 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz), 2,12 (6H, s), 4,26 (2H, c,  $J = 7,1$  Hz), 5,06 (2H, s), 6,37 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,85 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,27 (2H, d,  $J = 4,9$  Hz), 7,32-7,36 (3H, m), 7,63 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 7,80 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 8,63 (2H, d,  $J = 5,6$  Hz).

Ejemplo de referencia 417

*(E)*-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-cianobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoato de butilo

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,37-1,50 (2H, m), 1,64-1,74 (2H, m), 4,21 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 5,12 (2H, s), 6,38 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,99 (1H, dd,  $J = 9,0, 0,5$  Hz), 7,17 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,38 (1H, dd,  $J = 9,0, 3,2$  Hz), 7,43 (1H, dd,  $J = 8,5, 2,2$  Hz), 7,51-7,56 (2H, m), 7,58-7,65 (2H, m), 7,65-7,72 (2H, m), 7,83 (1H, dd,  $J = 3,2, 0,5$  Hz).

Ejemplo de referencia 418

30 *(E)*-3-(4-{{5-(1,3-Benzotiazol-6-ilmetoxi)piridin-2-il}oxi}-3,5-dimetoxifenil)prop-2-enoato de etilo

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,35 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,79 (6H, s), 4,28 (2H, c,  $J = 7,1$  Hz), 5,19 (2H, s), 6,38 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,82 (2H, s), 6,96 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,36 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,7$  Hz), 7,55 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,64 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 7,82 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 8,03 (1H, s), 8,14 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 9,01 (1H, s).

Ejemplo de referencia 419

*(E)*-3-[5-Cloro-4-({5-[(4-cianobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]prop-2-enoato de butilo

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,41-1,48 (2H, m), 1,67-1,71 (2H, m), 2,39 (3H, s), 4,21 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz), 5,11 (2H, s), 6,32 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,96-6,98 (1H, m), 7,00 (1H, s), 7,37 (1H, dd,  $J = 9,0, 3,2$  Hz), 7,52-7,54 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,66-7,70 (2H, m), 7,82-7,86 (2H, m).

Ejemplo de referencia 420

*(E)*-3-[2-Cloro-4-({5-[(4-cianobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-enoato de butilo

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,40-1,49 (2H, m), 1,66-1,73 (2H, m), 2,19 (3H, s), 4,22 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 5,13 (2H, s), 6,39 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,92 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,04 (1H, s), 7,37 (1H, dd,  $J = 8,8, 3,2$  Hz), 7,52-7,55 (3H, m), 7,68-7,70 (2H, m), 7,88 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz), 8,02 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz).

Ejemplo de referencia 421

*(E)*-3-(3,5-Dimetil-4-{{5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il}oxi}fenil)prop-2-enoato de etilo

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,34 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 2,12 (6H, s), 4,26 (2H, c,  $J = 7,1$  Hz), 5,25 (2H, d,  $J = 0,7$  Hz), 6,37 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,85 (1H, dd,  $J = 8,8, 0,5$  Hz), 7,27 (2H, d,  $J = 0,5$  Hz), 7,34 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,9$  Hz), 7,63 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 7,83 (1H, dd,  $J = 2,0, 0,5$  Hz), 7,87 (1H, d,  $J = 0,7$  Hz), 8,83 (1H, d,  $J = 0,7$  Hz).

Ejemplo de referencia 422

*(E)*-3-(3,5-Dimetil-4-{{5-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il}oxi}fenil)prop-2-enoato de etilo

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,33 (3H, d,  $J = 7,1$  Hz), 2,12 (6H, s), 4,26 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,23 (2H, s), 6,36 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,82-6,85 (1H, m), 7,27 (2H, s), 7,37-7,40 (2H, m), 7,63 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,85-7,86 (1H, m), 8,83-8,85 (1H, m).

Ejemplo de referencia 423

65 *(E)*-3-[3-Cloro-4-{{5-[(4-difluorometoxi)bencil]oxi}piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-enoato de butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,39-1,49 (2H, m), 1,66-1,73 (2H, m), 2,20 (3H, s), 4,21 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz), 5,01 (2H, s), 6,38 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 6,51 (1H, t,  $J = 73,7$  Hz), 6,95 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,14 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,33 (1H, sa), 7,37 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,9$  Hz), 7,41 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,47 (1H, sa), 7,58 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 7,78 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

5

Ejemplo de referencia 424

A una solución de 2-(4-bromo-2-cloro-6-metilfenoxi)-5-[[*terc*-butil(dimetil)-silil]oxi]piridina (1,00 g) en 1,4-dioxano (23,3 ml) se le añadieron  $\text{K}_2\text{CO}_3$  acuoso 2 M (2,33 ml) y  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (81 mg) en una atmósfera de  $\text{N}_2$ , después la mezcla resultante se agitó durante una noche a 50 °C. Después, a la mezcla de reacción se le añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (81 mg) y se agitó a 80 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se diluyó con AcOEt. La mezcla se retiró por filtración sobre Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 10/1 a 4/1) para proporcionar (*E*)-3-[4-(5-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]piridin-2-il)oxi]-3-cloro-5-metilfenil]but-2-enoato de 2-(trimetilsilil)etilo en forma de un aceite incoloro (0,630 g).

10

15

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,07 (9H, s), 0,18 (6H, s), 0,97 (9H, s), 1,00-1,10 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,54 (3H, d,  $J = 1,2$  Hz), 4,22-4,29 (2H, m), 6,08-6,13 (1H, m), 6,87 (1H, dd,  $J = 8,8, 0,7$  Hz), 7,22 (1H, d,  $J = 8,8, 2,9$  Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38-7,44 (1H, m), 7,69 (1H, dd,  $J = 2,9, 0,5$  Hz).

20

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 424 usando materiales de partida adecuados.

Ejemplo de referencia 425

(*E*)-3-[3-Cloro-4-((5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]but-2-enoato de 2-(trimetilsilil)etilo

25

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,07 (9H, s), 1,01-1,09 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,55 (3H, d,  $J = 1,2$  Hz), 4,21-4,29 (2H, m), 5,15 (2H, s), 6,09-6,12 (1H, m), 6,95 (1H, dd,  $J = 8,8, 0,5$  Hz), 7,25-7,32 (3H, m), 7,36-7,43 (3H, m), 7,49-7,55 (1H, m), 7,83 (1H, d,  $J = 2,7$  Hz).

30

Ejemplo de referencia 426

(*E*)-3-[3-Cloro-5-metil-4-((5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]-2-metilbut-2-enoato de etilo

35

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,35 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 1,79-1,84 (3H, m), 2,18 (3H, s), 2,22-2,25 (3H, m), 2,36 (3H, s), 4,26 (2H, c,  $J = 7,1$  Hz), 5,00 (2H, s), 6,88 (1H, dd,  $J = 8,8, 0,5$  Hz), 6,94 (1H, dd,  $J = 2,2, 0,7$  Hz), 7,08 (1H, dd,  $J = 2,0, 0,5$  Hz), 7,19 (2H, d,  $J = 7,6$  Hz), 7,29 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,35 (1H, dd,  $J = 8,8, 3,2$  Hz), 7,82 (1H, dd,  $J = 3,0, 0,5$  Hz).

Ejemplo de referencia 427

(*E*)-3-[3-Cloro-4-((5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-2-metilbut-2-enoato de etilo

40

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,35 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 1,79-1,84 (3H, m), 2,19 (3H, s), 2,20-2,25 (3H, m), 4,26 (2H, c,  $J = 7,1$  Hz), 5,15 (2H, s), 6,91 (1H, dd,  $J = 8,8, 0,5$  Hz), 6,94 (1H, dd,  $J = 2,2, 0,5$  Hz), 7,08 (1H, dd,  $J = 2,2, 0,5$  Hz), 7,25-7,35 (2H, m), 7,35-7,43 (2H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 7,85 (1H, dd,  $J = 2,9, 0,5$  Hz).

Ejemplo de referencia 428

45

A una solución de (*E*)-3-[4-[(5-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]piridin-2-il)oxi]-3-cloro-5-metilfenil]but-2-enoato de 2-(trimetilsilil)etilo (0,630 g) en EtOH (12 ml) se le añadió PPTS (0,296 g) a temperatura ambiente, después la mezcla de reacción se agitó durante 4 días. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C. y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con tampón fosfato de pH 7, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 8/1 a 2/1) para proporcionar (*E*)-3-[3-cloro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]but-2-enoato de 2-(trimetilsilil)etilo en forma de un aceite incoloro (0,490 g).

50

55

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,07 (9H, s), 1,01-1,09 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,54 (3H, d,  $J = 1,5$  Hz), 4,21-4,29 (2H, m), 4,94 (1H, s), 6,09-6,12 (1H, m), 6,89 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,26-7,30 (2H, m), 7,39 (1H, d,  $J = 1,7$  Hz), 7,70 (1H, dd,  $J = 3,0, 0,5$  Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 20 usando materiales de partida adecuados.

60

Ejemplo de referencia 429

(*E*)-3-[3-Cloro-4-((5-[2-(4-clorofenil)etoxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]prop-2-enoato de butilo

65

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,41-1,47 (2H, m), 1,64-1,74 (2H, m), 2,19 (3H, s), 3,04 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz), 4,13 (2H, t,  $J = 6,4$  Hz), 4,21 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz), 6,38 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 6,91 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 7,18-7,21 (2H, m), 7,28-7,31 (4H, m), 7,46 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,58 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 7,71 (1H, d,  $J = 3,0$  Hz).

## Ejemplo de referencia 430

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[2-(4-metilfenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoato de butilo

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,39-1,46 (2H, m), 1,64-1,74 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,33 (3H, s), 3,04 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,13 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,21 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,38 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,12-7,16 (4H, m), 7,28-7,32 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 3,3 Hz).

## Ejemplo de referencia 431

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[2-(3,4-diclorofenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-enoato de butilo

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,37-1,52 (2H, m), 1,64-1,74 (2H, m), 2,19 (3H, s), 3,03 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,13 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,21 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,38 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,27-7,32 (2H, m), 7,36-7,38 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,71 (1H, d, J = 3,0 Hz).

## Ejemplo de referencia 432

20 A una solución en EtOH (50 ml) de (E)-3-[2-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoato de butilo (4,67 g) se le añadió NaOH 5 M (3,25 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 14 horas, se añadieron NaOH 5 M (1,08 ml) y agua (25 ml), y después la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua, y se neutralizó con HCl 6 M a 0 °C. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para proporcionar ácido (E)-3-[2-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoico en forma de un sólido incoloro (4,06 g). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,30 (3H, s), 2,36 (3H, s), 5,09 (2H, s), 6,37 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 6,94 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,04 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,34 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,77 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,95 (1H, d, J = 3,2 Hz), 12,39 (1H, s a).

30 Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 432 usando materiales de partida adecuados.

## Ejemplo de referencia 433

Ácido (E)-3-[3-cloro-4-({5-[2-(4-clorofenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-enoico

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,10 (3H, s), 3,02 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,20 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,57 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,34-7,37 (4H, m), 7,50-7,55 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,73 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,0 Hz), 12,43 (1H, s a).

## Ejemplo de referencia 434

Ácido (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[2-(4-metilfenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoico

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,10 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,97 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,17 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,56 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,10 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,19 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,49-7,57 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,73 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,0 Hz), 12,45 (1H, s a).

## Ejemplo de referencia 435

Ácido (E)-3-[3-cloro-4-({5-[2-(3,4-diclorofenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-enoico

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,10 (3H, s), 3,04 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,22 (2H, t, J = 6,6 Hz), 6,57 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,51-7,58 (3H, m), 7,63-7,64 (2H, m), 7,74-7,75 (2H, m), 12,45 (1H, s a).

## Ejemplo de referencia 436

Ácido (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoico

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,10 (3H, s), 2,30 (3H, s), 5,05 (2H, s), 6,57 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,33 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,52-7,61 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,80 (1H, d, J = 3,0 Hz), 12,45 (1H, s).

## Ejemplo de referencia 437

Ácido (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-enoico

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,21 (4H, s), 5,11 (2H, s), 6,37 (1H, d, J = 16,2 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,04-7,22 (2H, m), 7,29-7,49 (5H, m), 7,64 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,82 (1H, d, J = 3,0 Hz).

## Ejemplo de referencia 438

Ácido (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-enoico

65

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,22 (3H, s), 5,15 (2H, s), 6,36 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 6,98 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 7,26-7,35 (3H, m), 7,37-7,44 (2H, m), 7,49-7,54 (2H, m), 7,64 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 7,83 (1H, d,  $J = 2,6$  Hz).

Ejemplo de referencia 439

5 Ácido (*E*)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metoxifenil]prop-2-enoico

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3,82 (3H, s), 5,16 (2H, s), 6,36 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,96 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,11-7,20 (3H, m), 7,26-7,32 (3H, m), 7,37-7,43 (2H, m), 7,51-7,55 (1H, m), 7,72 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,89 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo de referencia 440

10 Ácido (*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoico

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 5,19 (2H, s), 6,58 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,14 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,25

(1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,37-7,44 (2H, m), 7,48-7,74 (5H, m), 7,93 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz), 7,95 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz).

15 Ejemplo de referencia 441

Ácido (*E*)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]prop-2-enoico

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,37 (3H, s), 5,20 (2H, s), 6,38 (1H, d,  $J = 15,6$  Hz), 6,90 (1H, dd,  $J = 8,3, 2,4$  Hz), 6,96 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 7,07 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,38-7,46 (2H, m), 7,51-7,55 (1H, m), 7,61-7,65 (2H, m), 7,73 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,82 (1H, d,  $J = 15,6$  Hz), 8,01 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 12,40 (1H, s a).

20

Ejemplo de referencia 442

Ácido (*E*)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoico

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5,19 (2H, s), 6,37 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,95 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,12 (2H, dt,  $J = 9,0, 2,3$  Hz), 7,29-7,32 (2H, m), 7,38-7,43 (2H, m), 7,52-7,55 (1H, m), 7,56 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,76 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,97 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

Ejemplo de referencia 443

30 Ácido (*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metilprop-2-enoico

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,05 (3H, d,  $J = 1,5$  Hz), 2,12 (3H, s), 2,30 (3H, s), 5,05 (2H, s), 7,09. (1H, dd,  $J = 9,0, 0,5$  Hz), 7,19 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,33 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,38 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,48 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,52-7,56 (1H, m), 7,58 (1H, dd,  $J = 8,8, 3,2$  Hz), 7,81 (1H, dd,  $J = 3,2, 0,5$  Hz), 12,61 (1H, s a).

35

Ejemplo de referencia 444

Ácido (*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metilbut-2-enoico

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,73 (3H, d,  $J = 1,7$  Hz), 2,11 (3H, s), 2,18-2,23 (3H, m), 5,17 (2H, s), 7,09 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,12-7,15 (1H, m), 7,21 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,35-7,45 (2H, m), 7,48-7,55 (1H, m), 7,59-7,66 (2H, m), 7,88 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz), 12,51 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 445

45 Ácido (*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metilbut-2-enoico

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1,71-1,75 (3H, m), 2,10 (3H, s), 2,17-2,22 (3H, m), 2,30 (3H, s), 5,05 (2H, s), 7,06 (1H, dd,  $J = 9,0, 0,5$  Hz), 7,09-7,14 (1H, m), 7,17-7,23 (3H, m), 7,33 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,58 (1H, dd,  $J = 9,0, 3,2$  Hz), 7,81 (1H, dd,  $J = 2,9, 0,5$  Hz), 12,55 (1H, s a).

50 Ejemplo de referencia 446

Ácido (*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metilprop-2-enoico

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,05 (3H, d,  $J = 1,5$  Hz), 2,13 (3H, s), 5,17 (2H, s), 7,12 (1H, dd,  $J = 9,0, 0,5$  Hz), 7,36-7,46 (3H, m), 7,46-7,57 (3H, m), 7,58-7,67 (2H, m), 7,86 (1H, dd,  $J = 3,2, 0,5$  Hz), 12,62 (1H, s a).

55

Ejemplo de referencia 447

Ácido (*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoico

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,10 (3H, s), 5,23 (2H, s), 6,58 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 7,13 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,55 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,62-7,69 (4H, m), 7,77-7,79 (3H, m), 7,84 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz), 12,49 (1H, s).

Ejemplo de referencia 448

Ácido (*E*)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]prop-2-enoico

65 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,04 (6H, s), 5,16 (2H, s), 6,47 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,02 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,39-7,41 (2H, m), 7,45 (2H, sa), 7,49-7,53 (2H, m), 7,60-7,63 (2H, m), 7,85 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo de referencia 449

Ácido (E)-3-[3,5-dimetil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoico

5 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,03 (6H, s), 2,30 (3H, s), 5,04 (2H, s), 6,47 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,98 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,19 (2H, d,  $J = 7,1$  Hz), 7,32 (2H, d,  $J = 7,1$  Hz), 7,43 (2H, sa), 7,50 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 7,55 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,80 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 450

Ácido (E)-3-[4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]prop-2-enoico

10 RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 2,13 (6H, s), 4,99 (2H, s), 6,35 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 6,86 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,04-7,10 (2H, m), 7,29 (2H, sa), 7,33-7,40 (3H, m), 7,68 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 7,82 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

Ejemplo de referencia 451

Ácido (E)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]prop-2-enoico

15 RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 2,14 (6H, s), 3,82 (3H, s), 4,96 (2H, s), 6,35 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,85 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 6,91 (2H, dt,  $J = 9,2, 2,4$  Hz), 7,29 (2H, sa), 7,31-7,36 (3H, m), 7,68 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,82 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo de referencia 452

Ácido (E)-3-[4-({5-[(4-cianobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]prop-2-enoico

20 RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 2,13 (6H, s), 5,10 (2H, s), 6,35 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 6,89 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,26-7,29 (3H, m), 7,36 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,1$  Hz), 7,53 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,67-7,69 (3H, m), 7,80 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

25

Ejemplo de referencia 453

Ácido (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoico

30 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 5,12 (2H, s), 6,57 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 7,12 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,18-7,28 (3H, m), 7,47-7,66 (4H, m), 7,69 (1H, dd,  $J = 8,5, 2,2$  Hz), 7,90 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 7,95 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 12,49 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 454

Ácido (E)-3-[5-cloro-2-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoico

35 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,30 (3H, s), 2,35 (3H, s), 5,08 (2H, s), 6,51 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,08 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,12 (1H, s), 7,20 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,33 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,59 (1H, dd,  $J = 9,0, 2,2$  Hz), 7,71 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,87 (1H, d,  $J = 2,7$  Hz), 7,90 (1H, s), 12,48 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 455

Ácido (E)-3-[5-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]prop-2-enoico

40 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,35 (3H, s), 5,19 (2H, s), 6,51 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,11 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,14 (1H, s), 7,37-7,43 (2H, m), 7,50-7,54 (1H, m), 7,59-7,66 (2H, m), 7,71 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,91-7,93 (2H, m), 12,49 (1H, s).

Ejemplo de referencia 456

Ácido (E)-3-[2-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-enoico

50 RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 2,13 (3H, s), 5,20 (2H, s), 6,58 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,11 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,16 (1H, s), 7,37-7,43 (2H, m), 7,50-7,54 (1H, m), 7,60-7,66 (2H, m), 7,82 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,92 (1H, s), 7,96-7,97 (1H, m), 12,55 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 457

Ácido (E)-3-[4-({5-hidroxipiridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]prop-2-enoico

55 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,03 (6H, s), 6,45 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,87 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,27 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,9$  Hz), 7,44 (2H, s), 7,52 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,55 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 9,49 (1H, s), 12,32 (1H, s).

Ejemplo de referencia 458

Ácido (E)-3-[4-({5-hidroxipiridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]prop-2-enoico

60 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,36 (3H, s), 6,36 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,85 (1H, dd,  $J = 8,5, 2,0$  Hz), 6,90 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 6,94 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,30 (1H, dd,  $J = 8,7, 3,1$  Hz), 7,71 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,75-7,78 (2H, m), 9,76 (1H, s), 12,37 (1H, s).

Ejemplo de referencia 459

Ácido (E)-3-[4-({5-[(4-cianobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetoxifenil]prop-2-enoico

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,72 (6H, s), 5,21 (2H, s), 6,61 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,93 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,11 (2H, s), 7,52 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,9$  Hz), 7,58 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,64 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,77 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 7,87 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 12,36 (1H, s).

5 Ejemplo de referencia 460

Ácido (E)-3-[4-({5-[(2-cianobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetoxifenil]prop-2-enoico

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,73 (6H, s), 5,24 (2H, s), 6,61 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 6,95 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,11 (2H, s), 7,54-7,61 (3H, m), 7,72-7,78 (2H, m), 7,81 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 7,91 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz), 12,35 (1H, s).

10

Ejemplo de referencia 461

Ácido (E)-3-(3,5-dimetil-4-{{5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il}oxi}fenil)prop-2-enoico

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,03 (6H, s), 5,18 (2H, s), 6,46 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 7,02 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,43-7,45 (4H, m), 7,52 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 7,60 (1H, dd,  $J = 9,0, 2,9$  Hz), 7,83 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 8,58 (2H, d,  $J = 5,9$  Hz), 12,33 (1H, s).

15

Ejemplo de referencia 462

Ácido (E)-3-[3,5-dimetil-4-{{5-[(6-metilpiridin-2-il)metoxi]piridin-2-il}oxi}fenil]prop-2-enoico

20

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,03 (6H, s), 2,59 (3H, s), 5,25 (2H, s), 6,46 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,04 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,44-7,47 (3H, m), 7,52-7,55 (2H, m), 7,63 (1H, dd,  $J = 9,0, 2,9$  Hz), 7,85 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 8,01 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 463

25 Ácido (E)-3-[3-cloro-4-{{5-[(4-cianobencil)oxi]piridin-2-il}oxi}fenil]prop-2-enoico

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 5,25 (2H, s), 6,57 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,13 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,23 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,50-7,73 (4H, m), 7,84-7,95 (5H, m), 12,45 (1H, s a).

30 Ejemplo de referencia 464

Ácido (E)-3-[4-{{5-(1,3-benzotiazol-6-ilmetoxi)piridin-2-il}oxi}-3,5-dimetoxifenil]prop-2-enoico

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,72 (6H, s), 5,26 (2H, s), 6,61 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 6,93 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,11 (2H, s), 7,54 (1H, dd,  $J = 9,0, 2,9$  Hz), 7,59 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,61-7,63 (1H, m), 7,81 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 8,10 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 8,26 (1H, s), 9,41 (1H, s), 12,36 (1H, s).

35

Ejemplo de referencia 465

Ácido (E)-3-[2-cloro-5-metil-4-{{5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi}fenil]prop-2-enoico

40

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,12 (3H, s), 2,30 (3H, s), 5,09 (2H, s), 6,58 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,08 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,14 (1H, s), 7,20 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,33 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,59 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,9$  Hz), 7,82 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,91-7,92 (2H, m), 12,57 (1H, s).

Ejemplo de referencia 466

45 Ácido (E)-3-[2-cloro-4-{{5-[(4-cianobencil)oxi]piridin-2-il}oxi}-5-metilfenil]prop-2-enoico

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,12 (3H, s), 5,26 (2H, s), 6,59 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,11 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,15 (1H, s), 7,62-7,66 (3H, m), 7,82 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,88 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,92 (1H, s), 7,94 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 12,58 (1H, s).

50

Ejemplo de referencia 467

Ácido (E)-3-[5-cloro-4-{{5-[(4-cianobencil)oxi]piridin-2-il}oxi}-2-metilfenil]prop-2-enoico

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,35 (3H, s), 5,25 (2H, s), 6,51 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,10-7,13 (2H, m), 7,61-7,66 (3H, m), 7,71 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,86-7,90 (4H, m), 12,49 (1H, s).

55

Ejemplo de referencia 468

Ácido (E)-3-(3,5-dimetil-4-{{5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il}oxi}fenil)prop-2-enoico

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,03 (6H, s), 5,39 (2H, d,  $J = 0,5$  Hz), 6,46 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 7,01 (1H, dd,  $J = 9,0, 0,5$  Hz), 7,46 (2H, s), 7,52 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,60 (1H, dd,  $J = 9,0, 3,2$  Hz), 7,83 (1H, dd,  $J = 3,2, 0,5$  Hz), 8,00 (1H, d,  $J = 0,7$  Hz), 9,13 (1H, d,  $J = 0,7$  Hz), 12,35 (1H, s a).

60

Ejemplo de referencia 469

65 Ácido (E)-3-(3,5-dimetil-4-{{5-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il}oxi}fenil)prop-2-enoico

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,03 (6H, s), 5,22 (2H, s), 6,46 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,01 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,45 (2H, s), 7,52 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,83 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,84 (1H, d, J = 3,2 Hz), 9,12 (1H, d, J = 2,0 Hz), 12,33 (1H, s).

5 Ejemplo de referencia 470

Ácido (E)-3-[3-cloro-4-[(5-[(4-(difluorometoxi)bencil]oxi)piridin-2-il]oxi]-5-metilfenil]prop-2-enoico

10 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,10 (3H, s), 5,10 (2H, s), 6,57 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,24 (1H, t, J = 74,1 Hz), 7,50-7,57 (3H, m), 7,60 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,65 (1H, sa), 7,75 (1H, sa), 7,81 (1H, d, J = 2,9 Hz), 12,45 (1H, s).

Ejemplo de referencia 471

15 A una solución en DMF (40 ml) de (E)-3-[3-fluoro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]fenil]prop-2-enoato de butilo (3,82 g) y cloruro de 2-clorobencilo (1,6 ml) se le añadió hidruro sódico (60 % p/p en aceite, 0,60 g) a 0 °C, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (90 ml), y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua, NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt= 19/1 a 9/1) para proporcionar éster butílico del ácido (E)-3-[4-[(5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-3-fluorofenil]prop-2-enoico (3,53 g).

20 A una solución en EtOH (40 ml) del éster se le añadió NaOH 5 M (6,9 ml), y se agitó durante 2,5 horas a 50 °C, después se evaporó el EtOH. El residuo se disolvió en agua, y se acidificó con HCl 6 M. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para proporcionar ácido (E)-3-[4-[(5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-3-fluorofenil]prop-2-enoico en forma de un polvo de color blanco (2,78 g).

25 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 5,19 (2H, s), 6,57 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,30 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,37-7,44 (2H, m), 7,51-7,57 (3H, m), 7,60-7,63 (1H, m), 7,65 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,76 (1H, dd, J = 12,0, 2,0 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,9 Hz).

30 Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 471 usando materiales de partida adecuados.

Ejemplo de referencia 472

Ácido (E)-3-[3-cloro-4-[(5-[(3-cloro-2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]prop-2-enoico

35 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,11 (3H, s), 5,20 (2H, s), 6,58 (1H, dd, J = 15,9, 0,7 Hz), 7,13 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,28 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,55 (2H, t, J = 7,9 Hz), 7,60-7,67 (3H, m), 7,77 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,85 (1H, d, J = 2,9 Hz), 12,50 (1H, s).

Ejemplo de referencia 473

Ácido (E)-3-[3-cloro-4-[(5-[(2,3-difluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]prop-2-enoico

40 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,11 (3H, s), 5,21 (2H, s), 6,58 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,13 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,23-7,28 (1H, m), 7,39 (1H, t, J = 6,8 Hz), 7,43-7,49 (1H, m), 7,55 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,64-7,67 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,85 (1H, d, J = 3,2 Hz), 12,48 (1H, s).

45 Ejemplo de referencia 474

Ácido (E)-3-[3-metil-4-[(5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]prop-2-enoico

50 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,12 (3H, s), 2,31 (3H, s), 5,08 (2H, s), 6,46 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,50-7,59 (3H, m), 7,64 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,88 (1H, d, J = 3,2 Hz), 12,36 (1H, s).

Ejemplo de referencia 475

Ácido (E)-3-[4-[(5-[(2,3-diclorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-3-metilfenil]prop-2-enoico

55 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,13 (3H, s), 5,23 (2H, s), 6,47 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,05 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,43 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,51-7,57 (2H, m), 7,60-7,68 (4H, m), 7,94 (1H, d, J = 3,2 Hz), 12,24 (1H, s).

Ejemplo de referencia 476

Ácido (E)-3-[4-[(5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-3-metilfenil]prop-2-enoico

60 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,13 (3H, s), 5,19 (2H, s), 6,47 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,37-7,44 (2H, m), 7,52-7,58 (3H, m), 7,61-7,65 (3H, m), 7,93 (1H, d, J = 2,9 Hz), 12,38 (1H, s).

Ejemplo de referencia 477

65 Ácido 6-[(5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]naftaleno-2-carboxílico

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 5,22 (2H, s), 7,16 (1H, dd,  $J = 8,8, 0,5$  Hz), 7,37-7,45 (3H, m), 7,51-7,56 (1H, m), 7,60 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 7,62-7,66 (1H, m), 7,68 (1H, dd,  $J = 8,8, 3,2$  Hz), 7,93 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,97 (1H, dd,  $J = 8,5, 1,5$  Hz), 8,03 (1H, dd,  $J = 3,2, 0,5$  Hz), 8,15 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 8,61 (1H, d,  $J = 0,7$  Hz), 13,03 (1H, s a).

5 Ejemplo de referencia 478

Ácido (*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-cianobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-enoico

RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 2,21 (3H, s), 5,10 (2H, s), 6,09-6,33 (1H, m), 6,37 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 6,96-7,01 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,38-7,41 (1H, m), 7,48-7,54 (3H, m), 7,64 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 7,68-7,85 (3H, m).

10

Ejemplo de referencia 479

Ácido 6-({5-[(2,3-difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)naftaleno-2-carboxílico

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,36 (1H, sa), 5,26 (2H, s), 7,15 (1H, dd,  $J = 8,8, 0,5$  Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,36 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz), 7,39-7,51 (2H, m), 7,58 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz), 7,68 (1H, dd,  $J = 8,8, 3,2$  Hz), 7,89 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,98 (1H, dd,  $J = 8,5, 1,7$  Hz), 8,02 (1H, dd,  $J = 3,2, 0,5$  Hz), 8,12 (1H, d,  $J = 9,3$  Hz), 8,58 (1H, d,  $J = 0,7$  Hz).

15

Ejemplo de referencia 480

Ácido (*E*)-3-[4-({5-[(2,3-difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]prop-2-enoico

20

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 5,23 (2H, s), 6,57 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,14 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,23-7,32 (2H, m), 7,37-7,41 (1H, m), 7,42-7,49 (1H, m), 7,54 (1H, dd,  $J = 8,2, 1,8$  Hz), 7,58 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 7,66 (1H, dd,  $J = 9,0, 3,2$  Hz), 7,77 (1H, dd,  $J = 12,0, 2,0$  Hz), 7,92 (1H, d,  $J = 2,7$  Hz), 12,47 (1H, s a).

25 Ejemplo de referencia 481

Ácido (*E*)-3-[4-({5-[(2,4-difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]prop-2-enoico

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 5,14 (2H, s), 6,57 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 7,11-7,16 (2H, m), 7,27-7,34 (2H, m), 7,54 (1H, dd,  $J = 8,3, 1,7$  Hz), 7,59 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,62-7,67 (2H, m), 7,77 (1H, dd,  $J = 12,0, 2,0$  Hz), 7,91 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 12,46 (1H, s a).

30

Ejemplo de referencia 482

Ácido (*E*)-3-[4-({5-[(3,4-difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]prop-2-enoico

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 5,12 (2H, s), 6,57 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,13 (1H, dd,  $J = 9,0, 0,5$  Hz), 7,27-7,34 (2H, m), 7,46 (1H, dt,  $J = 14,8, 5,4$  Hz), 7,52-7,64 (4H, m), 7,77 (1H, dd,  $J = 12,0, 2,0$  Hz), 7,89 (1H, dd,  $J = 3,2, 0,5$  Hz), 12,45 (1H, s a).

35

Ejemplo de referencia 483

Ácido (*E*)-3-[4-({5-[(4-cianobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]prop-2-enoico

40

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 5,25 (2H, s), 6,56 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 7,14 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,29 (1H, t,  $J = 8,3$  Hz), 7,50-7,66 (5H, m), 7,77 (1H, dd,  $J = 12,0, 2,0$  Hz), 7,87-7,90 (3H, m), 12,46 (1H, s).

45 Ejemplo de referencia 484

A una solución en THF (50 ml) de (*E*)-3-[4-[(5-aminopiridin-2-il)oxi]-3-cloro-5-metilfenil]prop-2-enoato de butilo (5,00 g) se le añadieron ácido sulfúrico (1,1 ml) y nitrito de *n*-pentilo (2,44 g) a 0 °C. Después de agitar durante 1 hora, el precipitado resultante se recogió por filtración y se secó a presión reducida para proporcionar una sal diazonio en forma de un polvo de color pardo pálido (6,45 g).

50

A ácido acético (100 ml) se le añadió una solución en ácido acético (50 ml) de la sal diazonio (6,45 g) a 100-110 °C. Después de agitar durante 1 hora, el ácido acético se evaporó. Se añadió K $_2$ CO $_3$  (9,58 g) a una solución en EtOH (50 ml) del residuo a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, se evaporó EtOH. Al residuo se le añadieron agua y AcOEt, y la mezcla se acidificó con HCl 1 M. La fase orgánica se lavó con NaHCO $_3$  saturado, NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na $_2$ SO $_4$  anhidro, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 7/3 a 1/1) para proporcionar éster *terc*-butílico del ácido (*E*)-3-[3-cloro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]prop-2-enoico (4,73 g).

55

A una solución en MeOH (10 ml) del éster (4,73 g) se le añadió NaOH 5 M (2 ml), y se agitó durante 1 hora a 50 °C, después se evaporó MeOH. El residuo se disolvió en agua, y se acidificó con HCl 6 M. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para proporcionar ácido (*E*)-3-[3-cloro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]prop-2-enoico en forma de un polvo de color amarillo pálido (3,77 g).

60

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,10 (3H, s), 6,56 (1H, d,  $J = 16,2$  Hz), 6,96 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 7,30 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,0$  Hz), 7,52 (1H, d,  $J = 10,2$  Hz), 7,53 (1H, d,  $J = 15,8$  Hz), 7,63 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz), 7,74 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 9,58 (1H, s), 12,45

65



(1H, s a).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 15 usando materiales de partida adecuados.

5

Ejemplo de referencia 485

Ácido (*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]but-2-enoico

10 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,13 (3H, s), 2,45-2,54 (3H, m), 5,17 (2H, s), 6,14-6,18 (1H, m), 7,12 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,36-7,45 (2H, m), 7,48-7,54 (2H, m), 7,54-7,58 (2H, m), 7,60-7,70 (1H, m), 7,85 (1H, d, J = 2,9 Hz), 12,32 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 486

Ácido (*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]but-2-enoico

15 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,11 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,48 (3H, d, J = 1,5 Hz), 5,05 (2H, s), 6,14-6,18 (1H, m), 7,09 (1H, dd, J = 9,0, 0,5 Hz), 7,19 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,47-7,52 (1H, m), 7,54-7,57 (1H, m), 7,58 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 3,2, 0,5 Hz), 12,31 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 487

20

A una solución en DMF (26 ml) de ácido (*E*)-3-{4-[(5-hidroxi piridin-2-il)oxi]-3,5-dimetilfenil}prop-2-enoico (1,300 g) y clorhidrato de 1-[4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil]-piperazina (2,116 g) se le añadieron HOBt (0,070 g), WSC (1,310 g), y Et<sub>3</sub>N (1,905 ml) a temperatura ambiente, después la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió en agua, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 1/1 a 1/0 y después AcOEt/MeOH = 4/1) para proporcionar

25 (E)-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-{4-[(5-hidroxi piridin-2-il)oxi]-3,5-dimetilfenil}prop-2-en-1-ona en forma de un polvo amorfo de color amarillo pálido (2,57 g).  
 30 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,09 (6H, s), 2,47-2,48 (4H, m), 3,07 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,66 (2H, m), 3,73-3,76 (2H, m), 4,13 (2H, t, J = 7,0 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,75 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,81 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,21-7,26 (10H, m), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,72 (1H, d, J = 2,7 Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 487 usando materiales de partida adecuados.

35

Ejemplo de referencia 488

(*E*)-3-[3-Cloro-4-[(5-hidroxi piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

40 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,17 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,50 (2H, s), 3,63-3,73 (4H, m), 6,39 (1H, s), 6,77 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,14-7,20 (4H, m), 7,24-7,28 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,54 (1H, d, J = 15,2 Hz), 7,67 (1H, d, J = 3,0 Hz).

Ejemplo de referencia 489

(*E*)-3-[3-Cloro-4-[(5-hidroxi piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

45 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,16 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,07 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,13 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,78-6,81 (4H, m), 6,93-6,96 (2H, m), 7,22-7,28 (6H, m), 7,38 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,53 (1H, d, J = 15,5 Hz), 7,66 (1H, d, J = 3,0 Hz).

50

Ejemplo de referencia 490

(*E*)-3-[3-Cloro-4-[(5-hidroxi piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

55 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,21 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,18 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,8 Hz), 2,85 (1H, septeto, J = 6,9 Hz), 3,08 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,15 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,10 (1H, s), 6,75-6,88 (4H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,26-7,28 (6H, m), 7,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,55 (1H, d, J = 15,2 Hz), 7,68 (1H, d, J = 3,0 Hz).

Ejemplo de referencia 491

(*E*)-3-[3-Cloro-4-[(5-hidroxi piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

60 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,18 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,65-3,75 (4H, m), 4,15 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,97 (1H, s), 6,75-6,81 (3H, m), 6,87 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,24-7,29 (6H, m), 7,42 (1H, s), 7,55 (1H, d, J = 15,2 Hz), 7,68 (1H, d, J = 3,0 Hz).

65

## Ejemplo de referencia 492

(E)-3-[3-Cloro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,17 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,07 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,76 (4H, m), 3,70 (3H, s), 4,12 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,76-6,84 (5H, m), 7,24-7,27 (8H, m), 7,40 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,54 (1H, d, J = 15,2 Hz), 7,67 (1H, d, J = 3,0 Hz).

## Ejemplo de referencia 493

- 10 (E)-3-[3-Cloro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,09 (3H, s), 2,35 (2H, s), 2,41 (2H, s), 3,01 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,49 (2H, s), 3,56 (2H, s), 3,72 (2H, s), 4,18 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,94-6,98 (3H, m), 7,24-7,32 (8H, m), 7,43 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 2,9, 0,5 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,57 (1H, s).

## Ejemplo de referencia 494

4-[(E)-3-[3-Cloro-4-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]prop-2-enoil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,48 (9H, s), 2,20 (3H, s), 3,49-3,70 (8H, m), 5,14 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,94-6,96 (1H, m), 7,25-7,32 (3H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,51-7,53 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,81-7,82 (1H, m).

## Ejemplo de referencia 495

- 25 4-[(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]prop-2-enoil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,49 (9H, s), 2,20 (3H, s), 2,36 (3H, s), 3,49-3,72 (8H, m), 4,99 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,91-6,93 (1H, m), 7,19 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,28-7,30 (3H, m), 7,36 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,47 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,60 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,79-7,80 (1H, m).

## Ejemplo de referencia 496

(E)-1-(4-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-{4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil]prop-2-en-1-ona

- 35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,31 (3H, s), 2,48-2,50 (4H, m), 3,07 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,66 (2H, m), 3,75-3,77 (2H, m), 4,12-4,14 (2H, m), 6,69 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,79-6,87 (5H, m), 6,94-6,96 (2H, m), 7,25-7,26 (5H, m), 7,48 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,85-7,89 (3H, m).

## Ejemplo de referencia 497

- 40 (3R)-4-[(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]prop-2-enoil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,25-1,27 (3H, m), 1,48 (9H, s), 2,19 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,90-4,88 (7H, m), 4,98 (2H, s), 6,77 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,27-7,29 (3H, m), 7,35 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo de referencia 498

(3S)-4-[(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]prop-2-enoil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,25-1,27 (3H, m), 1,48 (9H, s), 2,19 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,89-4,87 (7H, m), 4,98 (2H, s), 6,77 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,91-6,93 (1H, m), 7,18 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,28-7,30 (3H, m), 7,36 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,59 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,78-7,79 (1H, m).

## Ejemplo de referencia 499

(2S)-4-[(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]prop-2-enoil]-2-metil-piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,16 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,48 (9H, s), 2,20 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,78 (3H, m), 3,79-3,97 (2H, m), 4,35-4,62 (2H, m), 4,98 (2H, s), 6,72-6,83 (1H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,28-7,30 (3H, m), 7,36 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,46 (1H, sa), 7,62 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo de referencia 500

- 65 5-[(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]prop-2-enoil]-1,2,5-oxadiazepano-2-carboxilato de *terc*-butilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,49 (9H, s), 2,20 (3H, s), 2,36 (3H, s), 3,77-3,90 (6H, m), 4,06-4,10 (2H, m), 4,99 (2H, s), 6,72-6,80 (1H, m), 6,92 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,19 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,28-7,30 (3H, m), 7,36 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,9$  Hz), 7,46-7,47 (1H, m), 7,61-7,66 (1H, m), 7,80 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

5 Ejemplo de referencia 501

4-[(E)-3-[4-[(5-(4-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-3,5-dimetilfenil]prop-2-enoil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,49 (9H, s), 2,13 (6H, s), 3,49 (4H, sa), 3,65-3,69 (4H, m), 4,99 (2H, s), 6,78 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,82 (1H, dd,  $J = 9,0, 0,5$  Hz), 7,04-7,10 (2H, m), 7,26 (2H, sa), 7,32 (1H, dd,  $J = 9,0, 3,2$  Hz), 7,35-7,40 (2H, m), 7,64 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,81 (1H, dd,  $J = 3,2, 0,5$  Hz).

Ejemplo de referencia 502

4-[(E)-3-[4-[(5-Hidroxipiridin-2-il)oxi]-3,5-dimetilfenil]prop-2-enoil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,49 (9H, s), 2,12 (6H, s), 3,49 (4H, sa), 3,65-3,70 (4H, m), 6,74-6,79 (2H, m), 7,23-7,25 (3H, m), 7,62 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,73 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

Ejemplo de referencia 503

20 5-[(E)-3-[4-[(5-(4-Cianobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-3,5-dimetilfenil]prop-2-enoil]-1,2,5-oxadiazepano-2-carboxilato de *terc*-butilo

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,49 (9H, s), 2,12 (6H, s), 3,78-3,90 (6H, m), 4,06-4,11 (2H, m), 5,09 (2H, s), 6,75 (1H, t,  $J = 14,9$  Hz), 6,85 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,25-7,27 (2H, m), 7,34 (1H, dd,  $J = 9,0, 3,1$  Hz), 7,52 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,65-7,69 (3H, m), 7,79-7,80 (1H, m).

Ejemplo de referencia 504

30 A una solución de (E)-3-[4-(clorometil)-3-metilfenil]prop-2-en-1-il 4-metilfenil éter (0,180 g) y (E)-3-[4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-3,5-dimetilfenil]-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (0,222 g) en DMF (2 ml) se le añadió  $\text{KHCO}_3$  (0,063 g) a temperatura ambiente en una atmósfera de Ar. La mezcla se calentó a 100 °C durante 3 horas, y después se enfrió a temperatura ambiente, y se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt) para proporcionar

35 (2E)-3-[4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-3,5-dimetilfenil]-1-(4-[2-metil-4-[(1E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil]piperazi n-1-il)prop-2-en-1-ona (0,286 g) en forma de un polvo incoloro.  
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,11 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,2$  Hz), 3,47 (2H, s), 3,62 (2H, sa), 3,72 (2H, sa), 4,67 (2H, dd,  $J = 5,8, 1,4$  Hz), 5,46 (1H, sa), 6,40 (1H, dt,  $J = 16,0, 5,8$  Hz), 6,68 (1H, dt,  $J = 16,0, 1,4$  Hz), 6,75 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 6,78 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,86 (2H, dt,  $J = 9,3, 2,6$  Hz), 7,09 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,20-7,25 (6H, m), 7,60 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,73 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

40 El siguiente compuesto se produjo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 231 usando materiales de partida adecuados.

Ejemplo de referencia 505

45 (E)-3-[4-[(5-Hidroxipiridin-2-il)oxi]-3,5-dimetilfenil]-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,11 (6H, s), 2,92 (4H, t,  $J = 5,1$  Hz), 3,65-3,71 (4H, m), 6,72 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 6,77 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,21-7,24 (3H, m), 7,59 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,71 (1H, dd,  $J = 3,2, 0,5$  Hz).

50 El siguiente compuesto se produjo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 326 usando materiales de partida adecuados.

Ejemplo de referencia 506

55 (E)-3-[3-Cloro-4-[(5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,67 (1H, s), 2,20 (3H, s), 2,91 (4H, t,  $J = 5,1$  Hz), 3,62-3,70 (4H, m), 5,14 (2H, s), 6,81 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,93-6,95 (1H, m), 7,25-7,31 (3H, m), 7,36-7,42 (2H, m), 7,46 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 7,50-7,54 (1H, m), 7,58 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,81-7,82 (1H, m).

Ejemplo de referencia 507

60 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-[(5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

65 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,90-2,92 (4H, m), 3,63-3,73 (4H, m), 4,99 (2H, s), 6,81 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,91 (1H, dd,  $J = 8,8, 0,5$  Hz), 7,19 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,28-7,30 (3H, m), 7,36 (1H, dd,  $J = 8,9, 2,9$  Hz), 7,46 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,58 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,79 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo de referencia 508

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,35 (3H, d,  $J = 6,6$  Hz), 1,59 (1H, sa), 2,19 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,70-4,98 (9H, m), 6,79 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,90-6,92 (1H, m), 7,18 (2H, d,  $J = 7,6$  Hz), 7,28-7,30 (3H, m), 7,35 (1H, dd,  $J = 9,0, 3,2$  Hz), 7,46 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,79-7,80 (1H, m).

## Ejemplo de referencia 509

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[(2R)-2-metilpiperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,35 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 1,64 (1H, sa), 2,19 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,70-4,98 (9H, m), 6,79 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,90-6,93 (1H, m), 7,18 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,28-7,30 (3H, m), 7,35 (1H, dd,  $J = 9,0, 3,2$  Hz), 7,46 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 7,58 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,79-7,80 (1H, m).

## Ejemplo de referencia 510

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,13 (3H, d,  $J = 5,4$  Hz), 1,64 (1H, sa), 2,19 (3H, s), 2,35-2,43 (3,5H, m), 2,77-2,87 (3H, m), 3,06-3,09 (1H, m), 3,17-3,24 (0,5H, m), 3,88-3,98 (1H, m), 4,57-4,61 (1H, m), 4,98 (2H, s), 6,80 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,91 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,19 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,28-7,30 (3H, m), 7,35 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,9$  Hz), 7,46 (1H, sa), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,79 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo de referencia 511

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(1,2,5-oxadiazepan-5-il)prop-2-en-1-ona

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,36 (3H, s), 3,16-3,19 (2H, m), 3,76-3,97 (6H, m), 4,98 (2H, s), 6,74-6,82 (1H, m), 6,92 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,19 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,28-7,30 (3H, m), 7,36 (1H, dd,  $J = 9,0, 2,9$  Hz), 7,45-7,47 (1H, m), 7,60-7,66 (1H, m), 7,79 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo de referencia 512

(E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12 (6H, s), 2,91 (4H, t,  $J = 5,1$  Hz), 3,65-3,71 (4H, m), 4,99 (2H, s), 6,80 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,81 (1H, dd,  $J = 9,0, 0,6$  Hz), 7,04-7,10 (2H, m), 7,24-7,27 (2H, m), 7,32 (1H, dd,  $J = 9,0, 3,1$  Hz), 7,35-7,40 (2H, m), 7,62 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,81 (1H, dd,  $J = 3,1, 0,6$  Hz).

## Ejemplo de referencia 513

4-[[6-{2,6-Dimetil-4-[(E)-3-(1,2,5-oxadiazepan-5-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi}piridin-3-il}oxi]metil]benzotrilo

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12 (6H, s), 3,18 (2H, t,  $J = 5,4$  Hz), 3,77-3,97 (6H, m), 5,09 (2H, s), 5,84 (1H, sa), 6,78 (1H, t,  $J = 15,4$  Hz), 6,84 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,25-7,26 (2H, m), 7,33 (1H, dd,  $J = 9,0, 3,1$  Hz), 7,52 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,66-7,70 (3H, m), 7,80 (1H, d,  $J = 2,7$  Hz).

## Ejemplo 1

45 A una solución de ácido (E)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]prop-2-enoico (0,122 g) y diclorhidrato de 1-[4-[(E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil]piperazina (0,119 g) en DMF (2 ml) se le añadieron  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,08 ml), WSC (0,070 g), y HOBt (0,055 g) a temperatura ambiente en una atmósfera de Ar. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, y se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con  $\text{AcOEt}$ . La fase orgánica se lavó con  $\text{NaCl}$  acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ( $\text{AcOEt}$ ). El polvo resultante se cristalizó en  $\text{EtOH}$  (10 ml) para dar

50 (2E)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil]piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona (0,195 g) en forma de un polvo incoloro.

55 Pf: 130-132 °C

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,65 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 3,81 (3H, s), 4,68 (2H, dd,  $J = 5,9, 1,5$  Hz), 4,95 (2H, s), 6,41 (1H, dt,  $J = 16,1, 5,9$  Hz), 6,72 (1H, d,  $J = 16,1$  Hz), 6,78 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,79 (1H, dd,  $J = 8,8, 0,7$  Hz), 6,86 (2H, dt,  $J = 9,3, 2,6$  Hz), 6,91 (2H, dt,  $J = 9,3, 2,6$  Hz), 7,09 (2H, dd,  $J = 8,8, 0,7$  Hz), 7,25-7,34 (7H, m), 7,38 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,61 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,82 (1H, d,  $J = 2,7$  Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 1 usando materiales de partida adecuados.

## Ejemplo 2

65 (2E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil]piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

## ES 2 521 016 T3

Pf: 136-138 °C

5 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,12 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,52 (2H, s), 3,65-3,74 (4H, m), 4,68 (2H, dd, J = 5,9, 1,5 Hz), 4,98 (2H, s), 6,41 (1H, dt, J = 16,0, 5,9 Hz), 6,72 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,78 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,81 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,86 (2H, dt, J = 9,1, 2,5 Hz), 7,04-7,10 (4H, m), 7,25-7,26 (2H, m), 7,29 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,36-7,39 (4H, m), 7,61 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 3,2 Hz).

Ejemplo 3

10 (2E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Pf: 152 °C

15 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,19 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 5,1 Hz), 3,53 (2H, s), 3,64 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 4,68 (2H, dd, J = 5,7, 1,3 Hz), 4,98 (2H, s), 6,41 (1H, dt, J = 16,0, 5,7 Hz), 6,72 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,79 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,86 (2H, dt, J = 9,2, 2,6 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,28-7,29 (5H, m), 7,33-7,39 (3H, m), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 4

20 (2E)-3-[4-({5-[(4-Metoxibencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-fenoxiprop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,21 (6H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,53 (2H, s), 3,65-3,74 (4H, m), 3,81 (3H, s), 4,70 (2H, dd, J = 5,7, 1,3 Hz), 4,94 (2H, s), 6,42 (1H, dt, J = 16,1, 5,7 Hz), 6,71-6,80 (3H, m), 6,89-6,92 (2H, m), 6,94-6,98 (3H, m), 7,25 (2H, s), 7,28-7,34 (7H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,61 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 5

30 4-{{6-{{2,6-Dimetil-4-[(1E)-3-oxo-3-(4-{4-[(1E)-3-fenoxiprop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-1-en-1-il]fenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

35 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,11 (6H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,53 (2H, s), 3,65-3,74 (4H, m), 4,71 (2H, dd, J = 5,7, 1,3 Hz), 5,09 (2H, s), 6,43 (1H, dt, J = 16,1, 5,7 Hz), 6,71-6,85 (3H, m), 6,94-6,98 (3H, m), 7,25-7,34 (7H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,51-7,53 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,67-7,70 (2H, m), 7,79-7,80 (1H, m).

Ejemplo 6

40 (2E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-fenoxiprop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

45 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,12 (6H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,53 (2H, s), 3,65-3,74 (4H, m), 4,71 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,98 (2H, s), 6,42 (1H, dt, J = 16,1, 5,7 Hz), 6,71-6,82 (3H, m), 6,94-6,98 (3H, m), 7,04-7,10 (2H, m), 7,25-7,33 (7H, m), 7,36-7,39 (4H, m), 7,61 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 3,2 Hz).

Ejemplo 7

45 4-{{6-{{2-Cloro-4-[(1E)-3-(4-{4-[(1E)-3-(4-metoxifenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

50 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,18 (3H, s), 2,47 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,51 (2H, s), 3,63-3,76 (7H, m), 4,64 (2H, dd, J = 5,8, 1,5 Hz), 5,08 (2H, s), 6,39 (1H, dt, J = 16,0, 5,8 Hz), 6,70 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,76-6,85 (3H, m), 6,87-6,90 (2H, m), 6,94 (1H, dd, J = 8,8, 0,5 Hz), 7,26-7,28 (3H, m), 7,34-7,37 (3H, m), 7,44 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,50-7,57 (3H, m), 7,65-7,68 (2H, m), 7,747-7,754 (1H, m).

Ejemplo 8

55 4-{{(2E)-3-[4-[(4-{{(2E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-cianobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil}prop-2-enoil}piperazin-1-il)metil]fenil}prop-2-en-1-il]oxi}benzonitrilo

60 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,54 (2H, s), 3,65-3,74 (4H, m), 4,76 (2H, dd, J = 5,8, 1,5 Hz), 5,09 (2H, s), 6,38 (1H, dt, J = 15,9, 5,8 Hz), 6,74 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,95-7,02 (3H, m), 7,29-7,31 (3H, m), 7,35-7,39 (3H, m), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,51-7,62 (5H, m), 7,67-7,69 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 9

65 (2E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-(4-fluorofenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Pf: 112,7-113,3 °C

## Ejemplo 10

4-(((6-(2-Cloro-6-metil-4-((1E)-3-oxo-3-[4-(4-((1E)-3-[4-(propan-2-il)fenoxi]prop-1-en-1-il)bencil)piperazin-1-il]prop-1-en-1-il)fenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,23 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,8 Hz), 2,81-2,92 (1H, m), 3,53 (2H, s), 3,64-3,75 (4H, m), 4,68 (2H, dd, J = 5,8, 1,5 Hz), 5,09 (2H, s), 6,42 (1H, dt, J = 16,0, 5,8 Hz), 6,72 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,88-6,91 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,13-7,17 (2H, m), 7,28-7,30 (3H, m), 7,35-7,39 (3H, m), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,67-7,70 (2H, m), 7,77 (1H, d, J = 2,9 Hz).

10

## Ejemplo 11

4-(((6-(2-Cloro-4-((1E)-3-[4-(4-((1E)-3-[(6-cloropiridin-3-il]oxi)prop-1-en-1-il)bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il)-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,54 (2H, s), 3,65-3,75 (4H, m), 4,74 (2H, dd, J = 5,9, 1,2 Hz), 5,09 (2H, s), 6,36 (1H, dt, J = 15,9, 5,9 Hz), 6,73 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,80 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,238-7,243 (2H, m), 7,29-7,31 (3H, m), 7,36-7,39 (3H, m), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,51-7,53 (2H, m), 7,57 (1H, d, J = 15,5 Hz), 7,67-7,69 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,12 (1H, t, J = 1,8 Hz).

## Ejemplo 12

4-(((6-(2-Cloro-6-metil-4-((1E)-3-[4-(4-((1E)-3-[(6-metilpiridin-3-il]oxi)prop-1-en-1-il)bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

- 25 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,47-2,49 (7H, m), 3,53 (2H, s), 3,65-3,74 (4H, m), 4,72 (2H, dd, J = 5,9, 1,2 Hz), 5,09 (2H, s), 6,39 (1H, dt, J = 15,9, 5,9 Hz), 6,73 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,5, 2,9 Hz), 7,29 (3H, d, J = 7,6 Hz), 7,35-7,39 (3H, m), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,51-7,59 (3H, m), 7,68 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,76 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 13

- 30 4-(((6-(4-((1E)-3-[4-(4-((1E)-3-[(5-Bromopiridin-2-il]oxi)prop-1-en-1-il)bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il)-2-cloro-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

- 35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,53 (2H, s), 3,64-3,75 (4H, m), 4,97 (2H, dd, J = 6,1, 1,2 Hz), 5,10 (2H, s), 6,44 (1H, dt, J = 15,9, 6,1 Hz), 6,71-6,73 (2H, m), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,26-7,30 (3H, m), 7,36-7,39 (3H, m), 7,46 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,65-7,70 (3H, m), 7,77 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,21 (1H, d, J = 2,4 Hz).

## Ejemplo 14

- 40 4-(((6-(2-Cloro-6-metil-4-((1E)-3-[4-(4-((1E)-3-[(5-metilpiridin-2-il]oxi)prop-1-en-1-il)bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

- 45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,97 (2H, dd, J = 6,1, 1,2 Hz), 5,09 (2H, s), 6,46 (1H, dt, J = 15,9, 6,1 Hz), 6,69-6,74 (2H, m), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,26-7,29 (3H, m), 7,35-7,42 (4H, m), 7,45 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,51-7,59 (3H, m), 7,68 (2H, dt, J = 8,2, 1,8 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,96-7,97 (1H, m).

## Ejemplo 15

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-((5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il]oxi)fenil]-1-(4-[4-(4-clorofenoxi)metil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

50

Pf: 168,4-169,1 °C

- 55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,09 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,36-2,42 (4H, m), 3,52 (2H, s), 3,57 (2H, sa), 3,73 (2H, sa), 5,05 (2H, s), 5,08 (2H, s), 7,02-7,09 (3H, m), 7,18-7,46 (12H, m), 7,56-7,62 (2H, m), 7,79-7,83 (2H, m).

## Ejemplo 16

(E)-3-[3-Cloro-4-((5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi)-5-metilfenil]-1-(4-[4-(4-clorofenoxi)metil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

60

Pf: 167,1-167,6 °C

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,10 (3H, s), 2,39 (4H, sa), 3,52 (2H, s), 3,56 (2H, sa), 3,72 (2H, sa), 5,08 (2H, s), 5,16 (2H, s), 7,03 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,26-7,53 (11H, m), 7,60-7,66 (3H, m), 7,84-7,85 (2H, m).

## Ejemplo 17

(E)-3-[3-Cloro-4-((5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi)-5-metilfenil]-1-(4-[4-(4-(propan-2-il)fenoxi)metil]bencil)piperazin

65

-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,19 (3H, s), 2,49 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,86 (1H, septeto,  $J = 6,8$  Hz), 3,54 (2H, s), 3,64 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 5,03 (2H, s), 5,14 (2H, s), 6,80 (1H, d,  $J = 15,6$  Hz), 6,91-6,95 (3H, m), 7,15 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,26-7,41 (9H, m), 7,45-7,47 (1H, m), 7,50-7,54 (1H, m), 7,57 (1H, d,  $J = 15,6$  Hz), 7,81 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo 18

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,19 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,49 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,86 (1H, septeto,  $J = 6,8$  Hz), 3,54 (2H, s), 3,64 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 4,98 (2H, s), 5,03 (2H, s), 6,80 (1H, d,  $J = 15,6$  Hz), 6,90-6,93 (3H, m), 7,13-7,20 (4H, m), 7,28-7,30 (3H, m), 7,33-7,37 (3H, m), 7,40 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,45 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,6$  Hz), 7,79 (1H, d,  $J = 3,4$  Hz).

Ejemplo 19

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{[4-(4-fluorofenoxi)metil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Pf: 152,3-153,9 °C

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2,10 (3H, s), 2,35-2,43 (4H, m), 3,52 (2H, s), 3,56 (2H, sa), 3,73 (2H, sa), 5,06 (2H, s), 5,16 (2H, s), 6,99-7,04 (2H, m), 7,10-7,15 (3H, m), 7,27-7,45 (8H, m), 7,49-7,55 (1H, m), 7,59-7,65 (3H, m), 7,83-7,85 (2H, m).

Ejemplo 20

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{[4-(4-fluorofenoxi)metil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Pf: 153,2-153,9 °C

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2,09 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,35-2,43 (4H, m), 3,52 (2H, s), 3,56 (2H, sa), 3,72 (2H, sa), 5,05 (2H, s), 5,06 (2H, s), 7,00-7,14 (5H, m), 7,19 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,27-7,35 (5H, m), 7,40-7,45 (3H, m), 7,58 (1H, dd,  $J = 8,6, 3,2$  Hz), 7,62 (1H, d,  $J = 1,7$  Hz), 7,79 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz), 7,82 (1H, d,  $J = 1,7$  Hz).

Ejemplo 21

(E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,31 (6H, d,  $J = 6,1$  Hz), 2,41 (3H, s), 2,49 (4H, sa), 3,54 (2H, s), 3,64 (2H, sa), 3,75 (2H, sa), 4,42 (1H, septeto,  $J = 6,1$  Hz), 5,00 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,71 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,81-6,86 (2H, m), 6,88-6,93 (5H, m), 7,26-7,43 (8H, m), 7,51-7,54 (2H, m), 7,90 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,95 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

Ejemplo 22

(E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metoxifenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,31 (6H, d,  $J = 6,1$  Hz), 2,51-2,53 (4H, m), 3,57 (2H, s), 3,65-3,67 (2H, m), 3,75-3,77 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,40-4,45 (1H, m), 5,00 (2H, s), 5,15 (2H, s), 6,76-6,93 (6H, m), 7,05-7,19 (3H, m), 7,26-7,40 (8H, m), 7,50-7,54 (1H, m), 7,64 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,87 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo 23

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-cloro-2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,31 (6H, d,  $J = 6,1$  Hz), 2,19 (3H, s), 2,49 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 3,55 (2H, s), 3,65 (2H, s), 3,75 (2H, s), 4,42 (1H, septeto,  $J = 6,1$  Hz), 5,00 (2H, s), 5,11 (2H, s), 6,79-6,85 (3H, m), 6,88-6,92 (2H, m), 6,95 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,12 (1H, td,  $J = 7,8, 1,0$  Hz), 7,29 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,33-7,41 (7H, m), 7,46 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,80 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo 24

(E)-1-(4-{[4-[(1,3-Benzodioxol-5-iloxi)metil]bencil}piperazin-1-il]-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

Pf: 149,0-151,2 °C

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,09 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,35-3,42 (4H, m), 3,52 (2H, s), 3,56 (2H, sa), 3,72 (2H, sa), 5,00 (2H, s), 5,05 (2H, s), 5,95 (2H, s), 6,44 (1H, dd,  $J = 8,3, 2,7$  Hz), 6,70 (1H, d,  $J = 2,7$  Hz), 6,81 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,07 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,19 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,27-7,34 (5H, m), 7,38-7,45 (3H, m), 7,58 (1H, dd,  $J = 9,0, 3,2$  Hz), 7,62 (1H, d,  $J = 1,7$  Hz), 7,79 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz), 7,82 (1H, d,  $J = 1,7$  Hz).

5

## Ejemplo 25

(*E*)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,23 (6H, d,  $J = 7,1$  Hz), 2,49 (4H, t,  $J = 4,8$  Hz), 2,83-2,90 (1H, m), 3,54 (2H, s), 3,65-3,75 (4H, m), 5,03 (2H, s), 5,18 (2H, s), 6,79 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,91-6,94 (3H, m), 7,09 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,15 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,28-7,42 (8H, m), 7,51-7,54 (3H, m), 7,65 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,95 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

## Ejemplo 26

15 (*E*)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,31 (6H, d,  $J = 6,1$  Hz), 2,49 (4H, t,  $J = 4,8$  Hz), 3,55 (2H, s), 3,64 (2H, s), 3,75 (2H, s), 4,42 (1H, septeto,  $J = 6,1$  Hz), 5,00 (2H, s), 5,16 (2H, s), 6,78-6,93 (5H, m), 6,97 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,19 (1H, t,  $J = 8,1$  Hz), 7,26-7,41 (10H, m), 7,52 (1H, t,  $J = 4,6$  Hz), 7,61 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 7,86 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo 27

(*E*)-3-[2-Metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,36 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,48 (4H, sa), 2,86 (1H, septeto,  $J = 6,8$  Hz), 3,54 (2H, s), 3,63-3,75 (4H, m), 5,02 (4H, s), 6,71 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 6,86-6,93 (5H, m), 7,13-7,17 (2H, m), 7,19 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,29-7,35 (5H, m), 7,40 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,51-7,53 (1H, m), 7,88-7,93 (2H, m).

## Ejemplo 28

(*E*)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{[4-(4-fluorobencil)oxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,54 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,53 (2H, s), 4,54 (2H, s), 5,14 (2H, s), 6,80 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,94 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,02-7,06 (2H, m), 7,26-7,41 (11H, m), 7,46 (1H, sa), 7,51-7,53 (1H, m), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,81 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo 29

(*E*)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{[4-(4-fluorobencil)oxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

40

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,18 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,54 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,53 (2H, s), 4,54 (2H, s), 4,98 (2H, s), 6,79 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,91 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,01-7,07 (2H, m), 7,19 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,28-7,37 (10H, m), 7,45 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,79 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

45

## Ejemplo 30

(*E*)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)bencil]oxi}metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,24 (6H, d,  $J = 7,1$  Hz), 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,90 (1H, septeto,  $J = 7,1$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,53 (2H, s), 4,54 (2H, s), 5,14 (2H, s), 6,79 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,94 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,21 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,27-7,41 (11H, m), 7,45 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,50-7,53 (1H, m), 7,56 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,81 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo 31

(*E*)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)bencil]oxi}metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,24 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,18 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,90 (1H, septeto,  $J = 6,8$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,63-3,74 (4H, m), 4,53 (2H, s), 4,54 (2H, s), 4,98 (2H, s), 6,79 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,91 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,17-7,36 (14H, m), 7,45 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,56 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,79 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

## Ejemplo 32

4-[(6-{2-Cloro-4-[(*E*)-3-(4-{2-fluoro-4-[(4-fluorofenoxi)metil]bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metil-fenoxi]piridin-3-il)oxi]metil]benzocitrilo

65



RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,54-2,58 (4H, m), 3,64-3,68 (4H, m), 3,74-3,77 (2H, m), 5,01 (2H, s), 5,09 (2H, s), 6,79 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,88-7,01 (5H, m), 7,12-7,18 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,35-7,40 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,51-7,58 (3H, m), 7,68 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,77 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## 5 Ejemplo 33

(*E*)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{2-fluoro-4-[(4-fluorofenoxi)metil]bencil}piperazina-1-il)prop-2-en-1-ona

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,18 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,54-2,58 (4H, m), 3,65-3,68 (4H, m), 3,74-3,77 (2H, m), 4,98 (2H, s), 5,00 (2H, s), 6,78 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 6,88-6,92 (3H, m), 6,96-7,00 (2H, m), 7,12-7,20 (4H, m), 7,26-7,30 (3H, m), 7,34-7,40 (2H, m), 7,44 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz), 7,55 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,79 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo 34

15 4-{{(6-{2-Cloro-4-[(*E*)-3-(4-{3-fluoro-4-[(4-propilfenoxi)metil]bencil}piperazina-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzocitrilo

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,93 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,56-1,66 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,48-2,49 (4H, m), 2,52-2,54 (2H, m), 3,53 (2H, s), 3,64-3,66 (2H, m), 3,74-3,77 (2H, m), 5,09 (4H, s), 6,80 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,91 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 6,95 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,08-7,13 (4H, m), 7,29 (1H, s), 7,37 (1H, dd,  $J = 9,0, 2,9$  Hz), 7,44-7,48 (2H, m), 7,52 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,68 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,77 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo 35

25 (*E*)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{3-fluoro-4-[(4-fluorofenoxi)metil]bencil}piperazina-1-il)prop-2-en-1-ona

Pf: 133,0-133,4 °C

## Ejemplo 36

30 (*E*)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{3-fluoro-4-[(4-fluorofenoxi)metil]bencil}piperazina-1-il)prop-2-en-1-ona

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,20 (3H, s), 2,48-2,49 (4H, m), 3,53 (2H, s), 3,64-3,67 (2H, m), 3,74-3,77 (2H, m), 5,07 (2H, s), 5,14 (2H, s), 6,80 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,90-7,01 (5H, m), 7,12 (2H, d,  $J = 9,3$  Hz), 7,26-7,31 (3H, m), 7,38-7,46 (4H, m), 7,50-7,53 (1H, m), 7,58 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,81 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo 37

40 (*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{3-fluoro-4-[(4-propilfenoxi)metil]bencil}piperazina-1-il)prop-2-en-1-ona

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,93 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,56-1,64 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,48-2,49 (4H, m), 2,53 (2H, t,  $J = 7,7$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,64-3,66 (2H, m), 3,74-3,76 (2H, m), 4,98 (2H, s), 5,09 (2H, s), 6,80 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,91 (3H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,10 (2H, d,  $J = 5,9$  Hz), 7,12 (2H, d,  $J = 6,1$  Hz), 7,18 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,27-7,30 (3H, m), 7,35 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,1$  Hz), 7,43-7,48 (2H, m), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,79 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo 38

50 4-{{(6-{2-Cloro-4-[(*E*)-3-(4-{3-fluoro-4-[(4-fluorofenoxi)metil]bencil}piperazina-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metil-fenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzocitrilo

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,48-2,50 (4H, m), 3,54 (2H, s), 3,64-3,67 (2H, m), 3,74-3,77 (2H, m), 5,08 (2H, s), 5,09 (2H, s), 6,80 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,90-7,01 (5H, m), 7,12 (2H, d,  $J = 9,3$  Hz), 7,29 (1H, s), 7,37 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,1$  Hz), 7,42-7,47 (2H, m), 7,52 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,68 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,76 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo 39

60 (*E*)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(3-fluoro-4-[(4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil]bencil}piperazina-1-il)prop-2-en-1-ona

65 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,31 (6H, d,  $J = 5,9$  Hz), 2,20 (3H, s), 2,48-2,49 (4H, m), 3,53 (2H, s), 3,64-3,67 (2H, m), 3,74-3,77 (2H, m), 4,39-4,46 (1H, m), 5,06 (2H, s), 5,14 (2H, s), 6,78-6,85 (3H, m), 6,91 (2H, d,  $J = 9,0$  Hz), 6,94 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,11 (2H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,27-7,31 (3H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,43-7,48 (2H, m), 7,50-7,53 (1H, m), 7,58 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,82 (1H, d,  $J = 2,7$  Hz).

## Ejemplo 40

65 4-{{(6-{2-cloro-4-[(*E*)-3-(4-{3-fluoro-4-[(4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil]bencil}piperazina-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzocitrilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,31 (6H, d,  $J = 6,1$  Hz), 2,19 (3H, s), 2,48-2,49 (4H, m), 3,53 (2H, s), 3,64-3,66 (2H, m), 3,74-3,76 (2H, m), 4,39-4,45 (1H, m), 5,06 (2H, s), 5,09 (2H, s), 6,78-6,86 (3H, m), 6,91 (2H, d,  $J = 9,3$  Hz), 6,95 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,10 (1H, s), 7,12 (1H, s), 7,29 (1H, s), 7,37 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,1$  Hz), 7,43-7,47 (2H, m), 7,52 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 7,68 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,76 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

5

## Ejemplo 41

(E)-3-[5-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,37 (3H, s), 2,50 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,86 (1H, septeto,  $J = 6,8$  Hz), 3,55 (2H, s), 3,65-3,75 (4H, m), 5,03 (2H, s), 5,16 (2H, s), 6,73 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,91-6,96 (3H, m), 6,99 (1H, s), 7,15 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,26-7,35 (4H, m), 7,38-7,41 (4H, m), 7,51-7,53 (1H, m), 7,59 (1H, s), 7,83 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,88 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo 42

4-({[6-(4-[(E)-3-(4-{4-[(4-clorofenoxi)metil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi]piridin-3-il}oxi]metil}benzonitrilo

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,11 (6H, s), 2,48-2,49 (4H, m), 3,55 (2H, s), 3,64-3,67 (2H, m), 3,73-3,76 (2H, m), 5,03 (2H, s), 5,09 (2H, s), 6,78 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,84 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 6,90 (2H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,23-7,25 (4H, m), 7,31-7,40 (5H, m), 7,52 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,61 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,68 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,79 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo 43

4-({[6-(2,6-Dimetil-4-[(E)-3-oxo-3-[4-(4-{[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il}oxi]metil}benzonitrilo

25

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,31 (6H, d,  $J = 6,1$  Hz), 2,11 (6H, s), 2,47-2,50 (4H, m), 3,54 (2H, s), 3,64-3,66 (2H, m), 3,73-3,76 (2H, m), 4,41-4,43 (1H, m), 5,00 (2H, s), 5,09 (2H, s), 6,78 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,82-6,84 (3H, m), 6,90 (2H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,25-7,26 (2H, m), 7,31-7,35 (3H, m), 7,40 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,52 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,61 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,68 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,80 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo 44

(E)-3-[2-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

35

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,19 (3H, s), 2,48-2,50 (4H, m), 2,86 (1H, septeto,  $J = 6,8$  Hz), 3,55 (2H, s), 3,64-3,75 (4H, m), 5,03 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,79 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,89-6,93 (3H, m), 7,03 (1H, s), 7,13-7,17 (2H, m), 7,27-7,42 (8H, m), 7,46 (1H, s), 7,51-7,54 (1H, m), 7,91-7,95 (2H, m).

## Ejemplo 45

(E)-3-[2-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 1,16 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,12 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,37-2,43 (4H, m), 2,82 (1H, septeto,  $J = 6,8$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,57-3,72 (4H, m), 5,04 (2H, s), 5,08 (2H, s), 6,90-6,93 (2H, m), 7,07 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,11 (1H, s), 7,12-7,16 (2H, m), 7,20 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,27 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,32-7,34 (4H, m), 7,40 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,59 (1H, dd,  $J = 9,0, 3,2$  Hz), 7,75 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,91 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz), 7,97 (1H, s).

## Ejemplo 46

(E)-3-[5-Cloro-2-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

50

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,36 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,49 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,86 (1H, septeto,  $J = 6,8$  Hz), 3,55 (2H, s), 3,65-3,75 (4H, m), 5,01 (2H, s), 5,03 (2H, s), 6,72 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,90-6,94 (3H, m), 6,97 (1H, s), 7,13-7,17 (2H, m), 7,19 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,29 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,33-7,37 (3H, m), 7,40 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,59 (1H, s), 7,81-7,87 (2H, m).

## Ejemplo 47

4-({[6-(5-Cloro-2-metil-4-[(E)-3-oxo-3-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il}oxi]metil}benzonitrilo

60

65 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,19 (3H, s), 3,49 (4H, sa), 2,86 (1H, septeto,  $J = 6,8$  Hz), 3,55 (2H, s), 3,64-3,75 (4H, m), 5,03 (2H, s), 5,12 (2H, s), 6,79 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,90-6,93 (3H, m), 7,03 (1H, s), 7,13-7,17 (2H, m), 7,33-7,41 (5H, m), 7,46 (1H, s), 7,53 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,68-7,70 (2H, m), 7,87 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz), 7,93 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz).

## Ejemplo 48

4-([6-(2-Cloro-5-metil-4-((E)-3-oxo-3-[4-(4-[(propan-2-il)fenoxi]metil]bencil)piperazin-1-il]prop-1-en-1-il)fenoxi)piridin-3-il]oxi]metil]benzoniitrilo

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,37 (3H, s), 2,49 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,86 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 3,55 (2H, s), 3,64-3,75 (4H, m), 5,03 (2H, s), 5,11 (2H, s), 6,73 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,90-6,93 (2H, m), 6,95-6,99 (2H, m), 7,13-7,17 (2H, m), 7,33-7,41 (5H, m), 7,51-7,53 (2H, m), 7,59 (1H, s), 7,67-7,70 (2H, m), 7,81-7,85 (2H, m).

## Ejemplo 49

- 10 (E)-3-(3,5-Dimetil-4-([5-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-[4-(4-[(propan-2-il)fenoxi]metil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,12 (6H, s), 2,49 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,86 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 3,54 (2H, s), 3,65-3,75 (4H, m), 5,03 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,77-6,83 (2H, m), 6,90-6,94 (2H, m), 7,13-7,18 (2H, m), 7,25 (2H, s), 7,33-7,42 (6H, m), 7,61 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,83 (1H, d, J = 2,2 Hz).

## Ejemplo 50

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-([5-(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il]oxi]fenil]-2-metil-1-[4-(4-[(propan-2-il)fenoxi]metil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,11 (3H, d, J = 1,5 Hz), 2,18 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,46 (4H, sa), 2,86 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 3,55 (2H, s), 3,61 (4H, sa), 4,99 (2H, s), 5,03 (2H, s), 6,41 (2H, s), 6,88-6,95 (3H, m), 7,09 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,11-7,21 (4H, m), 7,24-7,42 (7H, m), 7,80 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 51

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-([5-(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il]oxi]fenil]-1-[4-(4-[(propan-2-il)fenoxi]metil]bencil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

- 30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,19 (3H, s), 2,22 (3H, d, J = 1,0 Hz), 2,36 (3H, s), 2,45 (4H, dt, J = 17,6, 4,9 Hz), 2,87 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 3,50-3,58 (4H, m), 3,72 (2H, t, J = 4,9 Hz), 4,99 (2H, s), 5,03 (2H, s), 6,24 (1H, d, J = 1,2 Hz), 6,89-6,95 (3H, m), 7,11-7,21 (4H, m), 7,24-7,31 (3H, m), 7,31-7,43 (6H, m), 7,80 (1H, d, J = 2,7 Hz).

## Ejemplo 52

(E)-3-[3-Cloro-4-([5-(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-[(propan-2-il)fenoxi]metil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,30 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,20 (3H, s), 2,49 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,55 (2H, s), 3,59-3,79 (4H, m), 4,42 (1H, septeto, J = 6,4 Hz), 5,00 (2H, s), 5,14 (2H, s), 6,77-6,86 (3H, m), 6,88-6,97 (3H, m), 7,24-7,42 (9H, m), 7,46 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,49-7,54 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,81 (1H, d, J = 3,4 Hz).

## Ejemplo 53

(E)-3-[3-Cloro-4-([5-(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi)-5-metilfenil]-1-(4-[4-(4-metoxifenoxi)metil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,20 (3H, s), 2,49 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,55 (2H, s), 3,60-3,80 (7H, m), 5,01 (2H, s), 5,14 (2H, s), 6,77-6,87 (3H, m), 6,89-6,97 (3H, m), 7,24-7,42 (9H, m), 7,46 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,49-7,54 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 54

- 50 (E)-3-[3-Cloro-4-([5-(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi)-5-metilfenil]-1-(4-[4-(4-etoxifenoxi)metil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,39 (3H, t, J = 6,8 Hz), 2,20 (3H, s), 2,49 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,55 (2H, s), 3,60-3,82 (4H, m), 3,98 (2H, c, J = 6,8 Hz), 5,00 (2H, s), 5,14 (2H, s), 6,78-6,86 (3H, m), 6,88-6,98 (3H, m), 7,24-7,42 (9H, m), 7,46 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,48-7,54 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,81 (1H, d, J = 3,4 Hz).

## Ejemplo 55

(E)-3-[3-Cloro-4-([5-(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi]fenil]-1-[4-(4-[(propan-2-il)fenoxi]metil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,30 (6H, d, J = 6,1 Hz), 2,49 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,55 (2H, s), 3,60-3,80 (4H, m), 4,42 (1H, septeto, J = 6,1 Hz), 5,00 (2H, s), 5,16 (2H, s), 6,77-6,86 (3H, m), 6,88-6,92 (2H, m), 6,97 (1H, dd, J = 9,0, 0,5 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,27-7,38 (4H, m), 7,37-7,43 (5H, m), 7,48-7,55 (1H, m), 7,56-7,64 (2H, m), 7,88 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 56

(E)-3-[3-Cloro-4-([5-(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-[(1H-pirrol-1-il)fenoxi]metil]bencil)piperazi

n-1-il]prop-2-en-1-ona

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,20 (3H, s), 2,50 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,56 (2H, s), 3,60-3,80 (4H, m), 5,08 (2H, s), 5,14 (2H, s), 6,32 (2H, t,  $J = 2,2$  Hz), 6,80 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,94 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 6,99-7,06 (4H, m), 7,25-7,33 (5H, m), 7,36-7,44 (6H, m), 7,46 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,49-7,54 (1H, m), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,81 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo 57

(*E*)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metil-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)pi

10 perazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,11 (3H, d,  $J = 1,7$  Hz), 2,19 (3H, s), 2,46 (4H, sa), 2,87 (1H, septeto,  $J = 7,1$  Hz), 3,55 (2H, s), 3,62 (4H, sa), 5,03 (2H, s), 5,14 (2H, s), 6,41 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz), 6,86-6,96 (3H, m), 7,10 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,11-7,18 (2H, m), 7,24-7,42 (9H, m), 7,49-7,56 (1H, m), 7,83 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

15 Ejemplo 58

(*E*)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)pi

perazin-1-il]but-2-en-1-ona

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,80 (3H, d,  $J = 1,5$  Hz), 1,96 (3H, d,  $J = 1,5$  Hz), 2,17 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,40-2,56 (4H, m), 2,87 (1H, septeto,  $J = 6,8$  Hz), 3,52 (2H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,55 (2H, s), 3,73 (2H, sa), 4,99 (2H, s), 5,03 (2H, s), 6,86-6,94 (3H, m), 6,98 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz), 7,09-7,21 (5H, m), 7,24-7,42 (7H, m), 7,81 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo 59

(*E*)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metil-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)pi

25 perazin-1-il]but-2-en-1-ona

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,80 (3H, d,  $J = 1,5$  Hz), 1,96 (3H, d,  $J = 1,5$  Hz), 2,18 (3H, s), 2,40-2,56 (4H, m), 2,87 (1H, septeto,  $J = 6,8$  Hz), 3,52 (2H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,55 (2H, s), 3,73 (2H, sa), 5,03 (2H, s), 5,15 (2H, s), 6,88-6,94 (3H, m), 6,95-7,00 (1H, m), 7,11 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 7,13-7,18 (2H, m), 7,24-7,43 (8H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 7,84 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo 60

(*E*)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin

35 -1-il]but-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 7,1$  Hz), 2,20 (3H, s), 2,23 (3H, d,  $J = 0,7$  Hz), 2,40-2,51 (4H, m), 2,87 (1H, septeto,  $J = 7,1$  Hz), 3,50-3,57 (4H, m), 3,72 (2H, sa), 5,03 (2H, s), 5,14 (2H, s), 6,24 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz), 6,90-6,97 (3H, m), 7,12-7,18 (2H, m), 7,24-7,42 (10H, m), 7,49-7,55 (1H, m), 7,83 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

40 Ejemplo 61

(*E*)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{[2-(3,4-diclorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-i

l)prop-2-en-1-ona

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,47-2,49 (4H, m), 3,08 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,63-3,66 (2H, m), 3,73-3,76 (2H, m), 4,13 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 5,10 (2H, s), 6,74 (1H, dd,  $J = 8,9, 2,8$  Hz), 6,80 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,94 (1H, dd,  $J = 8,8, 0,5$  Hz), 6,98 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 7,06-7,11 (1H, m), 7,17 (1H, td,  $J = 7,5, 1,1$  Hz), 7,22-7,33 (7H, m), 7,39 (1H, dd,  $J = 9,0, 3,2$  Hz), 7,45-7,49 (2H, m), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,81 (1H, t,  $J = 1,6$  Hz).

Ejemplo 62

50 (*E*)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{[2-(3,4-diclorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,47-2,49 (4H, m), 3,08 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,63-3,66 (2H, m), 3,73-3,76 (2H, m), 4,13 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz), 4,98 (2H, s), 6,74 (1H, dd,  $J = 8,9, 2,8$  Hz), 6,80 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,92 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 6,98 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 7,19 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,23 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,26-7,31 (6H, m), 7,36 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,1$  Hz), 7,45 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,79 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo 63

60 (*E*)-1-(4-{[2-(4-Clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-[2-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

Pf: 124,5-124,8 °C

Ejemplo 64

65 (*E*)-3-[3-Cloro-4-({5-[2-(4-clorofenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{[2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,18 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,85 (1H, septeto, J = 6,9 Hz), 3,04-3,08 (4H, m), 3,52 (2H, s), 3,65-3,74 (4H, m), 4,13-4,15 (4H, m), 6,78-6,83 (3H, m), 6,90 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,25-7,29 (8H, m), 7,45 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,5 Hz), 7,71 (1H, d, J = 3,3 Hz).

5

## Ejemplo 65

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[2-(4-metilfenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,18 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,03 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,08 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,52 (2H, s), 3,65-3,74 (4H, m), 4,12 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,13 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,78-6,83 (3H, m), 6,88-6,99 (3H, m), 7,12-7,16 (4H, m), 7,22-7,30 (6H, m), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,5 Hz), 7,72 (1H, d, J = 3,0 Hz).

## Ejemplo 66

15 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(2-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,11 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,17 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,98 (2H, s), 6,77-6,88 (3H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,10-7,20 (4H, m), 7,26-7,31 (7H, m), 7,36 (1H, dd, J = 8,9, 3,0 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,2 Hz), 7,79 (1H, d, J = 3,0 Hz).

## Ejemplo 67

25 (E)-1-(4-{4-[2-(4-Butilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,26-1,40 (2H, m), 1,50-1,61 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,46-2,57 (6H, m), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,15 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,98 (2H, s), 6,77-6,83 (3H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,05-7,10 (2H, m), 7,19 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,23-7,31 (7H, m), 7,36 (1H, dd, J = 8,9, 3,0 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,5 Hz), 7,79 (1H, d, J = 3,0 Hz).

## Ejemplo 68

35 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-[3-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,23 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,19 (3H, s), 2,46-2,50 (4H, m), 2,81-2,91 (1H, m), 3,09 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,62-3,66 (2H, m), 3,72-3,76 (2H, m), 4,17 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,13 (2H, s), 6,68-6,75 (1H, m), 6,76-6,85 (3H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,16-7,28 (8H, m), 7,36-7,61 (5H, m), 7,81 (1H, d, J = 2,6 Hz).

## Ejemplo 69

45 (E)-1-(4-{4-[2-(1,3-Benzodioxol-5-iloxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-en-1-ona

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,05 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 4,09 (2H, t, J = 6,9 Hz), 5,14 (2H, s), 5,90 (2H, s), 6,31 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,69 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,80 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,94 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,22-7,32 (7H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,52 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,7 Hz).

## Ejemplo 70

55 (E)-1-(4-{4-[2-(1,3-Benzodioxol-5-iloxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,05 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 4,09 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,98 (2H, s), 5,90 (2H, s), 6,31 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 6,48 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,68 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,79 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,91 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,19 (2H, d, J = 9,2 Hz), 7,22-7,30 (7H, m), 7,35 (1H, dd, J = 9,2, 3,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,79 (1H, d, J = 3,2 Hz).

## Ejemplo 71

65 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,18 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,49-2,52 (4H, m), 3,07 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,55 (2H, s), 3,64-3,67 (2H, m), 3,74-3,77 (2H, m), 4,13 (2H, t, J = 6,9 Hz), 5,13 (2H, s), 6,64 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 6,71 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,23-7,31 (7H, m), 7,37-7,58 (5H, m), 7,81 (1H, d, J = 3,2 Hz).

## Ejemplo 72

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,50-2,53 (4H, m), 3,09 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,55 (2H, s), 3,65-3,67 (2H, m), 3,73 - 3,79 (5H, m), 4,16 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,14 (2H, s), 6,45-6,52 (3H, m), 6,79 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 6,95 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,17 (1H, t,  $J = 8,2$  Hz), 7,24-7,30 (7H, m), 7,37-7,46 (3H, m), 7,51-7,58 (2H, m), 7,82 (1H, d,  $J = 2,7$  Hz).

## Ejemplo 73

- 10 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(2-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,47-2,50 (4H, m), 3,15 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,63-3,66 (2H, m), 3,73-3,76 (2H, m), 4,22 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 5,14 (2H, s), 6,80 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 6,85-6,91 (2H, m), 6,95 (1H, d,  $J = 9,2$  Hz), 7,18 (1H, t,  $J = 7,1$  Hz), 7,26-7,32 (7H, m), 7,33-7,42 (3H, m), 7,45 (1H, s), 7,51-7,59 (2H, m), 7,81 (1H, d,  $J = 2,7$  Hz).

## Ejemplo 74

- 20 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-yodofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Pf: 125,8-126,2 °C

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,06-3,10 (2H, m), 3,52 (2H, s), 3,65 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 4,11-4,15 (2H, m), 4,98 (2H, sa), 6,67 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 6,80 (1H, d,  $J = 15,6$  Hz), 6,92 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,19 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,24 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,26-7,28 (3H, m), 7,29 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,34-7,37 (1H, m), 7,45 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,54 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,55-7,59 (1H, m), 7,78 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo 75

- 30 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-yodofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,06-3,10 (2H, m), 3,52 (2H, s), 3,64 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 4,11-4,15 (2H, m), 5,14 (2H, sa), 6,67 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 6,80 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 6,95 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,22 - 7,32 (7H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,46 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,51-7,59 (4H, m), 7,81 (1H, d,  $J = 3,4$  Hz).

## Ejemplo 76

- 40 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,20 (3H, s), 2,47-2,50 (4H, m), 3,08 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,64-3,66 (2H, m), 3,73-3,76 (2H, m), 4,14 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 5,14 (2H, s), 6,76-6,85 (3H, m), 6,95 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,21-7,29 (9H, m), 7,38-7,59 (5H, m), 7,81 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo 77

- 50 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,47-2,49 (4H, m), 3,08 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,63-3,65 (2H, m), 3,73-3,76 (2H, m), 4,15 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 5,13 (2H, s), 6,76-6,83 (2H, m), 6,88-6,95 (3H, m), 7,17 (1H, t,  $J = 8,3$  Hz), 7,22 - 7,30 (7H, m), 7,37-7,41 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,50-7,53 (1H, m), 7,57 (1H, d,  $J = 15,6$  Hz), 7,81 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo 78

- 60 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(quinolin-6-iloxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 65 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,47-2,51 (4H, m), 3,17 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,64-3,66 (2H, m), 3,73-3,76 (2H, m), 4,30 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,13 (2H, s), 6,81 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 6,94 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,06 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 7,26-7,41 (11H, m), 7,45-7,61 (3H, m), 7,81 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 7,98-8,03 (2H, m), 8,74-8,78 (1H, m).

## Ejemplo 79

- 65 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(2,3-dimetilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,47-2,48 (4H, m), 3,10 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz), 3,52 (2H, s),

3,63-3,65 (2H, m), 3,73-3,76 (2H, m), 4,15 (2H, t, J = 7,2 Hz), 5,14 (2H, s), 6,68 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,76 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,25-7,31 (7H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,45-7,59 (3H, m), 7,81 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## 5 Ejemplo 80

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,47-2,48 (4H, m), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,63-3,65 (2H, m), 3,73-3,75 (2H, m), 4,15 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,13 (2H, s), 6,68-6,83 (4H, m), 6,94 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,15 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,22-7,30 (7H, m), 7,36-7,41 (2H, m), 7,44-7,60 (3H, m), 7,81 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 81

15 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3,5-dimetilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,27 (6H, s), 2,48-2,49 (4H, m), 3,07 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,63-3,65 (2H, m), 3,73-3,76 (2H, m), 4,14 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,13 (2H, s), 6,53 (2H, s), 6,59 (1H, s), 6,80 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,26-7,31 (7H, m), 7,38-7,59 (5H, m), 7,81 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 82

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d, J = 7,1 Hz), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,85 (1H, septeto, J = 7,1 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64 (2H, s), 3,75 (2H, s), 4,15 (2H, t, J = 7,2 Hz), 5,16 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,97 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,19 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,24-7,35 (8H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,50-7,53 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,86 (1H, d, J = 3,2 Hz).

## 30 Ejemplo 83

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metoxifenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,55-2,56 (4H, m), 2,82-2,87 (1H, m), 3,07 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,59 (2H, s), 3,67-3,69 (2H, m), 3,76-3,79 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,14 (3H, t, J = 6,3 Hz), 5,15 (2H, s), 6,77 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,06-7,15 (5H, m), 7,22-7,32 (6H, m), 7,34-7,42 (2H, m), 7,49-7,54 (1H, m), 7,63 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 84

40 (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metoxifenil]-1-(4-{4-[2-(3-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,31 (3H, s), 2,52-2,54 (4H, m), 3,08 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,56 (2H, s), 3,66-3,68 (2H, m), 3,75-3,78 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,15 (2H, t, J = 7,0 Hz), 5,15 (2H, s), 6,68-6,80 (4H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,06-7,18 (4H, m), 7,25-7,32 (6H, m), 7,33-7,42 (2H, m), 7,50-7,53 (1H, m), 7,63 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 85

50 (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metoxifenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,46-2,49 (4H, m), 3,07 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,66 (2H, m), 3,73-3,76 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,12 (2H, t, J = 7,0 Hz), 5,14 (2H, s), 6,77-6,84 (3H, m), 6,89-6,97 (3H, m), 7,07-7,15 (3H, m), 7,23-7,30 (6H, m), 7,33-7,41 (2H, m), 7,49-7,54 (1H, m), 7,64 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 86

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metoxifenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,28 (3H, s), 2,48-2,49 (4H, m), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,66 (2H, m), 3,74-3,76 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,14 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,15 (2H, s), 6,76-6,82 (3H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,06-7,10 (4H, m), 7,13-7,16 (1H, m), 7,24-7,31 (6H, m), 7,34-7,41 (2H, m), 7,50-7,54 (1H, m), 7,64 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## 65 Ejemplo 87

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,40 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,6$  Hz), 3,07 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,63 (2H, sa), 3,75 (2H, sa), 4,13 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,17 (2H, s), 6,71 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 6,80-6,85 (2H, m), 6,89-6,99 (5H, m), 7,23 - 7,33 (6H, m), 7,36-7,42 (2H, m), 7,51-7,53 (2H, m), 7,90 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 7,94 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

Ejemplo 88

(*E*)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-2-metilfenil]-1-(4-{2-[4-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,27 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,48 (4H, sa), 3,07 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,51 (2H, s), 3,63 (2H, sa), 3,75 (2H, sa), 4,14 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,17 (2H, s), 6,71 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 6,79 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 6,89-6,91 (3H, m), 7,06 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,22-7,42 (8H, m), 7,51-7,53 (2H, m), 7,90 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 7,94 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

Ejemplo 89

(*E*)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-2-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,40 (3H, s), 2,48 (4H, sa), 2,85 (1H, septeto,  $J = 6,8$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,51 (2H, s), 3,63 (2H, sa), 3,75 (2H, sa), 4,15 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,17 (2H, s), 6,71 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 6,83 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 6,89-6,91 (3H, m), 7,13 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,22-7,42 (8H, m), 7,51-7,53 (2H, m), 7,90 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 7,94 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo 90

(*E*)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-cloro-2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{2-[4-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Pf: 127,3-128,5 °C

Ejemplo 91

(*E*)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-cloro-2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{2-[4-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,8$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,65 (2H, s), 3,74 (2H, s), 4,13 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz), 5,11 (2H, s), 6,78-6,85 (3H, m), 6,93-6,99 (3H, m), 7,12 (1H, td,  $J = 7,9, 1,1$  Hz), 7,23 - 7,29 (5H, m), 7,36-7,41 (3H, m), 7,46 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,80 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo 92

(*E*)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-cloro-2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,85 (1H, septeto,  $J = 6,8$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,64 (2H, s), 3,74 (2H, s), 4,15 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 5,10 (2H, s), 6,78-6,85 (3H, m), 6,95 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,09-7,15 (3H, m), 7,24-7,29 (5H, m), 7,37-7,40 (3H, m), 7,46 (1H, d,  $J = 1,7$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,80 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

Ejemplo 93

(*E*)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2,3-difluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{2-[4-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,65 (2H, s), 3,75 (2H, s), 4,15 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,11 (2H, s), 6,78-6,82 (3H, m), 6,95 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,07 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,09-7,19 (2H, m), 7,22-7,29 (6H, m), 7,38 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,1$  Hz), 7,46 (1H, d,  $J = 1,7$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 7,81 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

Ejemplo 94

(*E*)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2,3-difluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,85 (1H, septeto,  $J = 7,1$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,65 (2H, s), 3,75 (2H, s), 4,16 (2H, d,  $J = 7,1$  Hz), 5,11 (2H, s), 6,78-6,85 (3H, m), 6,95 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,10-7,17 (4H, m), 7,22-7,29 (6H, m), 7,38 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,1$  Hz), 7,46 (1H, d,  $J = 1,7$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,81 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

Ejemplo 95

(*E*)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-



1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d, J = 7,1 Hz), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,80-2,90 (1H, m), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 4,15 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,18 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,92 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,23-7,31 (6H, m), 7,37-7,42 (2H, m), 7,51-7,54 (3H, m), 7,65 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,95 (1H, d, J = 3,2 Hz).

Ejemplo 96

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metoxifenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,47-2,48 (4H, m), 3,08 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,66 (2H, m), 3,73-3,76 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,13 (2H, t, J = 7,0 Hz), 5,14 (2H, s), 6,76-6,83 (3H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,07-7,16 (3H, m), 7,20-7,31 (8H, m), 7,34-7,41 (2H, m), 7,50-7,53 (1H, m), 7,64 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 97

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3,4-diclorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,47-2,49 (4H, m), 3,08 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,52 (2H, s), 3,63-3,66 (2H, m), 3,73-3,76 (2H, m), 4,13 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,14 (2H, s), 6,72-6,83 (2H, m), 6,93-6,99 (2H, m), 7,22-7,32 (8H, m), 7,37-7,47 (3H, m), 7,50-7,53 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 98

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,47-2,49 (4H, m), 3,08 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,52 (2H, s), 3,63-3,66 (2H, m), 3,73-3,76 (2H, m), 4,14 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,98 (2H, s), 6,77-6,85 (3H, m), 6,92 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,17-7,30 (11H, m), 7,36 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,45 (1H, s), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 99

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-nitrofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, sa), 3,14 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,53 (2H, s), 3,65 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 4,27 (2H, d, J = 6,8 Hz), 5,14 (2H, sa), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,95 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,24-7,32 (9H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,51-7,53 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,19 (2H, d, J = 9,0 Hz).

Ejemplo 100

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-nitrofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,48 (4H, sa), 3,14 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,53 (2H, s), 3,65 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 4,27 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,98 (2H, sa), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,94 (2H, d, J = 9,3 Hz), 7,19 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,28-7,30 (5H, m), 7,36 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,19 (2H, d, J = 9,3 Hz).

Ejemplo 101

(E)-1-(4-{4-[2-(4-Metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-[3-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,21 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,60-3,85 (7H, m), 4,13 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,01 (2H, s), 6,76-6,86 (6H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,19 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,23-7,35 (8H, m), 7,40 (1H, s), 7,63 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,88 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 102

(E)-3-[3-Metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,21 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,65 (2H, s), 3,74 (2H, s), 4,15 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,01 (2H, s), 6,76-6,82 (3H, m), 6,84 (1H, dd, J = 8,9, 0,6 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,07 (2H, dd, J = 8,7, 0,6 Hz), 7,19 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,23-7,35 (8H, m), 7,40 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,63 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 3,2, 0,5 Hz).

## ES 2 521 016 T3

### Ejemplo 103

(E)-3-[3-Metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 7,1$  Hz), 2,21 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 2,85 (1H, septeto,  $J = 7,1$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,65 (2H, s), 3,74 (2H, s), 4,15 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,01 (2H, s), 6,78 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,82-6,85 (3H, m), 6,97 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,11-7,15 (2H, m), 7,19 (2H, d,  $J = 7,6$  Hz), 7,23-7,35 (8H, m), 7,40 (1H, s), 7,63 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,88 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

### 10 Ejemplo 104

(E)-3-[4-({5-[(2,3-Diclorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,21 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 2,85 (1H, septeto,  $J = 7,1$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,65 (2H, s), 3,75 (2H, s), 4,15 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,16 (2H, s), 6,79 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,82-6,85 (2H, m), 6,88 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 6,99 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,11-7,15 (2H, m), 7,23-7,27 (5H, m), 7,34-7,37 (2H, m), 7,41 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,45 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,63 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,89 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

### Ejemplo 105

- 20 (E)-3-[4-({5-[(2,3-Diclorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,21 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,65 (2H, s), 3,74 (2H, s), 4,14 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 5,16 (2H, s), 6,77-6,81 (3H, m), 6,88 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 6,99 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,07 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,23-7,28 (5H, m), 7,34-7,37 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,45 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,63 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,89 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

### Ejemplo 106

- 30 (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,22 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 5,1$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,65-3,74 (4H, m), 4,14 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,16 (2H, s), 6,76-6,81 (3H, m), 6,87 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 6,98 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,07 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,23-7,32 (6H, m), 7,34-7,42 (4H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 7,63 (1H, d,  $J = 15,6$  Hz), 7,91 (1H, d,  $J = 3,4$  Hz).

### Ejemplo 107

- 40 (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,22 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,65-3,74 (4H, m), 4,13 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,16 (2H, s), 6,77-6,89 (4H, m), 6,92-6,99 (3H, m), 7,23-7,30 (6H, m), 7,32-7,42 (4H, m), 7,51-7,54 (1H, m), 7,63 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 7,90 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

### Ejemplo 108

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,22 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,85 (1H, septeto,  $J = 6,8$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,65 (2H, s), 3,75 (2H, s), 4,15 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,16 (2H, s), 6,79 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 6,82-6,88 (3H, m), 6,98 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,11-7,15 (2H, m), 7,24-7,32 (5H, m), 7,34-7,41 (5H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 7,63 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 7,91 (1H, d,  $J = 3,4$  Hz).

### Ejemplo 109

- 55 (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,22 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,09 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,65 (2H, s), 3,75 (2H, s), 4,16 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,16 (2H, s), 6,70-6,81 (4H, m), 6,87 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 6,98 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,15 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz), 7,24-7,41 (10H, m), 7,51-7,54 (1H, m), 7,63 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 7,91 (1H, d,  $J = 3,4$  Hz).

### Ejemplo 110

- 65 (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,28 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,64 (2H, s), 3,75 (2H, s), 4,15 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz), 5,16 (2H, s), 6,77-6,84 (3H, m), 6,97 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,07 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,15-7,45 (11H, m), 7,47-7,56 (1H, m), 7,60 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 7,86 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz).

## 5 Ejemplo 111

(*E*)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,64 (2H, s), 3,75 (2H, s), 4,13 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz), 5,16 (2H, s), 6,77-6,84 (3H, m), 6,93-6,98 (3H, m), 7,19 (1H, t,  $J = 8,1$  Hz), 7,23-7,35 (8H, m), 7,38 - 3,76 (2H, m), 7,50-7,53 (1H, m), 7,61 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,86 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

## Ejemplo 112

15 (*E*)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-(4-{4-[2-(3-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,32 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 3,09 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,64 (2H, s), 3,75 (2H, s), 4,16 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,16 (2H, s), 6,69-6,77 (3H, m), 6,79 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,97 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,13-7,21 (2H, m), 7,24-7,35 (8H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,50-7,53 (1H, m), 7,61 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,86 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo 113

25 (*E*)-1-(4-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-[2-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

Pf: 124,3-125,0 °C

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,26 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,07 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,52-3,63 (4H, m), 4,13 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,02 (2H, s), 6,70 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 6,80-6,99 (7H, m), 7,19 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,23-7,35 (7H, m), 7,50-7,53 (1H, m), 7,88-7,93 (2H, m).

## Ejemplo 114

35 (*E*)-3-[2-Metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,27 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,47 (4H, t,  $J = 4,6$  Hz), 3,07 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,51 (2H, s), 3,63-3,74 (4H, m), 4,14 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,02 (2H, s), 6,70 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 6,78-6,81 (2H, m), 6,86-6,91 (3H, m), 7,05-7,07 (2H, m), 7,19 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,23-7,28 (4H, m), 7,30 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,33 (1H, dd,  $J = 8,8, 3,2$  Hz), 7,05-7,53 (1H, m), 7,90 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 7,92 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

## Ejemplo 115

45 (*E*)-3-[2-Metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-(propan-2-il)fenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21 (6H, d,  $J = 7,1$  Hz), 2,36 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,47 (4H, sa), 2,85 (1H, septeto,  $J = 7,1$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,51 (2H, s), 3,63-3,74 (4H, m), 4,15 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,02 (2H, s), 6,70 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 6,81-6,85 (2H, m), 6,86-6,91 (3H, m), 7,11-7,14 (2H, m), 7,19 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,23-7,35 (7H, m), 7,50-7,53 (1H, m), 7,88-7,93 (2H, m).

## Ejemplo 116

55 (*E*)-1-(4-{4-[2-(4-Acetilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-en-1-ona

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,55 (3H, s), 3,12 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,24 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,14 (2H, s), 6,80 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 6,91-6,95 (3H, m), 7,24-7,31 (7H, m), 7,38 - 3,76 (2H, m), 7,45-7,46 (1H, m), 7,50-7,53 (1H, m), 7,57 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 7,81 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 7,91 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz).

## Ejemplo 117

65 (*E*)-1-(4-{4-[2-(4-Acetilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,18 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,55 (3H, s), 3,12 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,13 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 4,98 (2H, s), 6,80 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,90-6,94 (3H, m), 7,19 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,24-7,30 (7H, m), 7,35 (1H, dd,  $J = 8,8, 3,2$  Hz), 7,45 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,79 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz), 7,90-7,94 (2H, m).

## Ejemplo 118

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,29 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,19 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,47 (4H, t, J = 5,0 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 13,7, 6,6 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 13,7, 5,9 Hz), 3,51 (2H, s), 3,64 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 4,48-4,55 (1H, m), 4,98 (2H, s), 6,76-6,81 (3H, m), 6,91 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,06 (2H, dd, J = 8,7, 0,6 Hz), 7,18-7,30 (9H, m), 7,35 (1H, dd, J = 9,0, 3,1 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 3,1 Hz).

## 10 Ejemplo 119

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[1-(4-metilfenoxi)propan-2-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,40 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,19 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,18-3,27 (1H, m), 3,52 (2H, s), 3,64 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 3,93 (1H, dd, J = 9,3, 7,8 Hz), 4,06 (1H, dd, J = 9,3, 5,9 Hz), 4,98 (2H, s), 6,76-6,82 (3H, m), 6,91 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,19 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,23-7,30 (7H, m), 7,35 (1H, dd, J = 9,0, 3,1 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 3,1 Hz).

## Ejemplo 120

- 20 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[1-(4-metilfenoxi)propan-2-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,40 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,19 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,49 (4H, t, J = 5,1 Hz), 3,20-3,25 (1H, m), 3,52 (2H, s), 3,65 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 3,93 (1H, dd, J = 9,3, 7,7 Hz), 4,06 (1H, dd, J = 9,3, 5,9 Hz), 5,14 (2H, s), 6,78 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,22-7,32 (7H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,51-7,53 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,82 (1H, d, J = 3,2 Hz).

## Ejemplo 121

- 30 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,28 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,19 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,47 (4H, t, J = 5,0 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 13,7, 6,3 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 13,7, 5,9 Hz), 3,51 (2H, s), 3,64 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 4,48-4,55 (1H, m), 5,14 (2H, s), 6,77-6,81 (3H, m), 6,94 (1H, dd, J = 8,8, 0,5 Hz), 7,06 (2H, dd, J = 8,7, 0,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,27-7,31 (3H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,51-7,53 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,7 Hz).

## Ejemplo 122

- 40 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-[2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil)-1,4-diazepan-1-il]prop-2-en-1-ona

- 45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,20-1,26 (6H, m), 1,91-1,93 (2H, m), 2,19-2,21 (3H, m), 2,63-2,67 (2H, m), 2,72-2,76 (2H, m), 2,80-2,89 (1H, m), 3,05-3,10 (2H, m), 3,62 (2H, s), 3,67-3,77 (4H, m), 4,12-4,17 (2H, m), 5,14 (2H, s), 6,74-6,86 (3H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,11-7,15 (2H, m), 7,22-7,32 (7H, m), 7,37-7,41 (2H, m), 7,44-7,48 (1H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 7,58-7,64 (1H, m), 7,82 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 123

- 50 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-[2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil)-1,4-diazepan-1-il]prop-2-en-1-ona

- 55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,20-1,23 (6H, m), 1,88-1,96 (2H, m), 2,19-2,20 (3H, m), 2,35 (3H, s), 2,63-2,67 (2H, m), 2,72-2,76 (2H, m), 2,80-2,89 (1H, m), 3,05-3,10 (2H, m), 3,62 (2H, s), 3,66-3,77 (4H, m), 4,09-4,17 (2H, m), 4,98 (2H, s), 6,74-6,86 (3H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,11-7,14 (2H, m), 7,16-7,30 (9H, m), 7,35 (1H, dd, J = 8,8, 3,2 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,58-7,63 (1H, m), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 124

4-({[6-(2-cloro-6-metil-4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il}oxi)metil]benzoniitrilo

- 60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d, J = 7,1 Hz), 2,19 (3H, s), 2,47-2,49 (4H, m), 2,81-2,88 (1H, m), 3,08 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,52 (2H, s), 3,63-3,65 (2H, m), 3,73-3,75 (2H, m), 4,15 (2H, t, J = 7,0 Hz), 5,09 (2H, s), 6,78-6,84 (3H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,25-7,27 (4H, m), 7,27-7,30 (1H, m), 7,37 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,45 (1H, s), 7,52 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## 65 Ejemplo 125

4-({[6-(2-Cloro-6-metil-4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il}o

xi]metil}benzonitrilo

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,47-2,48 (4H, m), 3,07 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,52 (2H, s), 3,63-3,65 (2H, m), 3,73-3,75 (2H, m), 4,14 (2H, t, J = 7,0 Hz), 5,08 (2H, s), 6,78-6,82 (3H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,25-7,29 (5H, m), 7,36 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,45 (1H, s), 7,51 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,67 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 126

10 [6-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)naftalen-2-il][4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]metanona

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,41-2,54 (4H, m), 2,84 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,49-3,83 (4H, m), 3,52 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,19 (2H, s), 6,81-6,84 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,10-7,14 (2H, m), 7,22-7,33 (7H, m), 7,39-7,42 (2H, m), 7,47 (1H, dd, J = 8,3, 1,5 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,52-7,55 (1H, m), 7,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,85-7,88 (2H, m), 7,96 (1H, d, J = 3,2 Hz).

Ejemplo 127

20 [6-({5-[(2,3-Difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)naftalen-2-il][4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]metanona

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,41-2,53 (4H, m), 2,84 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,48 (2H, sa), 3,52 (2H, s), 3,83 (2H, sa), 4,14 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,16 (2H, s), 6,81-6,84 (2H, m), 6,95-7,00 (1H, m), 7,09-7,18 (4H, m), 7,23-7,27 (5H, m), 7,32 (1H, dd, J = 8,9, 2,3 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,86-7,89 (2H, m), 7,95 (1H, dd, J = 3,2, 0,5 Hz).

Ejemplo 128

30 (E)-3-[4-({5-[(4-Metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[1-(4-metilfenoxi)propan-2-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,40 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,12 (6H, s), 2,27 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,18-3,29 (1H, m), 3,52 (2H, s), 3,66 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 3,81 (3H, s), 3,92 (1H, dd, J = 9,3, 7,7 Hz), 4,06 (1H, dd, J = 9,3, 5,9 Hz), 4,95 (2H, s), 6,76-6,80 (4H, m), 6,91 (2H, dt, J = 9,1, 2,7 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23-7,34 (9H, m), 7,61 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,82 (1H, d, J = 3,2 Hz).

Ejemplo 129

40 (E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[1-(4-metilfenoxi)propan-2-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,40 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,12 (6H, s), 2,27 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,18-3,27 (1H, m), 3,52 (2H, s), 3,66 (2H, sa), 3,75 (2H, sa), 3,91-3,95 (1H, m), 4,06 (1H, dd, J = 9,2, 6,2 Hz), 4,99 (2H, s), 6,77-6,82 (4H, m), 7,05-7,09 (4H, m), 7,24-7,33 (7H, m), 7,36-7,39 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 130

50 (E)-3-[3,5-Dimetil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12 (6H, s), 2,35 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,52 (2H, s), 3,65 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 4,13 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,98 (2H, s), 6,76-6,84 (4H, m), 6,95 (2H, t, J = 8,5 Hz), 7,19 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,24-7,33 (9H, m), 7,60 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 131

60 (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

65 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12 (6H, s), 2,48 (4H, s), 3,07 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,52 (2H, s), 3,65 (2H, sa), 3,76 (5H, sa), 4,12 (2H, c, J = 6,8 Hz), 5,13 (2H, s), 6,76-6,83 (6H, m), 7,26-7,29 (8H, m), 7,36 (1H, dd, J = 9,0, 2,7 Hz), 7,39-7,41 (1H, m), 7,51-7,52 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ejemplo 132

60 (E)-3-[3,5-Dimetil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

65 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12 (6H, s), 2,35 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,05-08 (2H, m), 3,52 (3H, s), 3,65 (2H, sa), 3,76 (4H, sa), 4,11-4,15 (2H, m), 4,98 (2H, s), 6,76-6,86 (5H, m), 7,18 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,24-7,33 (10H, m), 7,60 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 133

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12 (6H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,52 (2H, s), 3,65 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 4,13 (2H, t, J = 7,0 Hz), 5,13 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,80-6,84 (3H, m), 6,93-6,97 (2H, m), 7,23-7,31 (8H, m), 7,34-7,37 (1H, m), 7,38-7,40 (1H, m), 7,51-7,53 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 134

(E)-3-[4-({5-[(4-Metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,28 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,12 (6H, s), 2,27 (3H, s), 2,47 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 13,8, 6,5 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 13,8, 6,1 Hz), 3,50 (2H, s), 3,65 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 3,81 (3H, s), 4,48-4,55 (1H, m), 4,95 (2H, s), 6,76-6,80 (4H, m), 6,91 (2H, dt, J = 9,2, 2,3 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,19-7,34 (9H, m), 7,60 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 135

(E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,29 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,12 (6H, s), 2,28 (3H, s), 2,47 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 13,7, 6,6 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 13,7, 6,1 Hz), 3,51 (2H, s), 3,65 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 4,48-4,56 (1H, m), 4,98 (2H, s), 6,76-6,82 (4H, m), 7,04-7,10 (4H, m), 7,19-7,28 (6H, m), 7,32 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,36-7,39 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 3,2 Hz).

Ejemplo 136

(E)-3-[5-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,27 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,49 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,65-3,75 (4H, m), 4,14 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,16 (2H, s), 6,72 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,78-6,81 (2H, m), 6,95-6,96 (1H, m), 6,99 (1H, s), 7,05-7,08 (1H, m), 7,23-7,32 (7H, m), 7,37-7,41 (2H, m), 7,51-7,53 (1H, m), 7,58 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,88-7,89 (1H, m).

Ejemplo 137

(E)-3-[5-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-(propan-2-il)fenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21 (6H, d, J = 7,1 Hz), 2,37 (3H, s), 2,49 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,85 (1H, septeto, J = 7,1 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,65-3,74 (4H, m), 4,15 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,16 (2H, s), 6,72 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,82-6,84 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,99 (1H, s), 7,11-7,14 (2H, m), 7,23-7,32 (6H, m), 7,37-7,41 (2H, m), 7,51-7,53 (1H, m), 7,58 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,88 (1H, d, J = 3,2 Hz).

Ejemplo 138

(E)-3-[5-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,27 (3H, s), 2,49 (4H, sa), 3,07 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,52 (2H, s), 3,65-3,74 (4H, m), 4,13 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,16 (2H, s), 6,72 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,81-6,84 (2H, m), 6,93-6,99 (4H, m), 7,23-7,31 (6H, m), 7,38-7,40 (2H, m), 7,50-7,53 (1H, m), 7,58 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,88 (1H, d, J = 2,7 Hz).

Ejemplo 139

(E)-3-[5-Cloro-2-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-(propan-2-il)fenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,35 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,85 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,15 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,01 (2H, s), 6,72 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,81-6,85 (2H, m), 6,91-6,93 (1H, m), 6,97 (1H, s), 7,11-7,14 (2H, m), 7,19 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,23-7,30 (6H, m), 7,34-7,37 (1H, m), 7,58 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,7 Hz).

Ejemplo 140

(E)-3-[5-Cloro-2-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,27 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,14 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,10 (2H, s), 6,72 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,78-6,81 (2H, m), 6,91-6,94 (1H,

m), 6,97 (1H, s), 7,05-7,08 (2H, m), 7,19 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,23-7,30 (6H, m), 7,35 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,58 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,7 Hz).

## Ejemplo 141

5 (E)-3-[5-Cloro-2-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

10 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,30 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,35-2,40 (4H, m), 3,00 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,48 (2H, s), 3,56-3,72 (4H, m), 4,16 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,07 (2H, s), 6,91-6,96 (2H, m), 7,05-7,12 (4H, m), 7,18-7,29 (7H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,56-7,64 (2H, m), 7,86-7,87 (1H, m), 8,01 (1H, s).

## Ejemplo 142

15 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-ilo)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,30 (6H, d, J = 6,1 Hz), 2,19 (3H, s), 2,49 (4H, d, J = 4,6 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 4,10-4,15 (2H, m), 4,38-4,44 (1H, m), 5,14 (2H, s), 6,70-6,82 (5H, m), 6,94 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,23-7,31 (7H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,51-7,53 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 143

25 (E)-3-[3,5-Dimetil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-ilo)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,30 (6H, d, J = 6,1 Hz), 2,12 (6H, s), 2,35 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,65 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 4,12 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,38-4,44 (1H, m), 4,98 (2H, s), 6,76-6,82 (6H, m), 7,19 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,24-7,3 (9H, m), 7,61 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 144

30 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-ilo)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

35 RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,30 (6H, d, J = 6,1 Hz), 2,19 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,49 (4H, d, J = 4,4 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 4,12 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,38-4,44 (1H, m), 4,98 (2H, s), 6,78-6,82 (5H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,19 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,23-7,31 (7H, m), 7,35 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,45 (1H, s), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 145

40 (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-ilo)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

45 RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,30 (6H, d, J = 5,9 Hz), 2,12 (6H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,6 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,65 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 4,12 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,38-4,44 (1H, m), 5,13 (2H, s), 6,77-6,83 (6H, m), 7,25-7,31 (8H, m), 7,35 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,39-7,41 (1H, m), 7,51-7,53 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 146

50 4-[[6-[4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-Clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi]piridin-3-il]oxi]metil]benzotriolo

RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2,11 (6H, s), 2,47-2,48 (4H, m), 3,08 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,66 (2H, m), 3,73-3,75 (2H, m), 4,14 (3H, t, J = 7,0 Hz), 5,09 (2H, s), 6,79-6,82 (4H, m), 7,20-7,28 (8H, m), 7,33 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,60 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 147

60 (E)-3-[2-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,65-3,74 (4H, m), 4,13 (2H, t, J = 4,9 Hz), 5,17 (2H, s), 6,76-6,84 (3H, m), 6,89-6,97 (3H, m), 7,03 (1H, s), 7,23-7,32 (6H, m), 7,37-7,42 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,51-7,53 (1H, m), 7,90-7,94 (2H, m).

## Ejemplo 148

65 (E)-3-[2-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,12 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,35-2,42 (4H, m), 2,99 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,49 (2H, s), 3,57-3,71 (4H, m), 4,13 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,08 (2H, s), 6,79-6,83 (2H, m), 7,05-7,08 (3H, m), 7,11 (1H, s), 7,20 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,24-7,29 (5H, m), 7,33 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,75 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,90 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,97 (1H, s).

5

Ejemplo 149

(E)-3-[2-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

10 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,12 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,35-2,41 (4H, m), 3,00 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,49 (2H, s), 3,57-3,71 (4H, m), 4,16 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,08 (2H, s), 6,91-6,96 (2H, m), 7,06-7,12 (4H, m), 7,20 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,24-7,29 (5H, m), 7,33 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,75 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,90-7,91 (1H, m), 7,97 (1H, s).

15 Ejemplo 150

(E)-3-[2-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,14 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,17 (2H, s), 6,76-6,81 (3H, m), 6,89-6,91 (1H, m), 7,03-7,07 (3H, m), 7,23-7,33 (6H, m), 7,37-7,42 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,51-7,53 (1H, m), 7,90-7,94 (2H, m).

Ejemplo 151

25 (E)-3-[2-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

30 RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1,21 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,19 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,85 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,15 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,02 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,01 (1H, s), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,23-7,31 (6H, m), 7,34 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,44 (1H, s), 7,89-7,94 (2H, m).

Ejemplo 152

35 (E)-3-[2-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

40 RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1,21 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,85 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,15 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,17 (2H, s), 6,76-6,85 (3H, m), 6,89-6,91 (1H, m), 7,03 (1H, s), 7,11-7,15 (2H, m), 7,23-7,32 (6H, m), 7,37-7,42 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,51-7,54 (1H, m), 7,90-7,94 (2H, m).

40

Ejemplo 153

4-{{[6-(4-[(E)-3-(4-{4-[2-(3,5-Dimetilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi]piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

45 RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 2,11 (6H, s), 2,27 (6H, s), 2,47-2,48 (4H, m), 3,07 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,51 (2H, s), 3,64-3,66 (2H, m), 3,73-3,75 (2H, m), 4,14 (2H, t, J = 7,0 Hz), 5,08 (2H, s), 6,53 (2H, s), 6,58 (1H, s), 6,79 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,83 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,25-7,27 (6H, m), 7,33 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,61 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,67 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,79 (1H, d, J = 3,1 Hz).

50 Ejemplo 154

4-{{[6-{2,6-Dimetil-4-[(E)-3-oxo-3-(4-{4-[2-(quinolin-6-iloxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

55 RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 2,11 (6H, s), 2,47-2,49 (4H, m), 3,17 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,53 (2H, s), 3,64-3,67 (2H, m), 3,73-3,75 (2H, m), 4,30 (2H, t, J = 7,0 Hz), 5,08 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,83 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,06 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,25 (2H, s), 7,29-7,34 (6H, m), 7,37 (1H, dd, J = 9,3, 2,9 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,61 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,67 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,98-8,00 (2H, m), 8,75 (1H, dd, J = 4,2, 1,2 Hz).

Ejemplo 155

60 2-{{[6-(2,6-Dimetoxi-4-[(E)-3-oxo-3-[4-(4-{2-[3-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)-piperazin-1-il]prop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

65 RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1,23 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,49 (4H, s), 2,83-2,90 (1H, m), 3,09 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,53 (2H, s), 3,66 (2H, sa), 3,76 (2H, sa), 3,80 (4H, s), 4,17 (2H, t, J = 7,0 Hz), 5,22 (2H, s), 6,72 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,76-6,83 (5H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,19 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,26-7,27 (6H, m), 7,38 (1H, dd, J = 9,0, 2,9 Hz), 7,42-7,46 (1H, m), 7,60-7,64 (3H, m), 7,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,7 Hz).



## Ejemplo 156

2-[[6-(4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]bencil]piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetoxifenoxi)piridin-3-il)oxi]metil]benzotriilo

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,49 (4H, sa), 3,08 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,66 (2H, sa), 3,76 (2H, sa), 3,80 (6H, s), 4,13 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 5,22 (2H, s), 6,76-6,84 (5H, m), 6,93-6,98 (3H, m), 7,26 (4H, sa), 7,38 (1H, dd,  $J = 9,0, 2,9$  Hz), 7,43-7,46 (1H, m), 7,60-7,64 (3H, m), 7,70 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,82 (1H, d,  $J = 2,7$  Hz).

## Ejemplo 157

- 10 4-[[6-(4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]bencil]piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetoxifenoxi)piridin-3-il)oxi]metil]benzotriilo

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,49 (4H, sa), 3,08 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,66 (2H, sa), 3,76 (2H, sa), 3,79 (6H, s), 4,13 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,08 (2H, s), 6,77 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,79 (2H, s), 6,82 (2H, dd,  $J = 9,0, 4,4$  Hz), 6,93-6,97 (3H, m), 7,23-7,29 (4H, m), 7,32 (1H, dd,  $J = 9,0, 2,9$  Hz), 7,52 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,61 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 7,67 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,77 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo 158

- 20 4-[[6-(2,6-Dimetoxi-4-[(E)-3-oxo-3-[4-(4-{2-[3-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil)-piperazin-1-il]prop-1-en-1-il]fenoxi)piridin-3-il]oxi]metil]benzotriilo

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,23 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,49 (4H, s), 2,82-2,88 (1H, m), 3,09 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,66 (2H, sa), 3,76 (2H, sa), 3,79 (4H, s), 4,17 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,08 (2H, s), 6,72 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 6,76-6,83 (5H, m), 6,96 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,19 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz), 7,26-7,27 (4H, m), 7,32 (1H, dd,  $J = 9,0, 2,9$  Hz), 7,52 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,61 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,67 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,77 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo 159

- 30 (E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{3-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12 (6H, s), 2,28 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 3,09 (2H, t,  $J = 7,4$  Hz), 3,49 (2H, s), 3,65-3,74 (4H, m), 4,11 (2H, t,  $J = 7,4$  Hz), 4,98 (2H, s), 6,76-6,82 (4H, m), 7,05-7,12 (6H, m), 7,18 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz), 7,25-7,26 (2H, m), 7,32 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,1$  Hz), 7,36-7,39 (2H, m), 7,61 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,81 (1H, d,  $J = 3,1$  Hz).

## Ejemplo 160

- 40 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-(4-{3-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,09 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 3,49 (2H, s), 3,65-3,74 (4H, m), 4,12 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 4,98 (2H, s), 6,78-6,81 (3H, m), 6,91 (1H, dd,  $J = 8,9, 0,6$  Hz), 7,06-7,12 (4H, m), 7,17-7,20 (3H, m), 7,28-7,30 (3H, m), 7,35 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,1$  Hz), 7,45 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 7,56 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,79 (1H, dd,  $J = 3,1, 0,6$  Hz).

## Ejemplo 161

- 50 (E)-1-(4-{4-[2-(3,4-Dimetilfenoxi)etil]bencil]piperazin-1-il)-3-(3,5-dimetil-4-[[5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)prop-2-en-1-ona

- 55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12 (6H, s), 2,18 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,47-2,49 (4H, m), 3,07 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,66 (2H, m), 3,73-3,76 (2H, m), 4,14 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 5,05 (2H, s), 6,64 (1H, dd,  $J = 8,1, 2,4$  Hz), 6,71 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 6,79 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,83 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,01 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,26-7,27 (6H, m), 7,32-7,35 (3H, m), 7,61 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 7,80 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 8,62 (2H, d,  $J = 5,6$  Hz).

## Ejemplo 162

- 60 4-[[6-({5-Cloro-2-metil-4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil]piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi)piridin-3-il)oxi]metil]benzotriilo

- 65 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,18 (3H, s), 2,27 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,07 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,14 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,12 (2H, s), 6,77-6,81 (3H, m), 6,90-6,92 (1H, m), 7,03 (1H, s), 7,05-7,08 (2H, m), 7,23-7,28 (4H, m), 7,36 (1H, dd,  $J = 9,0, 3,2$  Hz), 7,45 (1H, s), 7,53 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,68-7,70 (2H, m), 7,87 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz), 7,92 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz).

## Ejemplo 163

- 65 4-[[6-({2-Cloro-4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil]piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-5-metilfenoxi)piridin-3-il)oxi]metil]benzotriilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,37 (3H, s), 2,49 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,07 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,65-3,75 (4H, m), 4,13 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,11 (2H, s), 6,73 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,80-6,85 (2H, m), 6,92-6,99 (4H, m), 7,23-7,28 (4H, m), 7,36 (1H, dd,  $J = 9,0, 3,2$  Hz), 7,52 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,58 (1H, s), 7,67-7,70 (2H, m), 7,81-7,85 (2H, m).

## 5 Ejemplo 164

4-[[6-(5-Cloro-4-[(E)-3-(4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi]metil]benzotriilo

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,18 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,07 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,13 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,12 (2H, s), 6,77-6,85 (3H, m), 6,90-6,99 (3H, m), 7,03 (1H, s), 7,23-7,28 (4H, m), 7,36 (1H, dd,  $J = 9,0, 3,2$  Hz), 7,45 (1H, s), 7,52-7,54 (2H, m), 7,68-7,71 (2H, m), 7,87 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz), 7,92 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz).

## Ejemplo 165

15 4-[[6-(2-cloro-5-metil-4-[(E)-3-oxo-3-[4-(4-[2-(4-(propan-2-il)fenoxi)etil]bencil)-piperazin-1-il]prop-1-en-1-il]fenoxi)piridin-3-il]oxi]metil]benzotriilo

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21 (6H, d,  $J = 7,1$  Hz), 2,37 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,85 (1H, septeto,  $J = 7,1$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,75 (4H, m), 4,15 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,11 (2H, s), 6,73 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,81-6,85 (2H, m), 6,96 (1H, dd,  $J = 8,8, 0,5$  Hz), 6,99 (1H, s), 7,11-7,14 (2H, m), 7,23-7,28 (4H, m), 7,36 (1H, dd,  $J = 8,8, 3,2$  Hz), 7,51-7,53 (2H, m), 7,58 (1H, s), 7,67-7,70 (2H, m), 7,81-7,85 (2H, m).

## Ejemplo 166

25 4-[[6-(5-Cloro-2-metil-4-[(E)-3-oxo-3-[4-(4-[2-(4-(propan-2-il)fenoxi)etil]bencil)-piperazin-1-il]prop-1-en-1-il]fenoxi)piridin-3-il]oxi]metil]benzotriilo

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,18 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,85 (1H, septeto,  $J = 6,8$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,75 (4H, m), 4,15 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,12 (2H, s), 6,77-6,85 (3H, m), 6,90-6,92 (1H, m), 7,03 (1H, s), 7,11-7,14 (2H, m), 7,23-7,28 (4H, m), 7,36 (1H, dd,  $J = 9,0, 3,2$  Hz), 7,45 (1H, s), 7,52-7,54 (2H, m), 7,68-7,71 (2H, m), 7,86-7,87 (1H, m), 7,92 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz).

## Ejemplo 167

35 4-[[6-(2-Cloro-5-metil-4-[(E)-3-(4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi)piridin-3-il]oxi]metil]benzotriilo

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,27 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,49 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,75 (4H, m), 4,14 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,11 (2H, s), 6,73 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 6,78-6,81 (2H, m), 6,96 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 6,99 (1H, s), 7,05-7,08 (2H, m), 7,23-7,28 (4H, m), 7,36 (1H, dd,  $J = 8,8, 3,2$  Hz), 7,52 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,58 (1H, s), 7,67-7,69 (2H, m), 7,81-7,85 (2H, m).

## 40 Ejemplo 168

(E)-1-(4-[4-[2-(2-Clorofenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]-3-[3,5-dimetil-4-[(5-[(6-metilpiridin-2-il)metoxi]piridin-2-il]oxi]fenil]prop-2-en-1-ona

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,11 (6H, s), 2,47-2,48 (4H, m), 2,55 (3H, s), 3,14 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,66 (2H, m), 3,73-3,75 (2H, m), 4,21 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 5,12 (2H, s), 6,78-6,81 (2H, m), 6,85-6,89 (2H, m), 7,08 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,16-7,18 (1H, m), 7,24-7,30 (7H, m), 7,33-7,37 (2H, m), 7,58-7,63 (2H, m), 7,84 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo 169

50 (E)-1-(4-[4-(2-(3-Clorofenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]-3-(3,5-dimetil-4-[[5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil]prop-2-en-1-ona

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,11 (6H, s), 2,47-2,49 (4H, m), 3,08 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,67 (2H, m), 3,73-3,75 (2H, m), 4,15 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 5,05 (2H, s), 6,79-6,83 (3H, m), 6,89-6,91 (2H, m), 7,16-7,18 (1H, m), 7,25-7,27 (6H, m), 7,32-7,35 (3H, m), 7,61 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,80 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 8,62 (2H, d,  $J = 5,9$  Hz).

## Ejemplo 170

(E)-3-[4-[[5-(1,3-Benzotiazol-6-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]-3,5-dimetoxifenil]-1-[4-(4-[2-(4-(propan-2-iloxi)fenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,30 (6H, d,  $J = 6,1$  Hz), 2,49 (4H, s), 3,07 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,65 (2H, sa), 3,75 (2H, sa), 3,79 (6H, s), 4,12 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 4,41 (1H, septeto,  $J = 6,1$  Hz), 5,18 (2H, s), 6,75-6,79 (3H, m), 6,81 (4H, s), 6,95 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,26 (4H, sa), 7,35 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,9$  Hz), 7,54 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,61 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,82 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 8,02 (1H, s), 8,14 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 9,01 (1H, s).

## 65 Ejemplo 171

(E)-3-[4-[[5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi]-3,5-dimetilfenil]-1-(4-[4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-3-metilbencil]piperazin-1-

-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12 (6H, s), 2,37 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,09 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,49 (2H, s), 3,66-3,73 (4H, m), 4,10 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,99 (2H, s), 6,76-6,85 (4H, m), 6,93-7,00 (2H, m), 7,05-7,13 (4H, m), 7,18 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,25-7,26 (2H, m), 7,32 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,36-7,39 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 3,1 Hz).

Ejemplo 172

10 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-3-metilbencil}piperazina-1-il)prop-2-en-1-ona

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,09 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,49 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,10 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,99 (2H, s), 6,78-6,84 (3H, m), 6,90-7,00 (3H, m), 7,10-7,13 (2H, m), 7,17-7,20 (3H, m), 7,28-7,30 (3H, m), 7,35 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 3,1 Hz).

Ejemplo 173

20 (E)-3-(4-({5-(1,3-Benzotiazol-6-ilmetoxi)piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazina-1-il)prop-2-en-1-ona

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,49 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,53 (2H, s), 3,66 (2H, sa), 3,75 (2H, sa), 3,79 (6H, s), 4,13 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,18 (2H, s), 6,75-6,79 (3H, m), 6,81-6,84 (2H, m), 6,93-6,98 (3H, m), 7,24 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 9,0, 2,9 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,61 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,02 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,01 (1H, s).

Ejemplo 174

30 (E)-1-(4-{4-[2-(4-terc-Butilfenoxi)etil]bencil}piperazina-1-il)-3-[4-({5-[(3,4-difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]prop-2-en-1-ona

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,29 (9H, s), 2,48 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,52 (2H, s), 3,63-3,74 (4H, m), 4,16 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,99 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,82-6,86 (2H, m), 6,96 (1H, dd, J = 9,0, 0,5 Hz), 7,10-7,37 (13H, m), 7,60 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 3,1, 0,6 Hz).

Ejemplo 175

35 4-({[6-(2,6-Dimetil-4-({E)-3-[4-(4-{2-[(6-metilpiridin-2-iloxi)etil]bencil}piperazina-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il}oxi]metil)benzotrilo

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,11 (6H, s), 2,43 (3H, s), 2,47-2,48 (4H, m), 3,08 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,51 (2H, s), 3,64-3,66 (2H, m), 3,73-3,75 (2H, m), 4,49 (2H, t, J = 7,2 Hz), 5,09 (2H, s), 6,51 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,69-6,70 (1H, m), 6,79 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,83 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,25-7,26 (6H, m), 7,33 (1H, dd, J = 8,9, 2,9 Hz), 7,43-7,45 (1H, m), 7,52 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,60 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,80 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 176

45 (E)-3-[4-({5-[(3,4-Difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-(4-{4-[(4-metilfenoxi)acetil]bencil}piperazina-1-il)prop-2-en-1-ona

Pf: 152,9-154,3 °C

Ejemplo 177

50 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[(4-metilfenoxi)acetil]bencil}piperazina-1-il)prop-2-en-1-ona

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,20 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,50 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,60 (2H, s), 3,67-3,76 (4H, m), 5,14 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,83-6,87 (2H, m), 6,95 (1H, dd, J = 9,0, 0,5 Hz), 7,08 (2H, dd, J = 8,7, 0,6 Hz), 7,25-7,32 (3H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,46-7,53 (4H, m), 7,58 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 2,9, 0,5 Hz), 7,97-8,00 (2H, m).

Ejemplo 178

60 (E)-1-(4-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-3-metilbencil}piperazina-1-il)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]prop-2-en-1-ona

65 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12 (6H, s), 2,37 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,09 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,49 (2H, s), 3,66 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 3,81 (3H, s), 4,10 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,95 (2H, s), 6,76-6,85 (4H, m), 6,89-7,00 (4H, m), 7,10-7,13 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,25-7,26 (2H, m), 7,30-7,34 (3H, m), 7,61 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 179

4-(((6-(2-Fluoro-4-((E)-3-(4-(4-(4-metilfenoxi)acetil)bencil)piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi)piridin-3-il)oxi)metil)benzonitrilo

5 Pf: 137,1-137,9 °C

## Ejemplo 180

4-(((6-(2-Fluoro-4-((E)-3-oxo-3-[4-(4-(2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil)bencil)piperazin-1-il]prop-1-en-1-il]fenoxi)piridin-3-il)oxi)metil)benzonitrilo

10 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,22 (6H, d, J = 7,1 Hz), 2,48 (4H, t, J = 5,0 Hz), 2,85 (1H, septeto, J = 7,1 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,63-3,74 (4H, m), 4,15 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,11 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,82-6,85 (2H, m), 6,97 (1H, dd, J = 8,9, 0,6 Hz), 7,11-7,15 (2H, m), 7,19 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,23-7,38 (7H, m), 7,51-7,54 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,67-7,70 (2H, m), 7,81 (1H, dd, J = 3,2, 0,5 Hz).

## Ejemplo 181

(E)-3-(3,5-Dimetil-4-[[5-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-(4-(4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,12 (6H, s), 2,27 (3H, s), 2,46-2,49 (4H, m), 3,07 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,65-3,74 (4H, m), 4,14 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,76-6,83 (4H, m), 7,05-7,08 (2H, m), 7,23-7,28 (6H, m), 7,36-7,41 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,86 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,83 (1H, d, J = 2,2 Hz).

## Ejemplo 182

25 (E)-3-(3,5-Dimetil-4-[[5-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-(4-(4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

30 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,12 (6H, s), 2,47 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,65-3,74 (4H, m), 4,13 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,76-6,84 (4H, m), 6,92-6,97 (2H, m), 7,23-7,28 (6H, m), 7,36-7,40 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,86 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,83-8,84 (1H, m).

## Ejemplo 183

35 (E)-3-(3,5-Dimetil-4-[[5-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-[4-(4-[2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

40 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,21 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,12 (6H, s), 2,47 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,85 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,51 (2H, s), 3,65-3,74 (4H, m), 4,15 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,77-6,85 (4H, m), 7,11-7,15 (2H, m), 7,23-7,28 (6H, m), 7,36-7,41 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 3,2, 2,7 Hz), 8,83 (1H, d, J = 2,0 Hz).

## Ejemplo 184

45 (E)-3-[4-((5-[[4-Metoxibencil]oxi]piridin-2-il)oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{3-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

50 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,12 (6H, s), 2,28 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,09 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,49 (2H, s), 3,66 (2H, sa), 3,75 (2H, sa), 3,81 (3H, s), 4,11 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,95 (2H, s), 6,76-6,82 (4H, m), 6,91 (2H, dt, J = 9,1, 2,4 Hz), 7,06-7,13 (4H, m), 7,18 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,25-7,26 (2H, m), 7,30-7,34 (3H, m), 7,61 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 185

55 4-(((6-(4-((E)-3-(4-(4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-3-metilbencil)piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi)piridin-3-il)oxi)metil)benzonitrilo

60 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,11 (6H, s), 2,37 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,09 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,65 (2H, sa), 3,75 (2H, sa), 4,10 (2H, t, J = 7,3 Hz), 5,09 (2H, s), 6,76-6,85 (4H, m), 6,93-6,98 (2H, m), 7,10-7,13 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,25-7,26 (4H, m), 7,33 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,61 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,79 (1H, d, J = 3,1 Hz).

## Ejemplo 186

65 (E)-3-(3-Cloro-4-[[5-[[4-(difluorometoxi)bencil]oxi]piridin-2-il]oxi]-5-metilfenil)-1-(4-(4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,19 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,47-2,49 (4H, m), 3,06-3,09 (2H, m), 3,52 (2H, s), 3,64 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 4,11-4,16 (2H, m), 5,00 (2H, s), 6,51 (1H, t, J = 73,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 15,3 Hz), 6,80 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,26 (4H, sa), 7,28 (1H, sa), 7,36 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,45 (1H, sa), 7,56 (1H, d, J = 15,3 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,9 Hz)

## Ejemplo 187

(E)-1-(4-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-3,5-dimetilfenil]prop-2-en-1-ona

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,29 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,12 (6H, s), 2,46 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,81 (1H, dd, J = 13,7, 6,3 Hz), 3,05 (1H, dd, J = 13,7, 6,1 Hz), 3,51 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 3,81 (3H, s), 4,43-4,51 (1H, m), 4,95 (2H, s), 6,76-6,82 (4H, m), 6,90-6,96 (4H, m), 7,19 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,24-7,26 (4H, m), 7,30-7,34 (3H, m), 7,61 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,82 (1H, d, J = 3,2 Hz).

## 10 Ejemplo 188

(E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,29 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,12 (6H, s), 2,47 (4H, t, J = 5,0 Hz), 2,81 (1H, dd, J = 13,7, 6,3 Hz), 3,05 (1H, dd, J = 13,7, 6,1 Hz), 3,51 (2H, s), 3,65 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 4,43-4,51 (1H, m), 4,98 (2H, s), 6,76-6,82 (4H, m), 6,91-6,95 (2H, m), 7,05-7,09 (2H, m), 7,19 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,24-7,26 (4H, m), 7,32 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,36-7,40 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 3,1 Hz).

## Ejemplo 189

- 20 (E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{2-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12 (6H, s), 2,28 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,47 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,04 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,47 (2H, s), 3,63 (2H, sa), 3,71 (2H, sa), 4,14 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,99 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,79-6,82 (2H, m), 7,05-7,09 (5H, m), 7,19 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,25-7,26 (4H, m), 7,32 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,36-7,39 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,81 (1H, d, J = 3,1 Hz).

## Ejemplo 190

- 30 (E)-3-[4-({5-[(4-Metoxibencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{2-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12 (6H, s), 2,28 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,04 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,47 (2H, s), 3,63 (2H, sa), 3,71 (2H, sa), 3,81 (3H, s), 4,14 (2H, t, J = 7,3 Hz), 4,95 (2H, s), 6,77-6,82 (3H, m), 6,91 (2H, dt, J = 9,3, 2,4 Hz), 7,06-7,09 (3H, m), 7,19 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,25-7,26 (4H, m), 7,30-7,34 (3H, m), 7,61 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,7 Hz).

## Ejemplo 191

- 40 4-({[6-(2-Cloro-4-((E)-3-[4-(4-{2-[4-(2-hidroxietil)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi]metil}benzotriilo

- 45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,74-1,76 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,47-2,49 (4H, m), 2,80 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,63-3,65 (2H, m), 3,73-3,75 (2H, m), 3,81 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,15 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,09 (2H, s), 6,80-6,84 (3H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,25-7,27 (5H, m), 7,36-7,38 (1H, m), 7,45-7,58 (4H, m), 7,68 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,7 Hz).

## Ejemplo 192

- 4-({[6-(2-Cloro-6-metil-4-((E)-3-oxo-3-[4-(4-(2-({5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi]-etil]bencil}piperazin-1-il)prop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il)oxi]metil}benzotriilo

- 50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,09 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,58 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,09 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 5,1 Hz), 6,82 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 9,0, 0,5 Hz), 7,24-7,29 (5H, m), 7,37 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,51-7,59 (3H, m), 7,68 (2H, dt, J = 8,2, 1,7 Hz), 7,74-7,77 (2H, m), 8,42-8,43 (1H, m).

## 55 Ejemplo 193

4-({[6-(4-((E)-3-(4-{4-[2-(4-Clorofenoxi)etil]-3-fluorobencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi)piridin-3-il)oxi]metil}benzotriilo

- 60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,11 (6H, s), 2,47-2,48 (4H, m), 3,11 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,51 (2H, s), 3,65-3,67 (2H, m), 3,73-3,76 (2H, m), 4,15 (2H, t, J = 7,0 Hz), 5,09 (2H, s), 6,79-6,82 (4H, m), 7,04-7,07 (2H, m), 7,21-7,25 (5H, m), 7,33 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,61 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 194

- 65 4-({[6-(4-((E)-3-[4-(2-Fluoro-4-{2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi)piridin-3-il)oxi]metil}benzotriilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,11 (6H, s), 2,51-2,53 (4H, m), 3,10 (2H, t,  $J = 6,7$  Hz), 3,61 (2H, s), 3,65-3,67 (2H, m), 3,73-3,76 (2H, m), 4,21 (2H, t,  $J = 6,7$  Hz), 5,09 (2H, s), 6,78-6,83 (2H, m), 6,96-7,03 (4H, m), 7,27-7,32 (4H, m), 7,52-7,53 (4H, m), 7,60 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 7,67 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,79 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## 5 Ejemplo 195

(*E*)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,10 (3H, d,  $J = 1,5$  Hz), 2,18 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,45 (4H, sa), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,54-3,75 (4H, sa), 4,14 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 4,99 (2H, s), 6,41 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz), 6,77-6,93 (2H, m), 6,90 (1H, dd,  $J = 9,0, 0,5$  Hz), 7,02-7,11 (3H, m), 7,18 (2H, d,  $J = 7,6$  Hz), 7,22-7,31 (7H, m), 7,35 (1H, dd,  $J = 9,0, 2,9$  Hz), 7,80 (1H, dd,  $J = 2,9, 0,5$  Hz).

## Ejemplo 196

15 (*E*)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,19 (3H, s), 2,22 (3H, d,  $J = 1,2$  Hz), 2,36 (3H, s), 2,44 (4H, dt,  $J = 17,3, 4,9$  Hz), 2,85 (1H, septeto,  $J = 6,8$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,51 (2H, s), 3,53 (2H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,72 (2H, t,  $J = 4,9$  Hz), 4,15 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 4,99 (2H, s), 6,23 (1H, d,  $J = 1,0$  Hz), 6,80-6,88 (2H, m), 6,91 (1H, dd,  $J = 8,8, 0,5$  Hz), 7,09-7,15 (2H, m), 7,18 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,22-7,31 (7H, m), 7,32-7,39 (2H, m), 7,80 (1H, d,  $J = 2,4$  Hz).

## Ejemplo 197

25 (*E*)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,22 (3H, d,  $J = 1,2$  Hz), 2,28 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,44 (4H, dt,  $J = 17,1, 4,9$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,51 (2H, s), 3,53 (2H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,72 (2H, t,  $J = 4,9$  Hz), 4,14 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 4,98 (2H, s), 6,23 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz), 6,76-6,82 (2H, m), 6,91 (1H, dd,  $J = 8,8, 0,5$  Hz), 7,04-7,09 (2H, m), 7,18 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,21-7,31 (7H, m), 7,33-7,39 (2H, m), 7,80 (1H, dd,  $J = 2,9, 0,5$  Hz).

## Ejemplo 198

35 (*E*)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,22 (3H, d,  $J = 1,2$  Hz), 2,36 (3H, s), 2,44 (4H, d1,  $J = 16,7, 4,9$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,53 (2H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,72 (2H, t,  $J = 4,9$  Hz), 4,13 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 4,99 (2H, s), 6,23 (1H, d,  $J = 1,0$  Hz), 6,79-6,87 (2H, m), 6,89-7,01 (3H, m), 7,16-7,31 (9H, m), 7,32-7,39 (2H, m), 7,80 (1H, dd,  $J = 2,9, 0,5$  Hz).

## Ejemplo 199

(*E*)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(3-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,32 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,599-3,80 (4H, m), 4,16 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,16 (2H, s), 6,67-6,84 (4H, m), 6,97 (1H, dd,  $J = 8,8, 0,5$  Hz), 7,12-7,18 (2H, m), 7,24-7,32 (6H, m), 7,36-7,42 (3H, m), 7,48-7,55 (1H, m), 7,58-7,63 (2H, m), 7,87 (1H, d,  $J = 2,7$  Hz).

## Ejemplo 200

50 (*E*)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,59-3,80 (4H, m), 4,13 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,16 (2H, s), 6,78-6,86 (3H, m), 6,91-7,00 (3H, m), 7,15 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,22-7,34 (6H, m), 7,36-7,43 (3H, m), 7,48-7,55 (1H, m), 7,56-7,63 (2H, m), 7,87 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo 201

60 (*E*)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

65 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21 (6H, d,  $J = 7,1$  Hz), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,85 (1H, septeto,  $J = 7,1$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,60-3,80 (4H, m), 4,15 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,16 (2H, s), 6,77-6,88 (3H, m), 6,97 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,10-7,18 (3H, m), 7,23-7,33 (6H, m), 7,37-7,44 (3H, m), 7,49-7,56 (1H, m), 7,66-7,64 (2H, m), 7,87 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo 202

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,28 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,60-3,80 (4H, m), 4,15 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,16 (2H, s), 6,77-6,84 (3H, m), 6,97 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,04-7,10 (2H, m), 7,15 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,23-7,33 (6H, m), 7,37-7,43 (3H, m), 7,48-7,55 (1H, m), 7,56-7,64 (2H, m), 7,88 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

Ejemplo 203

10 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3-etoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,40 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,60-3,80 (4H, m), 4,00 (2H, c,  $J = 7,1$  Hz), 4,14 (2H, c,  $J = 7,7$  Hz), 5,14 (2H, s), 6,43-6,52 (3H, m), 6,80 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,94 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,10-7,60 (13H, m), 7,81 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo 204

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-2-metilprop-2-en-1-ona

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,09-2,13 (3H, m), 2,18 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,45 (4H, sa), 3,07 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,62 (4H, sa), 4,13 (2H, c,  $J = 7,1$  Hz), 4,99 (2H, s), 6,41 (1H, sa), 6,79-6,86 (2H, m), 6,88-6,99 (3H, m), 7,09 (1H, s), 7,19 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,24-7,32 (7H, m), 7,32-7,38 (1H, m), 7,80 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo 205

25 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metil-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,10 (3H, d,  $J = 1,7$  Hz), 2,18 (3H, s), 2,45 (4H, sa), 2,85 (1H, septeto,  $J = 6,8$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,61 (4H, sa), 4,15 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 5,14 (2H, s), 6,39-6,43 (1H, m), 6,80-6,86 (2H, m), 6,93 (1H, dd,  $J = 9,0, 0,5$  Hz), 7,06-7,15 (3H, m), 7,24-7,32 (7H, m), 7,37-7,42 (2H, m), 7,49-7,55 (1H, m), 7,83 (1H, dd,  $J = 3,2, 0,5$  Hz).

Ejemplo 206

35 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-2-metilprop-2-en-1-ona

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,11 (3H, d,  $J = 1,7$  Hz), 2,18 (3H, s), 2,45 (4H, sa), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,62 (4H, sa), 4,13 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,14 (2H, s), 6,39-6,43 (1H, m), 6,79-6,86 (2H, m), 6,91-7,00 (3H, m), 7,08-7,11 (1H, m), 7,24-7,32 (7H, m), 7,36-7,42 (2H, m), 7,49-7,55 (1H, m), 7,83 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

Ejemplo 207

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metil-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,10 (3H, d,  $J = 1,5$  Hz), 2,18 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,45 (4H, sa), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,62 (4H, sa), 4,14 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,14 (2H, s), 6,39-6,43 (1H, m), 6,77-6,83 (2H, m), 6,93 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,03-7,12 (3H, m), 7,24-7,32 (7H, m), 7,36-7,42 (2H, m), 7,49-7,56 (1H, m), 7,83 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

Ejemplo 208

50 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,10 (3H, d,  $J = 1,5$  Hz), 2,18 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,45 (4H, sa), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,62 (4H, sa), 4,14 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,14 (2H, s), 6,39-6,43 (1H, m), 6,77-6,83 (2H, m), 6,93 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,03-7,12 (3H, m), 7,24-7,32 (7H, m), 7,36-7,42 (2H, m), 7,49-7,56 (1H, m), 7,83 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

Ejemplo 209

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,80 (3H, d,  $J = 1,5$  Hz), 1,95 (3H, d,  $J = 1,5$  Hz), 2,17 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,40-2,55 (4H, m), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,49-3,54 (4H, m), 3,73 (2H, sa), 4,14 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 4,99 (2H, s), 6,76-6,82 (2H, m), 6,88 (1H, dd,  $J = 8,8, 0,5$  Hz), 6,96-6,99 (1H, m), 7,00-7,08 (2H, m), 7,10 (1H, d,  $J = 1,7$  Hz), 7,15-7,32 (8H, m), 7,35 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,9$  Hz), 7,81 (1H, d,  $J = 2,7$  Hz).

65 Ejemplo 210

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-2-metilbut-2-en-1-ona

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,80 (3H, d, J = 1,5 Hz), 1,95 (3H, d, J = 1,5 Hz), 2,17 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,40-2,56 (4H, m), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,49-3,55 (4H, m), 3,73 (2H, sa), 4,13 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,99 (2H, s), 6,79-6,86 (2H, m), 6,88 (1H, dd, J = 8,8, 0,5 Hz), 6,91-7,00 (3H, m), 7,10 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,19 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,24-7,32 (6H, m), 7,35 (1H, dd, J = 8,8, 3,2 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 2,9, 0,5 Hz).

Ejemplo 211

10 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-2-metilbut-2-en-1-ona

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,80 (3H, d, J = 1,5 Hz), 1,96 (3H, d, J = 1,5 Hz), 2,18 (3H, s), 2,40-2,55 (4H, m), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,49-3,55 (4H, m), 3,73 (2H, sa), 4,13 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,15 (2H, s), 6,79-6,86 (2H, m), 6,89-7,00 (4H, m), 7,11 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,24-7,32 (6H, m), 7,36-7,43 (2H, m), 7,49-7,55 (1H, m), 7,84 (1H, d, J = 3,2 Hz).

Ejemplo 212

20 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-2-metil-1-[4-(4-[2-(4-(propan-2-il)fenoxi)etil]bencil]piperazin-1-il)]but-2-en-1-ona

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,80 (3H, d, J = 1,5 Hz), 1,96 (3H, d, J = 1,5 Hz), 2,17 (3H, s), 2,38-2,56 (4H, m), 2,85 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,49-3,55 (4H, m), 3,74 (2H, sa), 4,15 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,15 (2H, s), 6,80-6,87 (2H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,98 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,09-7,16 (3H, m), 7,24-7,32 (6H, m), 7,35-7,43 (2H, m), 7,49-7,55 (1H, m), 7,84 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 213

30 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-2-metil-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)]but-2-en-1-ona

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,80 (3H, d, J = 1,5 Hz), 1,95 (3H, d, J = 1,5 Hz), 2,18 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,38-2,55 (4H, m), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,49-3,55 (4H, m), 3,73 (2H, sa), 4,14 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,25 (2H, s), 6,78-6,82 (2H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,96-6,99 (1H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,10 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,24-7,32 (6H, m), 7,35-7,43 (2H, m), 7,49-7,55 (1H, m), 7,84 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 214

40 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)]but-2-en-1-ona

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,22 (3H, d, J = 1,0 Hz), 2,28 (3H, s), 2,44 (4H, dt, J = 17,3, 4,9 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,49-3,56 (4H, m), 3,66-3,76 (2H, m), 4,14 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,14 (2H, s), 6,24 (1H, d, J = 1,0 Hz), 6,76-6,82 (2H, m), 6,94 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,23-7,32 (7H, m), 7,34-7,42 (3H, m), 7,49-7,55 (1H, m), 7,82 (1H, d, J = 2,7 Hz).

Ejemplo 215

45 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)]but-2-en-1-ona

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,22 (3H, d, J = 0,7 Hz), 2,44 (4H, dt, J = 16,8, 5,1 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,49-3,56 (4H, m), 3,66-3,77 (2H, m), 4,14 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,14 (2H, s), 6,24 (1H, s), 6,79-6,85 (2H, m), 6,94 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,20-7,32 (9H, m), 7,34-7,42 (3H, m), 7,50-7,55 (1H, m), 7,82 (1H, d, J = 3,2 Hz).

Ejemplo 216

55 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)]but-2-en-1-ona

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,22 (3H, d, J = 1,0 Hz), 2,44 (4H, dt, J = 16,6, 4,5 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,49-3,57 (4H, m), 3,68-3,76 (2H, m), 4,13 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,14 (2H, s), 6,24 (1H, d, J = 1,2 Hz), 6,80-6,87 (2H, m), 6,91-7,00 (3H, m), 7,20-7,32 (7H, m), 7,34-7,42 (3H, m), 7,49-7,54 (1H, m), 7,82 (1H, d, J = 3,2 Hz).

Ejemplo 217

65 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)]but-2-en-1-ona

65 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,22 (3H, d, J = 1,0 Hz), 2,44 (4H, dt, J = 16,4, 4,6 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,49-3,57 (4H, m), 3,68-3,74 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,12 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,14 (2H, s), 6,24 (1H, s), 6,79-6,87 (4H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,34-7,43 (7H, m), 7,34-7,42 (3H, m), 7,49-7,55 (1H, m), 7,82 (1H, d, J = 3,2 Hz).



## Ejemplo 218

(E)-3-[3-Cloro-4-((5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-[2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,19 (3H, s), 2,22 (3H, d, J = 1,0 Hz), 2,40-2,50 (4H, m), 2,85 (1H, septeto, J = 7,1 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,49-3,56 (4H, m), 3,68-3,75 (2H, m), 4,15 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,14 (2H, s), 6,23 (1H, d, J = 1,2 Hz), 6,80-6,86 (2H, m), 6,94 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,10-7,16 (2H, m), 7,20-7,32 (7H, m), 7,34-7,42 (3H, m), 7,49-7,54 (1H, m), 7,82 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## 10 Ejemplo 219

(E)-3-[3-Cloro-4-((5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]-1-(4-[4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,60-3,80 (4H, m), 4,13 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,01 (2H, s), 6,77-6,86 (3H, m), 6,90-7,00 (3H, m), 7,02-7,10 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,22-7,32 (4H, m), 7,32-7,42 (4H, m), 7,56-7,63 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 3,2 Hz).

## Ejemplo 220

(E)-3-[3-Cloro-4-((5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]-1-[4-(4-[2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,85 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,60-3,80 (4H, m), 4,15 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,01 (2H, s), 6,77-6,87 (3H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,03-7,17 (5H, m), 7,22-7,29 (4H, m), 7,34-7,42 (4H, m), 7,56-7,63 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 2,9 Hz).

25

## Ejemplo 221

(E)-3-[3-Cloro-4-((5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]-1-(4-[4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,28 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,60-3,80 (4H, m), 4,15 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,01 (2H, s), 6,76-6,84 (3H, m), 6,95 (1H, dd, J = 9,0, 0,5 Hz), 7,03-7,11 (4H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,22-7,30 (4H, m), 7,33-7,42 (4H, m), 7,56-7,62 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 2,7 Hz).

## Ejemplo 222

4-[[6-[2-Cloro-4-[(E)-3-(4-[4-[2-(3-etoxifenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il)oxi]metil]benzonitrilo

- 35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,39 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,60-3,80 (4H, m), 4,00 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,15 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,11 (2H, s), 6,44-6,51 (3H, m), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 8,8, 0,5 Hz), 7,11-7,18 (2H, m), 7,22-7,30 (4H, m), 7,34-7,42 (2H, m), 7,49-7,55 (2H, m), 7,56-7,62 (2H, m), 7,67-7,71 (2H, m), 7,82 (1H, dd, J = 2,9, 0,5 Hz).

40

## Ejemplo 223

4-[[6-[2-Cloro-4-[(E)-3-(4-[4-[2-(3-metoxifenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il)oxi]metil]benzonitrilo

- 45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,09 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,60-3,80 (4H, m), 3,78 (3H, s), 4,16 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,11 (2H, s), 6,45-6,53 (3H, m), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 9,0, 0,5 Hz), 7,13-7,20 (2H, m), 7,22-7,30 (4H, m), 7,34-7,42 (2H, m), 7,50-7,55 (2H, m), 7,56-7,62 (2H, m), 7,64-7,72 (2H, m), 7,82 (1H, dd, J = 2,9, 0,5 Hz).

50

## Ejemplo 224

(E)-3-[3-Cloro-4-((5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]-1-(4-[4-[2-(3-etoxifenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,60-3,80 (4H, m), 4,00 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,15 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,01 (2H, s), 6,44-6,51 (3H, m), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,02-7,11 (2H, m), 7,11-7,18 (2H, m), 7,22-7,30 (4H, m), 7,33-7,42 (4H, m), 7,56-7,63 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 2,9 Hz).

60

## Ejemplo 225

(E)-3-(3,5-Dimetil-4-[[5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-(4-[4-[2-(3-etoxifenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 65 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,11 (6H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,60-3,80 (4H, m), 4,00 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,15 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,25 (2H, d, J = 0,7 Hz), 6,44-6,51 (3H, m), 6,78 (1H,

## ES 2 521 016 T3

d, J = 15,4 Hz), 6,83 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,15 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,23-7,29 (6H, m), 7,33 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,60 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,83 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,87 (1H, d, J = 0,7 Hz), 8,83 (1H, d, J = 0,5 Hz).

### Ejemplo 226

5 (E)-3-(3,5-Dimetil-4-[[5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,11 (6H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,85 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 2,60-3,80 (4H, m), 4,15 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,25 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,81-6,86 (3H, m), 7,10-7,16 (2H, m), 7,23-7,30 (6H, m), 7,33 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,60 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,83 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,87 (1H, s), 8,83 (1H, s).

### Ejemplo 227

15 (E)-3-(3,5-Dimetil-4-[[5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil]piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,11 (6H, s), 2,28 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,60-3,80 (4H, m), 4,15 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,25 (2H, d, J = 0,7 Hz), 6,75-6,85 (4H, m), 7,04-7,10 (2H, m), 7,24-7,30 (6H, m), 7,33 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,60 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,83 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,87 (1H, d, J = 0,7 Hz), 8,83 (1H, d, J = 0,5 Hz).

### Ejemplo 228

25 (E)-3-(3,5-Dimetil-4-[[5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil]piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12 (6H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,60-3,80 (4H, m), 4,13 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,25 (2H, d, J = 0,7 Hz), 6,78 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,81-6,86 (3H, m), 6,92-6,99 (2H, m), 7,22-7,30 (6H, m), 7,33 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,60 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,80-7,85 (1H, m), 7,87 (1H, d, J = 0,7 Hz), 8,83 (1H, d, J = 0,7 Hz).

### Ejemplo 229

35 (E)-3-(3,5-Dimetil-4-[[5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]etil]bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,29 (6H, d, J = 5,9 Hz), 2,11 (6H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,60-3,80 (4H, m), 4,12 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,41 (1H, septeto, J = 5,9 Hz), 5,25 (2H, d, J = 0,7 Hz), 6,78 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,81-6,85 (5H, m), 7,24-7,30 (6H, m), 7,33 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,60 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,83 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,87 (1H, d, J = 0,7 Hz), 8,83 (1H, d, J = 0,5 Hz).

### Ejemplo 230

45 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[3-(4-fluorofenoxi)propil]bencil]piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

Pf: 132,9-133,6 °C

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,07-2,11 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,80 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,51 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 3,92 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,98 (2H, s), 6,77-6,85 (3H, m), 6,90-6,99 (3H, m), 7,16-7,20 (4H, m), 7,23-7,30 (5H, m), 7,34-7,37 (1H, m), 7,45 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,79-7,80 (1H, m).

### Ejemplo 231

55 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{3-[4-(propan-2-il)fenoxi]propil]bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

Pf: 108,6-109,2 °C

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,07-2,11 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,47 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,80 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,85 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 3,51 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 3,95 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,98 (2H, s), 6,77-6,85 (3H, m), 6,91 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,11-7,15 (2H, m), 7,17-7,20 (4H, m), 7,23-7,30 (5H, m), 7,35 (1H, dd, J = 9,0, 2,9 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz).

### Ejemplo 232

65 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[3-(4-fluorofenoxi)propil]bencil]piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

Pf: 110,6-112,3 °C

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,07-2,11 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,80 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 3,51 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 3,92 (2H, t,  $J = 6,4$  Hz), 5,14 (2H, s), 6,78-6,85 (3H, m), 6,93-6,99 (3H, m), 7,17 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,23-7,32 (5H, m), 7,37-7,41 (2H, m), 7,45 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,50-7,53 (1H, m), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,81-7,82 (1H, m).

5

## Ejemplo 233

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{3-[4-(propan-2-il)fenoxi]propil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,07-2,11 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,80 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 2,85 (1H, septeto,  $J = 6,8$  Hz), 3,51 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 3,95 (2H, t,  $J = 6,4$  Hz), 5,14 (2H, s), 6,78-6,85 (3H, m), 6,94 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,13 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,18 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,23-7,31 (5H, m), 7,37-7,40 (2H, m), 7,45 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,50-7,53 (1H, m), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,81 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo 234

4-{{[6-{2-Cloro-6-metil-4-[(E)-3-oxo-3-[4-[4-(3-fenoxipropil)bencil]piperazin-1-il}prop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il}oxi]metil}benzonitrilo

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,11 (2H, tt,  $J = 6,9, 6,9$  Hz), 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,8$  Hz), 2,81 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 3,51 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 3,97 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 5,09 (2H, s), 6,80 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,89-6,96 (4H, m), 7,18 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,23-7,30 (5H, m), 7,37 (1H, ddd,  $J = 8,9, 3,1, 1,0$  Hz), 7,45 (1H, s), 7,51-7,58 (3H, m), 7,68 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,76 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo 235

25 4-{{[6-{2-Cloro-4-[(E)-3-(4-[4-(3-(4-fluorofenoxi)propil]bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi]piridin-3-il}oxi]metil}benzonitrilo

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,06-2,13 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,80 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,65-3,75 (4H, m), 3,93 (2H, t,  $J = 6,2$  Hz), 5,10 (2H, s), 6,78-6,85 (3H, m), 6,93-7,00 (3H, m), 7,18 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,25 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,29 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,37 (1H, dd,  $J = 9,0, 3,2$  Hz), 7,45 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 7,52 (2H, dd,  $J = 7,9, 0,6$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,69 (2H, dt,  $J = 8,2, 1,7$  Hz), 7,77 (1H, dd,  $J = 3,2, 0,5$  Hz).

## Ejemplo 236

35 4-{{[6-{2-cloro-4-[(E)-3-[4-(4-{3-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]propil}bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi]piridin-3-il}oxi]metil}benzonitrilo

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,09-2,16 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,81 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 3,99 (2H, t,  $J = 6,2$  Hz), 5,09 (2H, s), 6,80 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,95 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,15-7,18 (3H, m), 7,21-7,26 (3H, m), 7,29 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz), 7,37 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,1$  Hz), 7,45 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,52 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,67-7,69 (2H, m), 7,76 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz), 8,03 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo 237

45 4-{{[6-{2-Cloro-6-metil-4-[(E)-3-[4-(4-{3-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]propil}bencil)-piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il}oxi]metil}benzonitrilo

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,07-2,14 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,47-2,49 (7H, m), 2,81 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 3,51 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 3,98 (2H, t,  $J = 6,2$  Hz), 5,09 (2H, s), 6,80 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,95 (1H, dd,  $J = 8,9, 0,6$  Hz), 7,05 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,09 (1H, dd,  $J = 8,5, 2,9$  Hz), 7,17 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,24 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,29 (1H, t,  $J = 1,1$  Hz), 7,37 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,1$  Hz), 7,45 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 7,51-7,59 (3H, m), 7,68 (2H, dt,  $J = 8,2, 1,8$  Hz), 7,76 (1H, dd,  $J = 3,2, 0,5$  Hz), 8,18 (1H, dd,  $J = 2,9, 0,7$  Hz).

## Ejemplo 238

55 4-{{[6-{2-Cloro-6-metil-4-[(E)-3-(4-[4-(3-(4-metilfenoxi)propil]bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il}oxi]metil}benzonitrilo

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,05-2,12 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 2,80 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz), 3,51 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 3,94 (2H, t,  $J = 6,2$  Hz), 5,09 (2H, s), 6,78-6,82 (3H, m), 6,95 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,07 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,18 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,24 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,29 (1H, d,  $J = 1,7$  Hz), 7,37 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,2$  Hz), 7,45 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,51-7,58 (3H, m), 7,68 (2H, dt,  $J = 8,4, 1,7$  Hz), 7,77 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

## Ejemplo 239

65 4-{{[6-{2-Cloro-6-metil-4-[(E)-3-oxo-3-[4-(4-{3-[4-(propan-2-il)fenoxi]propil}bencil)-piperazin-1-il]prop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il}oxi]metil}benzonitrilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (3H, s), 1,23 (3H, s), 2,06-2,13 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,78-2,91 (3H, m), 3,51 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 3,95 (2H, t,  $J = 6,3$  Hz), 5,09 (2H, s), 6,78-6,85 (3H, m), 6,95 (1H, dd,  $J = 9,0$ ,

0,5 Hz), 7,13 (2H, dt, J = 9,4, 2,4 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 9,0, 3,1 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,51-7,59 (3H, m), 7,68 (2H, dt, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 3,1, 0,5 Hz).

## 5 Ejemplo 240

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-[4-({4-[2-(4-metilfenoxi)etil]fenil}amino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,36-1,49 (2H, m), 2,10-2,21 (5H, m), 2,28 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,93-3,07 (3H, m), 3,22-3,60 (3H, m), 4,00-4,11 (3H, m), 4,50-4,64 (1H, m), 4,98 (2H, s), 6,56-6,62 (2H, m), 6,76-6,82 (2H, m), 6,83 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 9,0, 0,5 Hz), 7,20-7,12 (4H, m), 7,18 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,24-7,31 (3H, m), 7,35 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 2,9, 0,5 Hz).

## Ejemplo 241

15 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-[4-({4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]fenil}amino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,34-1,48 (2H, m), 2,10-2,20 (5H, m), 2,35 (3H, s), 2,92-3,07 (3H, m), 3,20-3,39 (1H, m), 3,42-3,60 (2H, m), 4,00-4,11 (3H, m), 4,48-4,64 (1H, m), 4,98 (2H, s), 6,56-6,62 (2H, m), 6,78-6,88 (3H, m), 6,90-6,99 (3H, m), 7,06-7,12 (2H, m), 7,18 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,26-7,31 (3H, m), 7,35 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 2,4, 0,5 Hz).

## Ejemplo 242

25 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-[4-[2-({4-(propan-2-il)fenil}amino)etil]bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,20 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,19 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,49 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,80 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,38 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,60-3,82 (5H, m), 4,98 (2H, s), 6,54-6,60 (2H, m), 6,79 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 8,8, 0,5 Hz), 7,01-7,08 (2H, m), 7,16-7,22 (4H, m), 7,25-7,30 (5H, m), 7,35 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 3,2, 0,5 Hz).

## Ejemplo 243

35 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-[4-[2-({4-(propan-2-il)fenil}amino)etil]bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,20 (6H, d, J = 7,1 Hz), 2,19 (3H, s), 2,49 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,80 (1H, septeto, J = 7,1 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,38 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,52-3,80 (5H, m), 5,14 (2H, s), 6,54-6,60 (2H, m), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 8,8, 0,5 Hz), 7,01-7,08 (2H, m), 7,16-7,22 (2H, m), 7,22-7,32 (5H, m), 7,36-7,42 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,48-7,54 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 3,2, 0,5 Hz).

## Ejemplo 244

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-[4-[2-({metil[4-(propan-2-il)fenil]amino)etil]bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d, J = 7,1 Hz), 2,19 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,76-2,90 (6H, m), 3,49-3,56 (4H, m), 3,60-3,80 (4H, m), 4,98 (2H, s), 6,66-6,72 (2H, m), 6,79 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 9,0, 0,5 Hz), 7,08-7,14 (2H, m), 7,15-7,21 (4H, m), 7,24-7,32 (5H, m), 7,35 (1H, dd, J = 8,8, 3,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 3,2, 0,5 Hz).

## 50 Ejemplo 245

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-[4-[2-({4-fluorofenil}(metil)amino)etil]bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,47 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,78-2,90 (5H, m), 3,48-3,55 (4H, m), 3,60-3,80 (4H, m), 5,14 (2H, s), 6,60-6,67 (2H, m), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,90-6,98 (3H, m), 7,15 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,22-7,31 (5H, m), 7,36-7,42 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,49-7,55 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,81 (1H, d, J = 3,2 Hz).

## Ejemplo 246

60 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-[4-[2-({4-fluorofenil}amino)etil]bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

65 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,49 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,36 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,50-3,80 (7H, m), 5,14 (2H, s), 6,51-6,56 (2H, m), 6,79 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,85-6,91 (2H, m), 6,94 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,24-7,31 (5H, m), 7,35-7,41 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,49-7,54 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 3,2 Hz).

## Ejemplo 247

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-((5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(4-fluorofenil)(metil)amino]etil}bencil)pipe  
razin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,47 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,78-2,90 (5H, m), 3,47-3,55 (4H, m), 3,60-3,80 (4H, m), 4,98 (2H, s), 6,60-6,66 (2H, m), 6,79 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,88-6,98 (3H, m), 7,12-7,21 (4H, m), 7,20-7,32 (5H, m), 7,35 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## 10 Ejemplo 248

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-((5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(4-fluorofenil)amino]etil}bencil)piperazin-  
1-il]prop-2-en-1-ona

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,49 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,90 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,36 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,50-3,80 (7H, m), 4,98 (2H, s), 6,50-6,58 (2H, m), 6,79 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,84-6,94 (3H, m), 7,18 (4H, d, J = 7,8 Hz), 7,24-7,31 (5H, m), 7,35 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 249

- 20 (E)-3-[3-Cloro-4-((5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(4-fluorofenil)amino]etil}bencil)piperazin-1-il]pro  
p-2-en-1-ona

- 25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,49 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,90 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,36 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,49-3,80 (7H, m), 5,01 (2H, s), 6,50-6,58 (2H, m), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,84-6,92 (2H, m), 6,95 (1H, dd, J = 8,8, 0,5 Hz), 7,04-7,11 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,24-7,30 (2H, m), 7,33-7,42 (4H, m), 7,56-7,63 (2H, m), 7,84 (1H, dd, J = 3,2, 0,5 Hz).

## Ejemplo 250

- 30 4-(((6-(2-Cloro-4-((E)-3-[4-(4-{2-[(4-fluorofenil)amino]etil}bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)piridin-3-il)oxi  
)metil)benzonitrilo

- 35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,49 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,90 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,36 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,49-3,80 (7H, m), 5,11 (2H, s), 6,50-6,57 (2H, m), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,85-6,92 (2H, m), 6,97 (1H, dd, J = 8,8, 0,5 Hz), 7,12-7,21 (3H, m), 7,24-7,30 (2H, m), 7,33-7,43 (2H, m), 7,49-7,55 (2H, m), 7,57-7,62 (2H, m), 7,66-7,71 (2H, m), 7,82 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 251

- 40 4-(((6-(2-Cloro-4-((E)-3-[4-(4-{2-[(4-metoxifenil)amino]etil}bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)piridin-3-il)oxi  
)metil)benzonitrilo

- 45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,49 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,90 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,36 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,43 (1H, sa), 3,52 (2H, s), 3,60-3,80 (7H, m), 5,11 (2H, s), 6,55-6,61 (2H, m), 6,75-6,84 (3H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,24-7,30 (2H, m), 7,35-7,42 (2H, m), 7,52 (2H, d, J = 15,6 Hz), 7,55-7,63 (2H, m), 7,66-7,71 (2H, m), 7,82 (1H, d, J = 3,2 Hz).

## Ejemplo 252

(E)-3-[3-Cloro-4-((5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(4-metoxifenil)amino]etil}bencil)piperazin-1-il]pr  
op-2-en-1-ona

- 50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,49 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,90 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,36 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,40-3,60 (3H, m), 3,60-3,80 (7H, m), 5,01 (2H, s), 6,56-6,62 (2H, m), 6,75-6,84 (3H, m), 6,95 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,04-7,11 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,24-7,30 (2H, m), 7,33-7,42 (4H, m), 7,56-7,63 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 3,2 Hz).

## 55 Ejemplo 253

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-((5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(4-metoxifenil)amino]etil}bencil)piperazin  
-1-il]prop-2-en-1-ona

- 60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,49 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,90 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,36 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,40-3,50 (3H, m), 3,60-3,80 (7H, m), 4,98 (2H, s), 6,56-6,61 (2H, m), 6,76-6,82 (3H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (4H, d, J = 8,1 Hz), 7,24-7,31 (5H, m), 7,35 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 254

- 65 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-((5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]-1-(4-{4-(2-[(4-(propan-2-il)fenil]amino)etil]fenil]amin  
o)piperidin-1-il}prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,20 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,32-1,48 (2H, m), 2,10-2,22 (5H, m), 2,35 (3H, s), 2,75-2,85 (3H, m), 2,90-3,10 (1H, m), 3,22-3,38 (3H, m), 3,41-3,60 (3H, m), 4,00-4,11 (1H, m), 4,49-4,67 (1H, m), 4,98 (2H, s), 6,53-6,62 (4H, m), 6,84 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,01-7,08 (4H, m), 7,18 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,26-7,31 (3H, m), 7,35 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 3,2 Hz).

5

## Ejemplo 255

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{[2-(4-metoxifenoxi)quinolin-6-il]metil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,52 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,60-3,80 (6H, m), 3,85 (3H, s), 5,14 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,91-6,98 (3H, m), 7,05 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,13-7,21 (2H, m), 7,22-7,32 (2H, m), 7,36-7,42 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,48-7,69 (4H, m), 7,76 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,81 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,02 (1H, s), 8,07 (1H, d, J = 8,7 Hz).

## 15 Ejemplo 256

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-({2-[4-(propan-2-il)fenoxi]quinolin-6-il]metil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,29 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,53 (4H, t, J = 5,0 Hz), 2,96 (1H, septeto, J = 6,9 Hz), 3,60-3,82 (6H, m), 5,14 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,12-7,19 (2H, m), 7,24-7,32 (5H, m), 7,36-7,42 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,49-7,54 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,7, 1,8 Hz), 7,67 (1H, s), 7,76-7,84 (2H, m), 8,08 (1H, d, J = 8,7 Hz).

## Ejemplo 257

25 4-{{[6-{2-Cloro-4-[(E)-3-(4-{[2-(4-metoxifenoxi)quinolin-6-il]metil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il}oxi]metil}benzonitrilo

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,52 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,60-3,80 (6H, m), 3,84 (3H, s), 5,11 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,92-6,99 (3H, m), 7,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,12-7,20 (3H, m), 7,34-7,42 (2H, m), 7,49-7,55 (2H, m), 7,57-7,64 (3H, m), 7,65-7,71 (3H, m), 7,76 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8,8 Hz).

## Ejemplo 258

35 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,46 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,47 (2H, s), 3,63-3,73 (4H, m), 5,14 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,88-6,92 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,15-7,21 (2H, m), 7,23-7,32 (5H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,51-7,53 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,04-8,09 (2H, m).

40

## Ejemplo 259

(E)-3-[4-({5-[(3,4-Difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenil)-2-oxoetoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

45 Pf: 117,5-118,4 °C

## Ejemplo 260

(E)-3-[4-({5-[(2,3-Diclorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenil)-2-oxoetoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

50

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,21 (3H, s), 2,43-2,46 (7H, m), 3,47 (2H, s), 3,63-3,73 (4H, m), 5,16 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,87-6,92 (3H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,21-7,27 (3H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,34-7,37 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,63 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,89-7,93 (3H, m).

## 55 Ejemplo 261

4-{{[6-{2-Fluoro-4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-metilfenil)-2-oxoetoxi]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il}oxi]metil}benaonitrilo

60 Pf: 140,3-141,4 °C

60

## Ejemplo 262

(E)-1-[4-(4-Clorobencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[2-(4-metilfenil)-etoxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

Pf: 142,2-142,9 °C

65

## Ejemplo 263

(E)-1-[4-(4-Clorobencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-4-({5-[2-(3,4-diclorofenil)etoxi]-piridin-2-il}oxi)-5-metil-fenil]prop-2-en-1-ona

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,18 (3H, s), 2,47 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,03 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,50 (2H, s), 3,65-3,74 (4H, m), 4,13 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,79 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,28-7,32 (6H, m), 7,37-7,38 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,2 Hz), 7,71 (1H, d, J = 3,0 Hz).

Ejemplo 264

10 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-[4-(2-hidroxietil)bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,40-1,43 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,47-2,50 (4H, m), 2,88 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,52 (2H, s), 3,63-3,66 (2H, m), 3,73-3,76 (2H, m), 3,85-3,90 (2H, m), 5,14 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,19-7,32 (7H, m), 7,38-7,59 (5H, m), 7,81 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 265

20 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-[4-(4-clorofenoxi)bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,47-2,51 (4H, m), 3,52 (2H, s), 3,64-3,67 (2H, m), 3,74-3,77 (2H, m), 5,13 (2H, s), 6,81 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,92-6,99 (5H, m), 7,25-7,31 (7H, m), 7,38-7,40 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,50-7,53 (1H, m), 7,58 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 266

25 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-[4-(4-clorofenoxi)bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,48-2,49 (4H, m), 3,52 (2H, s), 3,64-3,67 (2H, m), 3,74-3,76 (2H, m), 4,98 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,91-6,97 (5H, m), 7,17-7,20 (2H, m), 7,26-7,30 (7H, m), 7,36 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,46 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 267

(E)-1-[4-(Bifenil-4-ilmetil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-en-1-ona

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,52-2,53 (4H, m), 3,59 (2H, s), 3,66-3,68 (2H, m), 3,76-3,78 (2H, m), 5,14 (2H, s), 6,81 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,25-7,47 (11H, m), 7,50-7,62 (6H, m), 7,81 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 268

40 (E)-1-[4-(Bifenil-4-ilmetil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)-oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,52-2,53 (4H, m), 3,59 (2H, s), 3,65-3,68 (2H, m), 3,76-3,78 (2H, m), 4,98 (2H, s), 6,81 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,26-7,46 (10H, m), 7,55-7,62 (5H, m), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 269

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-[4-(propan-2-il)fenoxi]bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,25 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,19 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,48-2,49 (4H, m), 2,87-2,94 (1H, m), 3,51 (2H, s), 3,64-3,66 (2H, m), 3,74-3,76 (2H, m), 4,98 (2H, s), 6,81 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,90-6,98 (5H, m), 7,17-7,21 (4H, m), 7,25-7,30 (5H, m), 7,35 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,46 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 270

55 4-[[[6-(2-Cloro-6-metil-4-[(E)-3-oxo-3-(4-[4-(propan-2-il)fenoxi]bencil]piperazin-1-il)prop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il)oxi]metil]benzotrilo

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,25 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,19 (3H, s), 2,53-2,57 (4H, m), 2,88-2,93 (1H, m), 3,57 (2H, s), 3,66-3,69 (2H, m), 3,76-3,78 (2H, m), 5,09 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,92-6,97 (5H, m), 7,19 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,24-7,30 (3H, m), 7,37 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,45 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 271

65 (E)-3-[4-({5-[(2,4-Difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-[4-[4-[2-[4-(propan-2-il)fenil]etoxi]bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,48 (4H, t, J = 5,0 Hz), 2,85 (1H, septeto, J = 7,1 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,63-3,75 (4H, m), 4,15 (2H, t, J = 7,0 Hz), 5,06 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,82-6,88 (3H, m), 6,88-6,93 (1H, m), 6,96 (1H, dd, J = 8,8, 0,5 Hz), 7,11-7,15 (2H, m), 7,19 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,23-7,30 (5H, m), 7,33 (1H, dd, J = 11,4, 2,1 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,41-7,47 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 3,2, 0,5 Hz).

Ejemplo 272

(E)-3-[4-({5-[(2,3-Difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenil]etoxi}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d, J = 7,1 Hz), 2,48 (4H, t, J = 5,0 Hz), 2,85 (1H, septeto, J = 7,1 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,15 (2H, t, J = 7,0 Hz), 5,13 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,82-6,85 (2H, m), 6,97 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,08-7,30 (11H, m), 7,33 (1H, dd, J = 11,2, 2,0 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,60 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,85 (1H, d, J = 3,2 Hz).

Ejemplo 273

4-({[6-(2-Cloro-4-((E)-3-[4-(4-clorobencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi}metil)benzonitrilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,46-2,47 (4H, m), 3,50 (2H, s), 3,63-3,66 (2H, m), 3,73-3,75 (2H, m), 5,09 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,96 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,26-7,32 (5H, m), 7,37 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,45 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 274

4-({[6-(2-Cloro-6-metil-4-((E)-3-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi)piridin-3-il]oxi}metil)benzonitrilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,47-2,48 (4H, m), 3,50 (2H, s), 3,64-3,68 (2H, m), 3,71-3,73 (2H, m), 5,09 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,14 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,21 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,29 (1H, s), 7,37 (1H, dd, J = 9,0, 2,9 Hz), 7,47-7,55 (4H, m), 7,67 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,7 Hz).

Ejemplo 275

(2E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-metoxiprop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,39 (3H, s), 3,52 (2H, s), 3,64 (2H, sa), 3,73 (2H, sa), 4,10 (2H, dd, J = 6,1, 1,5 Hz), 4,98 (2H, s), 6,28 (1H, dt, J = 16,1, 6,1 Hz), 6,61 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,79 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 8,9, 0,6 Hz), 7,19 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,27-7,30 (5H, m), 7,34-7,37 (3H, m), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 3,2, 0,6 Hz).

Ejemplo 276

4-({[6-(2,6-Dimetil-4-((E)-3-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi)piridin-3-il]oxi}metil)benzonitrilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,11 (6H, s), 2,35 (3H, s), 2,47-2,48 (4H, m), 3,50 (2H, s), 3,63-3,66 (2H, m), 3,72-3,75 (2H, m), 5,09 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,83 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,14 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,25-7,26 (2H, m), 7,33 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,60 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,80 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 277

4-({[6-4-[(E)-3-4-[4-(4-Clorofenoxi)bencil]piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il]oxi}metil)benzonitrilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12 (6H, s), 2,48-2,49 (4H, m), 3,52 (2H, s), 3,65-3,68 (2H, m), 3,74-3,76 (2H, m), 5,09 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,94-6,96 (4H, m), 7,25-7,35 (7H, m), 7,52 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,61 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 278

(2E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-metoxiprop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12 (6H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,39 (3H, s), 3,52 (2H, s), 3,65 (2H, sa), 3,73 (2H, sa), 4,10 (2H, dd, J = 6,0, 1,3 Hz), 4,98 (2H, s), 6,28 (1H, dt, J = 15,9, 6,0 Hz), 6,61 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,78 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,04-7,09 (2H, m), 7,24-7,39 (9H, m), 7,61 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 279

4-({[6-4-[(E)-3-[4-(Bifenil-4-ilmetil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il]oxi}metil)benzonitrilo



o

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,11 (6H, s), 2,52-2,53 (4H, m), 3,58 (2H, s), 3,66-3,69 (2H, m), 3,75-3,78 (2H, m), 5,08 (2H, s), 6,79-6,83 (2H, m), 7,25 (2H, s), 7,31-7,36 (2H, m), 7,39-7,46 (4H, m), 7,52 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,58-7,61 (5H, m), 7,68 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 280

4-[[[6-[4-[(E)-3-[4-[4-(2-Hidroxietil)bencil]piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi]piridin-3-il]oxi]metil]benz onitrilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,40-1,41 (1H, m), 2,11 (6H, s), 2,47-2,49 (4H, m), 2,87 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,66 (2H, m), 3,73-3,75 (2H, m), 3,87-3,88 (2H, m), 5,09 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,26-7,28 (4H, m), 7,33 (1H, dd, J = 8,9, 2,9 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,61 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 281

(E)-3-(3,5-Dimetil-4-[[5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-[4-[4-(2-hidroxietil)bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-on a

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,42-1,45 (1H, m), 2,12 (6H, s), 2,47-2,49 (4H, m), 2,88 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,66 (2H, m), 3,73-3,75 (2H, m), 3,87-3,88 (2H, m), 5,06 (2H, s), 6,78 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,26-7,28 (4H, m), 7,33-7,34 (3H, m), 7,61 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,80 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,62 (2H, d, J = 5,9 Hz).

Ejemplo 282

(2E)-3-[4-[[5-[(4-Metoxibencil)oxi]piridin-2-il]oxi]-3,5-dimetilfenil]-1-[4-[4-[(1E)-3-metoxiprop-1-en-1-il]bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12 (6H, s), 2,48 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,39 (3H, s), 3,52 (2H, s), 3,66 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 3,81 (3H, s), 4,10 (2H, dd, J = 6,2, 1,5 Hz), 4,95 (2H, s), 6,28 (1H, dt, J = 15,9, 6,2 Hz), 6,61 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,76-6,80 (2H, m), 6,91 (2H, dt, J = 9,1, 2,4 Hz), 7,24-7,37 (9H, m), 7,61 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,7 Hz).

Ejemplo 283

(E)-3-[4-[[5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi]-3-metoxifenil]-1-[4-[4-(2-hidroxietil)bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,15-2,18 (1H, m), 2,46-2,48 (4H, m), 2,85 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,50 (2H, s), 3,63-3,65 (2H, m), 3,72-3,75 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,84 (2H, t, J = 6,7 Hz), 5,14 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,90-6,91 (1H, m), 7,08-7,14 (3H, m), 7,19 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,26-7,29 (4H, m), 7,34-7,40 (2H, m), 7,50-7,52 (1H, m), 7,63 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,86-7,86 (1H, m).

Ejemplo 284

(E)-3-(3-Cloro-4-[[5-[[4-(difluorometoxi)bencil]oxi]piridin-2-il]oxi]-5-metilfenil)-1-[4-(4-metilbencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,51 (2H, s), 3,64 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 5,01 (2H, s), 6,51 (1H, t, J = 73,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,13-7,15 (4H, m), 7,21 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,29 (1H, sa), 7,36 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,45 (1H, sa), 7,56 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 285

(E)-3-(3-Cloro-4-[[5-[[4-(difluorometoxi)bencil]oxi]piridin-2-il]oxi]-5-metilfenil)-1-[4-[4-(propan-2-iloxi)bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,34 (6H, d, J = 6,1 Hz), 2,19 (3H, s), 2,47 (4H, sa), 3,47 (2H, s), 3,64 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 4,54 (1H, septeto, J = 6,1 Hz), 5,00 (2H, s), 6,51 (1H, t, J = 73,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,29 (1H, sa), 7,36 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,45 (1H, sa), 7,56 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,7 Hz).

Ejemplo 286

4-[[[6-[2-Cloro-4-[(E)-3-[4-[4-(3-hidroxiopropil)bencil]piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi]piridin-3-il]oxi]metil]benz onitrilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,33 (1H, sa), 1,87-1,94 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 5,0 Hz), 2,71 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,51 (2H, s), 3,64-3,74 (6H, m), 5,09 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 9,0, 0,5 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,23-7,29 (3H, m), 7,37 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,51-7,58 (3H, m), 7,67-7,70 (2H, m), 7,76-7,77 (1H, m).

## Ejemplo 287

4-[[[6-(2-cloro-4-[(1E)-3-(4-{4-[(1E)-3-hidroxi-prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi]piridin-3-il)oxi]metil]benzonitrilo

- 5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,52 (1H, sa), 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,33 (2H, d,  $J = 5,7$  Hz), 5,09 (2H, s), 6,37 (1H, dt,  $J = 16,0, 5,7$  Hz), 6,62 (1H, d,  $J = 16,0$  Hz), 6,80 (1H, d,  $J = 15,6$  Hz), 6,96 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,26-7,29 (3H, m), 7,35-7,39 (3H, m), 7,45 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,51-7,59 (3H, m), 7,68 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,77 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## 10 Ejemplo 288

4-[[[6-(2-cloro-4-[(E)-3-(4-{3-fluoro-4-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)oxi]bencil]-piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi]piridin-3-il)oxi]metil]benzonitrilo

- 15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,30 (6H, s), 2,19 (3H, s), 2,47-2,49 (5H, m), 3,49 (2H, s), 3,60 (2H, s), 3,65-3,67 (2H, m), 3,74-3,77 (2H, m), 5,09 (2H, s), 6,81 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,94-7,05 (3H, m), 7,12 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 7,28-7,29 (1H, m), 7,36-7,38 (1H, m), 7,44-7,47 (1H, m), 7,53-7,57 (3H, m), 7,68 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,76 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo 289

- 20 A una solución de ácido (E)-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-enoico (139 mg) y trifluoroacetato de 4-(2-[4-(piperazin-1-ilmetil)-fenil]etoxi)benzonitrilo (131 mg) en DMF (6 ml) se le añadió DEPC (0,073 ml) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,165 ml) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 hora, a la mezcla de reacción se le añadió  $\text{H}_2\text{O}$ , y se extrajo con  $\text{AcOEt}$ . La fase orgánica se lavó con  $\text{NaCl}$  acuoso saturado, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ( $\text{AcOEt}$ ) para dar

- 25 4-{2-[4-({4-[(E)-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-enoil]piperazin-1-il)metil]fenil]etoxi}benzonitrilo en forma de un material amorfo de color amarillo pálido (195 mg).  
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, sa), 3,11 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,65-3,74 (4H, m), 4,21 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,09 (2H, s), 6,81 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,92-6,95 (3H, m), 7,25-7,29 (5H, m), 7,37 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,1$  Hz), 7,45 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,51-7,59 (5H, m), 7,64 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,78 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

- 30 Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 289 usando materiales de partida adecuados.

## Ejemplo 290

- 35 (E)-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo)etil]bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,02-2,08 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 2,81-2,88 (4H, m), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,14 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 4,98 (2H, s), 6,69 (1H, dd,  $J = 8,1, 2,4$  Hz), 6,79-6,81 (2H, m), 6,92 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,10 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,19 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,23-7,28 (7H, m,  $J = 8,6$  Hz), 7,35 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,1$  Hz), 7,45 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,79 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo 291

- 45 (E)-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,18 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,47 (4H, sa), 3,07 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,50 (2H, s), 3,63-3,74 (4H, m), 4,13 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,06 (2H, s), 6,79-6,82 (3H, m), 6,94 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,05 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,24-7,27 (5H, m), 7,35 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,1$  Hz), 7,45 (1H, s), 7,50 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,62 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,77 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

## Ejemplo 292

- 55 (E)-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,18 (3H, s), 2,47 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,07 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 3,51 (2H, s), 3,63-3,74 (4H, m), 4,12 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 5,07 (2H, s), 6,79-6,83 (3H, m), 6,94 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,20-7,26 (7H, m), 7,36 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,1$  Hz), 7,45 (1H, d,  $J = 1,7$  Hz), 7,51 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,63 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,77 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo 293

- 65 (E)-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-yodofenoxi)etil]bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,18 (3H, s), 2,47 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,06 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,51 (2H, s), 3,63-3,74 (4H, m), 4,12 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,07 (2H, s), 6,64-6,67 (2H, m), 6,81 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,94 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,22-7,28 (5H, m),

7,36 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,50-7,52 (4H, m), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 294

5 (E)-3-(3-Cloro-5-metil-4-[(5-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-2-il)oxi]fenil)-1-[4-(4-[2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21 (6H, d, J = 7,1 Hz), 2,18 (3H, s), 2,47 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,81-2,88 (1H, m), 3,07 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,51 (2H, s), 3,63-3,74 (4H, m), 4,14 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,06 (2H, s), 6,80-6,83 (3H, m), 6,94 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,25-7,27 (5H, m), 7,36 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 295

15 (E)-3-(3-Cloro-5-metil-4-[(5-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-2-il)oxi]fenil)-1-(4-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ilo)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,74-1,76 (4H, m), 2,18 (3H, s), 2,47 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,67-2,71 (4H, m), 3,06 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,51 (2H, s), 3,63-3,74 (4H, m), 4,13 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,06 (2H, s), 6,61 (1H, s), 6,66 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 6,81 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,93-6,95 (2H, m), 7,25-7,27 (5H, m), 7,36 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,45 (1H, s), 7,50 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,77 (1H, d, J = 3,2 Hz).

## Ejemplo 296

25 (E)-3-(3-Cloro-5-metil-4-[(5-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-2-il)oxi]fenil)-1-(4-[2-(naftalen-2-ilo)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,18 (3H, s), 2,46 (4H, sa), 3,15 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,51 (2H, s), 3,61-3,74 (4H, m), 4,27 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,04 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,12-7,15 (2H, m), 7,28-7,35 (7H, m), 7,38-7,42 (1H, m), 7,45-7,49 (3H, m), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,67-7,74 (3H, m), 7,77 (1H, d, J = 3,2 Hz).

## Ejemplo 297

35 (E)-3-(3-Cloro-5-metil-4-[(5-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-2-il)oxi]fenil)-1-(4-[2-(4-metilfenoxi)etoxi]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,18 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,45 (4H, sa), 3,47 (2H, s), 3,62-3,73 (4H, m), 4,27-4,30 (4H, sa), 5,06 (2H, s), 6,81-6,84 (3H, m), 6,91-6,94 (3H, m), 7,08 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,29 (1H, s), 7,36 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,47-7,50 (3H, m), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 298

45 (E)-1-[4-(4-[2-[(6-Bromopiridin-3-il)oxi]etil]bencil)piperazin-1-il]-3-(3-cloro-5-metil-4-[(5-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]prop-2-en-1-ona

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,10 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,52 (2H, s), 3,65-3,74 (4H, m), 4,19 (2H, t, J = 6,8 Hz), 5,08 (2H, s), 6,81 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,5, 3,2 Hz), 7,23-7,30 (5H, m), 7,33 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,03 (1H, d, J = 3,2 Hz).

## Ejemplo 299

55 (E)-3-(3-Cloro-5-metil-4-[(5-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-2-il)oxi]fenil)-1-(4-[2-(4-etoxifenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,37 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,18 (3H, s), 2,47 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,51 (2H, s), 3,63-3,74 (4H, m), 3,96 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,11 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,07 (2H, s), 6,79-6,83 (5H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,23-7,28 (5H, m), 7,36 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,45 (1H, s), 7,51 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 300

65 (E)-3-(3-Cloro-5-metil-4-[(5-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-2-il)oxi]fenil)-1-[4-(4-[2-[4-(metilsulfonil)fenoxi]etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

70 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,47 (4H, sa), 3,01 (3H, s), 3,12 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,65-3,74 (4H, m), 4,25 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,09 (2H, s), 6,83 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,99-7,01 (2H, m), 7,24-7,30 (5H, m), 7,38 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,52 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,83-7,85 (2H, m).

## Ejemplo 301

(E)-3-(3-Cloro-5-metil-4-[(5-[[4-(trifluorometil)encil]oxi]piridin-2-il)oxi]fenil)-1-(4-{4-[2-(4-fluoro-3-metil-fenoxi)etil]encil})piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,18 (3H, s), 2,22 (3H, d, J = 1,7 Hz), 2,47 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,10 (2H, t, J = 7,0 Hz), 5,07 (2H, s), 6,62-6,66 (1H, m), 6,68-6,71 (1H, m), 6,81 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,87 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,94 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,23-7,28 (5H, m), 7,36 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,45 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,77 (1H, d, J = 3,2 Hz).

Ejemplo 302

10 (E)-3-(3-Cloro-5-metil-4-[(5-[[4-(trifluorometil)encil]oxi]piridin-2-il)oxi]fenil)-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etoxi]encil})piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,46 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,48 (2H, s), 3,63-3,73 (4H, m), 4,27-4,31 (4H, m), 5,08 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,87-6,95 (5H, m), 7,21-7,25 (4H, m), 7,29 (1H, s), 7,36 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,78 (1H, d, J = 3,2 Hz).

Ejemplo 303

20 (E)-3-(3-Cloro-5-metil-4-[(5-[[4-(trifluorometil)encil]oxi]piridin-2-il)oxi]fenil)-1-(4-{4-[2-(4-metilfenil)etoxi]encil})piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,18 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,45 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,05 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,46 (2H, s), 3,62-3,73 (4H, m), 4,13 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,07 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,94 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,16-7,24 (4H, m), 7,28 (1H, s), 7,36 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 304

30 (E)-3-(3-Cloro-5-metil-4-[(5-[[4-(trifluorometil)encil]oxi]piridin-2-il)oxi]fenil)-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]encil})piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,18 (3H, s), 2,45 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,46 (2H, s), 3,62-3,73 (4H, m), 3,78 (3H, s), 4,12 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,07 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,82-6,87 (4H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,18-7,25 (4H, m), 7,28 (1H, s), 7,36 (1H, dd, J = 8,8, 3,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 305

40 (E)-3-(3-Cloro-5-metil-4-[(5-[[4-(trifluorometil)encil]oxi]piridin-2-il)oxi]fenil)-1-(4-{4-[2-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]etil]encil})piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,47 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,51 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,49 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,08 (2H, s), 6,67 (1H, dd, J = 8,8, 0,5 Hz), 6,81 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,22-7,29 (5H, m), 7,36 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,48-7,53 (3H, m), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,07 (1H, dd, J = 2,7, 0,5 Hz).

Ejemplo 306

45 (E)-3-(3-Cloro-5-metil-4-[(5-[[4-(trifluorometil)encil]oxi]piridin-2-il)oxi]fenil)-1-(4-{4-[2-(4-ciclopropilfenoxi)etil]encil})piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,57-0,61 (2H, m), 0,85-0,90 (2H, m), 1,80-1,86 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,47 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,51 (2H, s), 3,63-3,74 (4H, m), 4,13 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,07 (2H, s), 6,78-6,82 (3H, m), 6,94 (1H, dd, J = 8,8, 0,5 Hz), 6,97-7,00 (2H, m), 7,23-7,28 (5H, m), 7,36 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,7 Hz).

Ejemplo 307

55 (E)-3-(3-Cloro-5-metil-4-[(5-[[4-(trifluorometil)encil]oxi]piridin-2-il)oxi]fenil)-1-(4-{4-[2-(piridin-2-iloxi)etil]encil})piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,18 (3H, s), 2,47 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,51 (2H, s), 3,63-3,74 (4H, m), 4,52 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,08 (2H, s), 6,70-6,73 (1H, m), 6,79-6,85 (2H, m), 6,94 (1H, dd, J = 9,0, 0,5 Hz), 7,26-7,29 (5H, m), 7,36 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,50-7,59 (4H, m), 7,63 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,12-8,14 (1H, m).

Ejemplo 308

65 (E)-1-(4-{4-[2-(4-Bromofenoxi)etil]encil})piperazin-1-il)-3-(3-cloro-5-metil-4-[(5-[[4-(trifluorometil)encil]oxi]piridin-2-il)oxi]fenil)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,18 (3H, s), 2,47 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,51 (2H, s), 3,63-3,74 (4H, m), 4,12

(2H, t, J = 7,0 Hz), 5,07 (2H, s), 6,73-6,80 (3H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,22-7,28 (5H, m), 7,32-7,37 (3H, m), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,63 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 309

5 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(5-metilpiridin-2-il)oxi]etil}bencil)piperazi n-1-il]prop-2-en-1-ona

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,18 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,47 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,50 (2H, s), 3,63-3,74 (4H, m), 4,47 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,97 (2H, s), 6,63 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,25-7,29 (7H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,94 (1H, d, J = 2,4 Hz).

## Ejemplo 310

15 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]etil}bencil)piperazi n-1-il]prop-2-en-1-ona

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,18 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,48 (4H, sa), 3,10 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,52 (2H, s), 3,65-3,74 (4H, m), 4,20 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,98 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,14-7,29 (11H, m), 7,35 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 7,45 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,0 Hz).

## Ejemplo 311

25 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]etil}bencil)piperazi n-1-il]prop-2-en-1-ona

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,47-2,49 (7H, m), 3,09 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,19 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,98 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,91 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,4, 2,8 Hz), 7,18 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,23-7,29 (7H, m), 7,35 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,18 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 312

35 (E)-1-[4-(4-{2-[(5-Bromopiridin-2-il)oxi]etil}bencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,18 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,47 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,06 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,51 (2H, s), 3,63-3,74 (4H, m), 4,48 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,97 (2H, s), 6,63 (1H, dd, J = 8,8, 0,5 Hz), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 8,8, 0,5 Hz), 7,18 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,22-7,29 (7H, m), 7,34 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 8,8, 2,7 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,16 (1H, dd, J = 2,6, 0,6 Hz).

## Ejemplo 313

45 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]etil}bencil)piperazi n-1-il]prop-2-en-1-ona

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,18 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,47 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 3,87 (3H, s), 4,16 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,97 (2H, s), 6,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,91 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,17-7,20 (3H, m), 7,23-7,29 (7H, m), 7,35 (1H, dd, J = 8,9, 3,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,79 (2H, t, J = 3,2 Hz).

## Ejemplo 314

55 (E)-1-[4-(4-{2-[(6-Cloro-1,3-benzoxazol-2-il)oxi]etil}bencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,18 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,38-2,40 (4H, m), 3,04 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,47 (2H, s), 3,63-3,73 (4H, m), 4,01 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,97 (2H, s), 6,57 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,82 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,16-7,22 (5H, m), 7,27-7,29 (3H, m), 7,35 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,44 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 315

65 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-(4-etoxifenoxi)etoxi}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

70 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,38 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,18 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,46 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,48 (2H, s), 3,66-3,73 (4H, m), 3,97 (2H, c, J = 7,0 Hz), 4,26-4,29 (4H, m), 4,97 (2H, s), 6,78-6,92 (8H, m), 7,18 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,22-7,29 (5H, m), 7,35 (1H, dd, J = 8,8, 3,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 316

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-(4-metoxifenoxi)etoxi}bencil)piperazin-1-il]

)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,48 (4H, sa), 3,50 (2H, sa), 3,68-3,74 (7H, m), 4,27-4,32 (4H, m), 4,99 (2H, s), 6,77-6,84 (3H, m), 6,92-6,97 (5H, m), 7,19 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,24-7,30 (5H, m), 7,36 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,1$  Hz), 7,46 (1H, d,  $J = 1,7$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,80 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

Ejemplo 317

(E)-1-(4-{4-[2-(1,3-Benzotiazol-2-iloxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,18 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,43 (4H, sa), 3,02 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 3,49 (2H, s), 3,64-3,72 (4H, m), 4,14 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 4,97 (2H, s), 6,81 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,89-6,93 (2H, m), 7,12-7,18 (5H, m), 7,21-7,29 (6H, m), 7,35 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,1$  Hz), 7,40 (1H, dd,  $J = 7,8, 1,2$  Hz), 7,45 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,78 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo 318

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-[4-(4-[2-(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)oxi]etil)bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,18 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,80 (3H, s), 3,13 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,25 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 4,98 (2H, s), 6,80 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,91 (1H, d,  $J = 9,3$  Hz), 6,98 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz), 7,18 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,28-7,29 (7H, m), 7,35 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,1$  Hz), 7,43-7,46 (2H, m), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,64 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,79 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo 319

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-((3S)-3-[metil(4-[2-(4-(propan-2-il)fenoxi)etil]bencil)amino]piperolidin-1-il)]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21 (6H,  $J = 6,9$  Hz), 1,86-2,03 (1H, m), 2,17-2,19 (7H, m), 2,34 (3H, s), 2,81-2,88 (1H, m), 3,02-3,08 (2,5H, m), 3,15-3,17 (0,5H, m), 3,40-3,64 (4H, m), 3,82-3,91 (1,5H, m), 3,99-4,02 (0,5H, m), 4,14 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 4,96 (2H, s), 6,64 (1H, dd,  $J = 15,4, 8,8$  Hz), 6,81-6,84 (2H, m), 6,91 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz), 7,12 (2H, dd,  $J = 8,5, 2,2$  Hz), 7,17 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,22-7,30 (7H, m), 7,33-7,36 (1H, m), 7,47 (1H, d,  $J = 1,7$  Hz), 7,61 (1H, dd,  $J = 15,4, 4,9$  Hz), 7,78-7,80 (1H, m).

Ejemplo 320

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-(4-{4-[2-(4-ciclopropilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,58-0,61 (2H, m), 0,86-0,89 (2H, m), 1,81-1,86 (1H, m), 2,18 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,47 (4H, t,  $J = 5,0$  Hz), 3,07 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,51 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,13 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 4,98 (2H, s), 6,78-6,82 (3H, m), 6,91 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 6,98-7,00 (2H, m), 7,18 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,23-7,29 (7H, m), 7,35 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,1$  Hz), 7,45 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz), 7,56 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,79 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo 321

A una en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) de ácido (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metil-bencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]prop-2-enoico (200 mg) se le añadió N,N-dimetil-4-[2-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]etoxi]anilina (191 mg), DCC (151 mg), y DMAP (5,96 mg) a temperatura ambiente, después la mezcla resultante se agitó durante una noche. La mezcla se evaporó. Al residuo se le añadió AcOEt, después se retiraron por filtración, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 1/1 a 1/0 y después AcOEt/MeOH = 4/1) para proporcionar (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-[4-(4-[2-[4-(dimetilamino)fenoxi]etil]bencil]piperazin-1-il)]prop-2-en-1-ona en forma de un polvo amorfo de color pardo pálido (184 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 2,09 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,34-2,36 (2H, m), 2,40-2,42 (2H, m), 2,78 (6H, s), 2,97 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 3,32 (2H, s), 3,49 (2H, s), 3,55-3,57 (2H, m), 3,70-3,73 (2H, m), 4,08 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 5,05 (2H, s), 6,67-6,69 (2H, m), 6,79-6,81 (2H, m), 7,07 (1H, d,  $J = 9,3$  Hz), 7,19 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,24-7,34 (7H, m), 7,43 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,57-7,59 (1H, m), 7,62-7,62 (1H, m), 7,79-7,82 (2H, m).

Ejemplo 322

A una solución en DMF (5 ml) de (E)-3-[3-cloro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]-1-[4-(4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil]piperazin-1-il)]prop-2-en-1-ona (479 mg) y bromuro de 4-metilbencilo (155 mg) se le añadió hidruro sódico (60 % p/p en aceite, 42 mg) a  $0^\circ\text{C}$ , y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado (10 ml), y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua,  $\text{NaCl}$  acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/MeOH = 1/0 a 9/1) para proporcionar

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (480 mg).

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,18 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,60-3,80 (4H, m), 4,15 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 4,98 (2H, s), 6,76-6,84 (3H, m), 6,91 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,06 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,18 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,23-7,29 (7H, m), 7,35 (1H, ddd,  $J = 9,0, 3,2, 0,7$  Hz), 7,45 (1H, d,  $J = 1,7$  Hz), 7,56 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 7,79 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 322 usando materiales de partida adecuados.

10 Ejemplo 323

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,8$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,60-3,80 (4H, m), 4,13 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 4,99 (2H, s), 6,75-6,87 (3H, m), 6,88-6,99 (3H, m), 7,17-7,31 (9H, m), 7,35 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,3$  Hz), 7,45 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,56 (1H, d,  $J = 15,5$  Hz), 7,79 (1H, d,  $J = 3,0$  Hz).

Ejemplo 324

20 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,60-3,80 (4H, m), 4,13 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,00 (2H, s), 6,77-6,87 (3H, m), 6,90-7,01 (3H, m), 7,21-7,38 (10H, m), 7,45 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,2$  Hz), 7,77 (1H, d,  $J = 3,0$  Hz).

Ejemplo 325

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)penoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,9$  Hz), 2,19 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,8$  Hz), 2,85 (1H, septeto,  $J = 6,9$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,65-3,73 (4H, m), 4,15 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 4,98 (2H, s), 6,79-6,84 (3H, m), 6,91 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 7,11-7,30 (11H, m), 7,35 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,3$  Hz), 7,45 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,56 (1H, d,  $J = 15,2$  Hz), 7,79 (1H, d,  $J = 3,0$  Hz).

Ejemplo 326

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,9$  Hz), 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,85 (1H, septeto,  $J = 6,9$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,15 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,00 (2H, s), 6,77-6,86 (3H, m), 6,93 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 7,13 (2H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,28-7,34 (10H, m), 7,45 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,5$  Hz), 7,77 (1H, d,  $J = 3,0$  Hz).

45 Ejemplo 327

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,65-3,74 (4H, m), 4,13 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 5,09 (2H, s), 6,79-6,83 (3H, m), 6,92-6,99 (3H, m), 7,24-7,27 (5H, m), 7,37 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,0$  Hz), 7,45 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,53-7,57 (3H, m), 7,65 (2H, d,  $J = 7,9$  Hz), 7,78 (1H, d,  $J = 3,0$  Hz).

Ejemplo 328

55 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,59-3,83 (4H, m), 4,13 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 4,99 (2H, s), 6,65-6,87 (3H, m), 6,90-6,99 (3H, m), 7,02-7,11 (2H, m), 7,20-7,30 (5H, m), 7,31-7,41 (3H, m), 7,45 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,5$  Hz), 7,78 (1H, d,  $J = 3,0$  Hz).

Ejemplo 329

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-(propan-2-il)bencil]oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

65 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,25 (6H, d,  $J = 6,9$  Hz), 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,91 (1H, septeto,  $J = 6,9$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,65-3,74 (4H, m), 4,13 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 4,99 (2H, s), 6,76-6,85 (3H, m), 6,93-6,96

(3H, m), 7,28-7,34 (10H, m), 7,45 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,5$  Hz), 7,80 (1H, d,  $J = 3,0$  Hz).

## Ejemplo 330

(*E*)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,8$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 4,15 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 4,99 (2H, s), 6,78-6,81 (3H, m), 6,93 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 7,04-7,10 (4H, m), 7,27-7,28 (5H, m), 7,35-7,39 (3H, m), 7,45 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,5$  Hz), 7,78 (1H, d,  $J = 3,0$  Hz).

## Ejemplo 331

(*E*)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,9$  Hz), 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,85 (1H, septeto,  $J = 6,9$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,58-3,82 (4H, m), 4,15 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 4,99 (2H, s), 6,72-6,87 (3H, m), 6,93 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 7,01-7,18 (4H, m), 7,22-7,29 (5H, m), 7,32-7,41 (3H, m), 7,45 (1H, d,  $J = 1,6$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,5$  Hz), 7,78 (1H, d,  $J = 3,0$  Hz).

## Ejemplo 332

(*E*)-3-(3-Cloro-5-metil-4-[[5-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-(4-{4-(2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,20 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,65-3,74 (4H, m), 4,13 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 5,05 (2H, s), 6,81-6,83 (3H, m), 6,93-6,97 (3H, m), 7,23-7,31 (5H, m), 7,35-7,38 (2H, m), 7,46 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,5$  Hz), 7,75 (1H, d,  $J = 7,9$  Hz), 7,80 (1H, d,  $J = 3,0$  Hz), 8,60 (1H, dd,  $J = 4,8, 1,5$  Hz), 8,66 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz).

## Ejemplo 333

(*E*)-3-(3-Cloro-5-metil-4-[[5-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2-il]oxil]fenil)-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,8$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,65-3,74 (4H, m), 4,13 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 5,17 (2H, s), 6,79 (1H, d,  $J = 9,2$  Hz), 6,80-6,85 (2H, m), 6,92-6,99 (3H, m), 7,25-7,27 (6H, m), 7,41 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,0$  Hz), 7,45 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,50 (1H, d,  $J = 7,9$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,5$  Hz), 7,73 (1H, td,  $J = 7,7, 1,8$  Hz), 7,82 (1H, d,  $J = 3,0$  Hz), 8,59 (1H, d,  $J = 4,6$  Hz).

## Ejemplo 334

(*E*)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,07 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,55-3,83 (7H, m), 4,13 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 4,98 (2H, s), 6,77-6,87 (5H, m), 6,92 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 7,19 (2H, d,  $J = 7,9$  Hz), 7,23-7,31 (7H, m), 7,36 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,3$  Hz), 7,45 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,5$  Hz), 7,79 (1H, d,  $J = 3,3$  Hz).

## Ejemplo 335

(*E*)-3-[3-Cloro-4-({5-[(6-cloropiridin-3-il)metoxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,65-3,74 (4H, m), 4,13 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 5,03 (2H, s), 6,78-6,85 (3H, m), 6,94-6,98 (3H, m), 7,24-7,28 (5H, m), 7,35-7,39 (2H, m), 7,46 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,5$  Hz), 7,73 (1H, dd,  $J = 8,2, 2,6$  Hz), 7,78 (1H, d,  $J = 3,0$  Hz), 8,43 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz).

## Ejemplo 336

(*E*)-3-(3-Cloro-5-metil-4-[[5-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,9$  Hz), 2,05 (2H, s), 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 2,79-2,91 (1H, m), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,65 (2H, s), 3,74 (2H, s), 4,12 (3H, t,  $J = 10,7$  Hz), 5,05 (2H, s), 6,73-6,89 (3H, m), 6,90-6,99 (1H, m), 7,08-7,18 (2H, m), 7,27-7,42 (0H, m), 7,43-7,48 (1H, m), 7,52-7,62 (1H, m), 7,75 (1H, dt,  $J = 7,8, 1,9$  Hz), 7,80 (2H, d,  $J = 3,0$  Hz), 8,60 (2H, dd,  $J = 4,9, 1,6$  Hz), 8,66 (2H, d,  $J = 1,3$  Hz).

## Ejemplo 337

(*E*)-3-[3-Cloro-4-({5-[(6-cloropiridin-3-il)metoxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,20-1,25 (6H, m), 2,19 (3H, s), 2,47-2,51 (4H, m), 2,82-2,88 (1H, m), 3,08 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,65-3,71 (4H, m), 4,07-4,18 (2H, m), 5,03 (2H, s), 6,81-6,86 (3H, m), 6,95 (1H, d,  $J = 9,2$  Hz), 7,13 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,24-7,28 (3H, m), 7,34-7,39 (3H, m), 7,47 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,56 (1H, d,  $J = 15,5$  Hz), 7,73-7,78 (2H, m), 8,42 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz).

5

## Ejemplo 338

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,9$  Hz), 2,19 (3H, s), 2,47-2,49 (4H, m), 2,80-2,90 (1H, m), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,64 (2H, s), 3,74 (2H, s), 4,15 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,17 (2H, s), 6,77-6,95 (4H, m), 7,11-7,15 (2H, m), 7,22-7,27 (6H, m), 7,40-7,44 (2H, m), 7,51-7,57 (2H, m), 7,72-7,75 (1H, m), 7,82 (1H, d,  $J = 3,0$  Hz), 8,58-8,60 (1H, m).

## Ejemplo 339

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,47-2,49 (4H, m), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,65 (2H, s), 3,74 (2H, s), 4,13 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,14 (2H, s), 6,75-6,87 (3H, m), 6,90-7,01 (3H, m), 7,22-7,26 (3H, m), 7,28-7,32 (3H, m), 7,35-7,43 (2H, m), 7,45 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,48-7,61 (3H, m), 7,79-7,84 (1H, m).

## Ejemplo 340

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(2-metilbencil)oxi]piridin-2-il]oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,20 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,47-2,49 (4H, m), 3,08 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,63-3,66 (2H, m), 3,72-3,76 (2H, m), 4,13 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 5,01 (2H, s), 6,77-6,89 (3H, m), 6,89-7,00 (3H, m), 7,14-7,25 (4H, m), 7,25-7,27 (3H, m), 7,27-7,31 (1H, m), 7,34-7,41 (2H, m), 7,46 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,5$  Hz), 7,82 (1H, d,  $J = 2,6$  Hz).

## Ejemplo 341

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

35

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,47-2,49 (4H, m), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,63-3,67 (2H, m), 3,72-3,76 (2H, m), 4,13 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,10 (2H, s), 6,77-6,99 (6H, m), 7,02-7,23 (3H, m), 7,23-7,27 (2H, m), 7,29-7,49 (6H, m), 7,57 (1H, d,  $J = 15,2$  Hz), 7,82 (1H, d,  $J = 3,0$  Hz).

## Ejemplo 342

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

40

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,47-2,49 (4H, m), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,63-3,66 (2H, m), 3,72-3,76 (2H, m), 4,15 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,10 (2H, s), 6,80 (3H, dd,  $J = 11,9, 3,3$  Hz), 6,94 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 7,03-7,20 (4H, m), 7,21-7,41 (7H, m), 7,43-7,51 (2H, m), 7,57 (1H, d,  $J = 15,5$  Hz), 7,82 (1H, d,  $J = 3,0$  Hz).

## Ejemplo 343

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

50

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,47-2,49 (4H, m), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,63-3,66 (2H, m), 3,72-3,76 (2H, m), 4,15 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,14 (2H, s), 6,79-6,81 (3H, m), 6,94 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 7,07 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,23-7,32 (7H, m), 7,39-7,44 (3H, m), 7,53-7,57 (2H, m), 7,81 (1H, d,  $J = 3,0$  Hz).

## Ejemplo 344

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(2-metilbencil)oxi]piridin-2-il]oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

60

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,20 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,47-2,49 (4H, m), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,63-3,66 (2H, m), 3,72-3,76 (2H, m), 4,14 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,01 (2H, s), 6,76-6,85 (3H, m), 6,93 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 7,07 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,20-7,29 (8H, m), 7,33-7,41 (2H, m), 7,46 (1H, d,  $J = 2,3$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,5$  Hz), 7,82 (1H, d,  $J = 3,0$  Hz).

## Ejemplo 345

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(6-metilpiridin-2-il)metoxi]piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)pi

65

perazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,9$  Hz), 2,19 (3H, s), 2,47-2,49 (4H, m), 2,56 (3H, s), 2,80-2,90 (1H, m), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,62-3,66 (2H, m), 3,72-3,76 (2H, m), 4,15 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,13 (2H, s), 6,77-6,86 (3H, m), 6,93 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 7,08-7,15 (3H, m), 7,22-7,27 (4H, m), 7,27-7,34 (2H, m), 7,40 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,0$  Hz), 7,45 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,54-7,64 (2H, m), 7,81 (1H, d,  $J = 3,0$  Hz).

Ejemplo 346

10 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,9$  Hz), 2,19 (3H, s), 2,47-2,49 (4H, m), 2,80-2,90 (1H, m), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,63-3,66 (2H, m), 3,72-3,76 (2H, m), 4,15 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,10 (2H, s), 6,74-6,87 (3H, m), 6,93 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 7,05-7,19 (4H, m), 7,22-7,27 (3H, m), 7,29-7,41 (4H, m), 7,42-7,51 (2H, m), 7,57 (1H, d,  $J = 15,2$  Hz), 7,81 (1H, d,  $J = 3,0$  Hz).

Ejemplo 347

20 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(2-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,9$  Hz), 2,20 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,45-2,53 (4H, m), 2,80-2,90 (1H, m), 3,08 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,63-3,67 (2H, m), 3,72-3,76 (2H, m), 4,15 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 5,01 (2H, s), 6,75-6,86 (3H, m), 6,93 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 7,13 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,19-7,30 (8H, m), 7,33-7,42 (2H, m), 7,46 (1H, s), 7,57 (1H, d,  $J = 15,5$  Hz), 7,82 (1H, d,  $J = 3,0$  Hz).

Ejemplo 348

30 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{2-[4-(4-metoxifenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

30 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,46-2,50 (4H, m), 3,07 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,63-3,66 (2H, m), 3,73-3,78 (5H, m), 4,13 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,14 (2H, s), 6,76-6,85 (5H, m), 6,94 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 7,23-7,32 (7H, m), 7,37-7,60 (5H, m), 7,81 (1H, d,  $J = 2,6$  Hz).

Ejemplo 349

35 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-metoxibencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

40 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,19 (3H, s), 2,48-2,49 (4H, m), 2,82-2,89 (1H, m), 3,08 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,63-3,66 (2H, m), 3,73-3,76 (2H, m), 3,84 (3H, s), 4,15 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 5,08 (2H, s), 6,78-6,85 (3H, m), 6,89-6,92 (2H, m), 6,97 (1H, t,  $J = 7,4$  Hz), 7,13 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,21-7,33 (6H, m), 7,37-7,42 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,82 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo 350

45 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-cloro-4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

50 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,19 (3H, s), 2,48-2,49 (4H, m), 2,81-2,89 (1H, m), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,63-3,66 (2H, m), 3,73-3,75 (2H, m), 4,15-4,18 (2H, m), 5,09 (2H, s), 6,77-6,85 (3H, m), 6,95 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,02 (1H, td,  $J = 8,3, 2,4$  Hz), 7,11-7,18 (3H, m), 7,23-7,30 (5H, m), 7,38 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,1$  Hz), 7,45-7,51 (2H, m), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,80 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo 351

55 2-({[6-(2-Cloro-6-metil-4-((E)-3-oxo-3-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)-piperazin-1-il]prop-1-en-1-il}fenoxi)piridin-3-il]oxi}metil)benzitrilo

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,19 (3H, s), 2,47-2,49 (4H, m), 2,81-2,88 (1H, m), 3,08 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,63-3,66 (2H, m), 3,73-3,76 (2H, m), 4,15 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 5,22 (2H, s), 6,77-6,86 (3H, m), 6,96 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,13 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,20-7,29 (5H, m), 7,41-7,47 (3H, m), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,64 (2H, d,  $J = 4,2$  Hz), 7,71 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz), 7,82 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo 352

65 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

65 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,19 (3H, s), 2,48-2,49 (4H, m), 2,81-2,89 (1H, m), 3,08 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,63-3,66 (2H, m), 3,73-3,76 (2H, m), 4,14-4,18 (2H, m), 5,03 (2H, s), 6,78-6,85 (3H, m), 6,94 (1H,

d, J = 8,8 Hz), 6,98-7,05 (1H, m), 7,10-7,18 (4H, m), 7,23-7,30 (5H, m), 7,31-7,39 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 353

5 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(3-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,19 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,47-2,49 (4H, m), 2,80-2,89 (1H, m), 3,08 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,52 (2H, s), 3,63-3,65 (2H, m), 3,73-3,76 (2H, m), 4,15 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,99 (2H, s), 6,77-6,85 (3H, m), 6,92 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,11-7,16 (3H, m), 7,18-7,29 (8H, m), 7,37 (1H, dd, J = 9,0, 2,9 Hz), 7,45 (1H, s), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,80 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 354

15 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,19 (3H, s), 2,47-2,49 (4H, m), 2,81-2,89 (1H, m), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,63-3,65 (2H, m), 3,73-3,75 (2H, m), 4,15 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,00 (2H, s), 6,78-6,86 (3H, m), 6,94 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,24-7,32 (8H, m), 7,36 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,41 (1H, s), 7,45-7,46 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 355

25 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,20 (3H, s), 2,41-2,54 (4H, m), 2,79-2,91 (1H, m), 3,08 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,52 (2H, s), 3,63-3,67 (2H, m), 3,72-3,76 (2H, m), 4,16 (2H, t, J = 6,9 Hz), 5,14 (2H, s), 6,77-6,85 (3H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,25-7,31 (7H, m), 7,36-7,62 (5H, m), 7,82 (1H, d, J = 2,6 Hz).

## Ejemplo 356

30 (2E)-1-(4-{4-[(1E)-3-(4-Fluorofenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]prop-2-en-1-ona  
pf: 136-137 °C

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12 (6H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,53 (2H, s), 3,66 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 3,81 (3H, s), 4,67 (2H, dd, J = 5,9, 1,3 Hz), 4,95 (2H, s), 6,39 (1H, dt, J = 15,9, 5,9 Hz), 6,72 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,78 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,88-6,93 (4H, m), 6,95-7,00 (2H, m), 7,25-7,26 (2H, m), 7,28-7,34 (5H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,61 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 357

40 (2E)-3-[4-({5-[(4-Metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{2-metil-4-[(1E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,47 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,47 (2H, s), 3,62-3,75 (4H, m), 3,81 (3H, s), 4,67 (2H, dd, J = 5,7, 1,3 Hz), 4,95 (2H, s), 6,40 (1H, dt, J = 16,1, 5,7 Hz), 6,68 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,77-6,80 (2H, m), 6,86 (2H, dt, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,91 (2H, dt, J = 9,2, 2,4 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,21-7,22 (3H, m), 7,25-7,26 (2H, m), 7,30-7,34 (3H, m), 7,61 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,9 Hz).

## Ejemplo 358

50 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-(propan-2-il)bencil]oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,24 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,18 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,46 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,91 (1H, septeto, J = 6,9 Hz), 3,49 (2H, s), 3,60-3,82 (4H, m), 4,97 (2H, s), 6,80 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,09-7,39 (10H, m), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,5 Hz), 7,79 (1H, d, J = 3,0 Hz).

## Ejemplo 359

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

60 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,47 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,50 (2H, s), 3,64-3,73 (4H, m), 4,98 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 4,5, 2,2 Hz), 7,13-7,23 (6H, m), 7,27-7,29 (3H, m), 7,35 (1H, dd, J = 8,9, 3,3 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,5 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,6 Hz).

## Ejemplo 360

65 A una solución de

(E)-3-[3-cloro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (400 mg) se le añadió bromuro de 3-fluoro-4-metilbencilo (144 mg) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (134 mg) a temperatura ambiente, después la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt) para proporcionar

(E)-3-[3-cloro-4-[(5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona en forma de un material amorfo e incoloro (430 mg).  
RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,19 (3H, s), 2,27 (3H, d, J = 1,7 Hz), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64 (2H, s), 3,74 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,98 (2H, s), 6,78-6,84 (3H, m), 6,93 (1H, dd, J = 8,8, 0,5 Hz), 7,16-7,29 (10H, m), 7,35 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,77 (1H, d, J = 3,2 Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 360 usando materiales de partida adecuados.

#### Ejemplo 361

(E)-3-[3-Cloro-4-[(5-[(3-fluoro-2-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,23 (3H, s), 2,29 (3H, d, J = 1,7 Hz), 2,31 (3H, s), 2,51 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,11 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,55 (2H, s), 3,67 (2H, s), 3,77 (2H, s), 4,18 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,04 (2H, s), 6,81-6,85 (3H, m), 6,97 (1H, dd, J = 9,0, 0,5 Hz), 7,03-7,12 (3H, m), 7,17-7,23 (2H, m), 7,26-7,32 (5H, m), 7,40 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,60 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,83 (1H, d, J = 2,9 Hz).

#### Ejemplo 362

(E)-3-[3-Cloro-4-[(5-[(3-fluoro-2-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,22 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,20 (3H, s), 2,27 (3H, d, J = 2,0 Hz), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,81 (1H, septeto, J = 7,1 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64 (2H, s), 3,74 (2H, s), 4,15 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,01 (2H, s), 6,78-6,85 (3H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,00-7,07 (1H, m), 7,11-7,20 (4H, m), 7,24-7,29 (5H, m), 7,37 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,46 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,80 (1H, d, J = 2,9 Hz).

#### Ejemplo 363

(E)-3-[3-Cloro-4-[(5-[(3-fluoro-2-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,20 (3H, s), 2,27 (3H, d, J = 2,0 Hz), 2,49 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,53 (2H, s), 3,65 (2H, s), 3,75 (2H, s), 4,13 (2H, t, J = 7,1 Hz), 5,01 (2H, s), 6,78-6,85 (3H, m), 6,91-6,99 (3H, m), 7,00-7,07 (1H, m), 7,15-7,18 (2H, m), 7,24-7,30 (5H, m), 7,37 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 3,2 Hz).

#### Ejemplo 364

(E)-3-[3-Cloro-4-[(5-[(3-fluoro-2-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,20 (3H, s), 2,27 (3H, d, J = 2,0 Hz), 2,48 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,52 (2H, s), 3,65 (2H, s), 3,74 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 7,0 Hz), 5,01 (2H, s), 6,78-6,84 (3H, m), 6,95 (1H, dd, J = 8,9, 0,6 Hz), 7,00-7,05 (1H, m), 7,15-7,29 (9H, m), 7,37 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 3,1, 0,6 Hz).

#### Ejemplo 365

(E)-3-[3-Cloro-4-[(5-[(3-fluoro-5-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,19 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,53 (2H, s), 3,65 (2H, s), 3,74 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,98 (2H, s), 6,78-6,85 (4H, m), 6,91-6,98 (5H, m), 7,23-7,29 (5H, m), 7,36 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,9 Hz).

#### Ejemplo 366

(E)-3-[3-Cloro-4-[(5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,19 (3H, s), 2,27 (3H, d, J = 1,7 Hz), 2,48 (4H, t, J = 4,8 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,53 (2H, s), 3,64 (2H, s), 3,74 (2H, s), 4,13 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,98 (2H, s), 6,78-6,85 (3H, m), 6,92-7,00 (3H, m), 7,05-7,07 (2H, m), 7,18 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,23-7,29 (5H, m), 7,35 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,57 (1H, d, J =

15,4 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 3,2, 0,5 Hz).

Ejemplo 367

5 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

10 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,19 (3H, s), 2,27 (3H, d, J = 1,7 Hz), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,60-3,80 (7H, m), 4,13 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,98 (2H, s), 6,78-6,86 (5H, m), 6,93 (1H, dd, J = 8,8, 0,5 Hz), 7,05-7,07 (2H, m), 7,16-7,20 (1H, m), 7,24-7,29 (5H, m), 7,35 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 3,2, 0,5 Hz).

Ejemplo 368

15 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-5-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,19 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64 (2H, s), 3,74 (2H, s), 4,14 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,98 (2H, s), 6,78-6,85 (4H, m), 6,91-6,95 (2H, m), 6,98 (1H, s), 7,20-7,29 (7H, m), 7,36 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 369

20 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-5-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,19 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,07 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,58-3,80 (7H, m), 4,13 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,98 (2H, s), 6,78-6,85 (6H, m), 6,90-7,00 (1H, m), 6,98 (1H, s), 7,23-7,29 (6H, m), 7,36 (1H, dd, J = 8,8, 3,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 370

30 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

35 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,18 (3H, d, J = 4,9 Hz), 2,27-2,28 (6H, m), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64 (2H, s), 3,75 (2H, s), 4,15 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,98 (2H, s), 6,78-6,82 (3H, m), 6,93 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,05-7,08 (4H, m), 7,18 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,24-7,29 (5H, m), 7,35 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 371

40 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

45 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,22 (6H, d, J = 7,1 Hz), 2,19 (3H, s), 2,27 (3H, d, J = 1,7 Hz), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,85 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64 (2H, s), 3,74 (2H, s), 4,15 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,98 (2H, s), 6,78-6,85 (3H, m), 6,93 (1H, dd, J = 9,0, 0,5 Hz), 7,05-7,07 (2H, m), 7,11-7,15 (2H, m), 7,18 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,24-7,29 (5H, m), 7,35 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,7 Hz).

Ejemplo 372

50 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-5-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

55 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,19 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,35 (3H, d, J = 0,5 Hz), 2,48 (4H, t, J = 5,0 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64 (2H, s), 3,74 (2H, s), 4,15 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,98 (2H, s), 6,78-6,85 (4H, m), 6,91-6,98 (3H, m), 7,07 (2H, dd, J = 8,7, 0,6 Hz), 7,23-7,29 (5H, m), 7,36 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,77-7,78 (1H, m).

Ejemplo 373

60 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-5-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,22 (6H, d, J = 7,1 Hz), 2,19 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,85 (1H, septeto, J = 7,1 Hz), 3,08 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,52 (2H, s), 3,64 (2H, s), 3,74 (2H, s), 4,15 (2H, t, J = 7,1 Hz), 4,98 (2H, s), 6,78-6,85 (4H, m), 6,91-6,98 (1H, m), 6,98 (1H, s), 7,13 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,24-7,29 (6H, m), 7,36 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ejemplo 374

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(2-nitrobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)p

rop-2-en-1-ona

5 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,20 (3H, s), 2,47-2,49 (4H, m), 3,07 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,64 (2H, sa), 3,76 (5H, sa), 4,13 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,46 (2H, s), 6,80 (1H, d,  $J = 15,6$  Hz), 6,82 (2H, d,  $J = 9,6$  Hz), 6,84 (2H, d,  $J = 9,6$  Hz), 6,96 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,26 (4H, s), 7,28 (1H, s), 7,41 (1H, dd,  $J = 9,0, 2,9$  Hz), 7,45 (1H, s), 7,51 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,68-7,72 (1H, m), 7,82 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 7,86 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz), 8,16 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz).

Ejemplo 375

10 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(2-nitrobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

15 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, s), 2,85 (1H, cc,  $J = 6,8, 6,8$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,64 (2H, s), 3,74 (2H, s), 4,15 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,46 (2H, s), 6,78-6,84 (3H, m), 6,96 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,13 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,26 (4H, s), 7,29 (1H, s), 7,41 (1H, dd,  $J = 9,0, 2,9$  Hz), 7,45 (1H, s), 7,51 (1H, t,  $J = 7,7$  Hz), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,69-7,72 (1H, m), 7,82 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 7,86 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz), 8,16 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz).

Ejemplo 376

20 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-nitrobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-[4-(4-{2-(4-metilfenoxi)etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,6$  Hz), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,64 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 4,15 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,14 (2H, s), 6,80 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 6,80 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 6,96 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,07 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,26 (4H, s), 7,29 (1H, s), 7,38 (1H, dd,  $J = 9,0, 2,9$  Hz), 7,45 (1H, s), 7,57 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 7,59 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,78 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 8,25 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz).

Ejemplo 377

30 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-nitrobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

35 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,22 (6H, d,  $J = 7,1$  Hz), 2,19 (3H, s), 2,47-2,49 (4H, m), 2,82-2,88 (1H, m), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, sa), 3,64 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 4,15 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,14 (2H, s), 6,78-6,84 (3H, m), 6,96 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,13 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,26 (4H, s), 7,29 (1H, s), 7,38 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,9$  Hz), 7,45 (1H, s), 7,54-7,60 (3H, m), 7,78 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 8,25 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz).

Ejemplo 378

40 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(2-nitrobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-[4-(4-{2-(4-metilfenoxi)etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,48 (4H, s), 3,08 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,64 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 4,15 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,46 (2H, s), 6,80 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 6,80 (1H, d,  $J = 14,9$  Hz), 6,96 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,07 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,26 (4H, s), 7,28 (1H, s), 7,41 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,9$  Hz), 7,45 (1H, s), 7,49-7,53 (1H, m), 7,56 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,70 (1H, t,  $J = 7,3$  Hz), 7,82 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 7,86 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz), 8,16 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz).

Ejemplo 379

50 (E)-3-[4-({5-[(3-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-2-metilfenil]-1-[4-(4-{2-(4-fluorofenoxi)etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,40 (3H, s), 2,46-2,49 (4H, m), 3,07 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,62-3,65 (2H, m), 3,73-3,76 (2H, m), 4,13 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 5,06 (2H, s), 6,71 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 6,81-6,84 (2H, m), 6,88-6,97 (5H, m), 7,02 (1H, td,  $J = 8,4, 2,0$  Hz), 7,13-7,17 (2H, m), 7,23-7,28 (2H, m), 7,34-7,36 (2H, m), 7,52-7,53 (1H, m), 7,89-7,91 (2H, m).

Ejemplo 380

60 (E)-1-(4-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-[4-({5-[(2-metoxibencil)-oxi]piridin-2-il)oxi}-2-metilfenil]prop-2-en-1-ona

65 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,40 (3H, s), 2,46-2,49 (4H, m), 3,07 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,62-3,65 (2H, m), 3,73-3,76 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,13 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 5,12 (2H, s), 6,70 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 6,81-6,99 (9H, m), 7,23-7,33 (5H, m), 7,36 (1H, dd,  $J = 8,8, 2,9$  Hz), 7,42 (1H, d,  $J = 7,1$  Hz), 7,51-7,52 (1H, m), 7,90 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 7,95 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

Ejemplo 381

(E)-1-(4-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-[2-metil-4-({5-[(3-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,36 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,46-2,48 (4H, m), 3,07 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 3,51 (2H, s), 3,62-3,64 (2H, m), 3,73-3,76 (2H, m), 4,12 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 5,02 (2H, s), 6,71 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 6,80-6,84 (2H, m), 6,86-6,97 (5H, m), 7,14 (1H, d,  $J = 7,3$  Hz), 7,19-7,28 (7H, m), 7,34 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,1$  Hz), 7,51-7,52 (1H, m), 7,90-7,92 (2H, m).

## 5 Ejemplo 382

(E)-3-[4-({5-[(2-Cloro-4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

10 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12 (6H, s), 2,47-2,48 (4H, m), 3,08 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,66 (2H, m), 3,73 - 3,75 (2H, m), 4,14 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 5,07 (2H, s), 6,79-6,81 (4H, m), 7,01 (1H, td,  $J = 8,3, 2,4$  Hz), 7,15 (1H, dd,  $J = 8,3, 2,4$  Hz), 7,22-7,26 (8H, m), 7,34 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,1$  Hz), 7,49 (1H, dd,  $J = 8,5, 6,1$  Hz), 7,61 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,83 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo 383

15 (E)-3-[4-({5-[(3-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12 (6H, s), 2,47-2,48 (4H, m), 3,07 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,64-3,66 (2H, m), 3,73 - 3,75 (2H, m), 4,13 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 4,99 (2H, s), 6,78-6,81 (4H, m), 7,20-7,34 (12H, m), 7,40 (1H, s), 7,61 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,80 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo 384

25 A una solución en DMF (5 ml) de (E)-3-(3,5-dimetil-4-[[5-(piridin-4-ilmetoxi)-piridin-2-il]oxi]fenil)-1-[4-(2-hidroxi)etil]bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (400 mg) se le añadió NaH (35,9 mg, 60 % en aceite mineral) a 0 °C, después, la mezcla resultante se agitó durante 1 horas. A la mezcla se le añadió cloruro de 4-clorobencilo (0,093 ml) a 0 °C, después, la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió en  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  y NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 30 1/1 a 1/0 y después AcOEt/MeOH = 4/1) para proporcionar (E)-1-[4-(4-{2-[(4-clorobencil)oxi]etil}bencil]piperazin-1-il]-3-(3,5-

35 dimetil-4-[[5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil]prop-2-en-1-ona en forma de un polvo amorfo de color amarillo pálido (91 mg).  
RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12 (6H, s), 2,48-2,50 (4H, m), 2,92 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,67-3,69 (4H, m), 3,73-3,76 (2H, m), 4,49 (2H, s), 5,06 (2H, s), 6,78 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,84 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,18-7,35 (13H, m), 7,61 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,80 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 8,62 (2H, d,  $J = 5,6$  Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 384 usando materiales de partida adecuados.

40 Ejemplo 385  
(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[(4-metilbencil)oxi]etil}bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

45 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,47-2,48 (4H, m), 2,92 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz), 3,51 (2H, s), 3,63-3,70 (4H, m), 3,73-3,75 (2H, m), 4,49 (2H, s), 5,14 (2H, s), 6,80 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,94 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,12-7,15 (2H, m), 7,18-7,31 (9H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,49-7,54 (1H, m), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,81 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo 386

50 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[(4-fluorobencil)oxi]etil}bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

55 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,47-2,48 (4H, m), 2,92 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz), 3,51 (2H, s), 3,63-3,70 (4H, m), 3,73-3,75 (2H, m), 4,49 (2H, s), 5,14 (2H, s), 6,80 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,94 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,12-7,15 (2H, m), 7,18-7,31 (9H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,49-7,54 (1H, m), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,81 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## Ejemplo 387

60 (E)-1-[4-(4-{2-[(4-Clorobencil)oxi]etil}bencil]piperazin-1-il]-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,47-2,49 (4H, m), 2,92 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,61-3,71 (2H, m), 3,73 - 3,75 (2H, m), 4,49 (2H, s), 5,14 (2H, s), 6,80 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,94 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,18-7,31 (11H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,45 (1H, d,  $J = 1,2$  Hz), 7,50-7,54 (1H, m), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,81 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

## 65 Ejemplo 388

(E)-3-(3,5-Dimetil-4-[[5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-[4-(4-{2-[(4-fluorobencil)oxi]etil}bencil]piperazin-1-il]pr

op-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,11 (6H, s), 2,48-2,50 (4H, m), 2,92 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,67-3,69 (4H, m), 3,73 - 3,76 (2H, m), 4,48 (2H, s), 5,05 (2H, s), 6,78 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,83 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 6,99-7,02 (2H, m), 7,18-7,20 (2H, m), 7,25-7,27 (6H, m), 7,33-7,34 (3H, m), 7,61 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,80 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 8,62 (2H, d,  $J = 5,9$  Hz).

Ejemplo 389

(*E*)-3-(3,5-Dimetil-4-[[5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-[4-(4-[2-[(4-metilbencil)oxi]etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,11 (6H, s), 2,33 (3H, s), 2,47-2,48 (4H, m), 2,91 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,51 (2H, s), 3,66-3,68 (4H, m), 3,73-3,75 (2H, m), 4,49 (2H, s), 5,04 (2H, s), 6,79 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,83 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,13 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,18-7,26 (8H, m), 7,32-7,35 (3H, m), 7,61 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,80 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 8,62 (2H, d,  $J = 5,6$  Hz).

Ejemplo 390

(*E*)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,18-0,22 (2H, m), 0,51-0,56 (2H, m), 1,04-1,10 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,46-2,49 (4H, m), 2,91 (2H, t,  $J = 7,3$  Hz), 3,30 (2H, d,  $J = 6,8$  Hz), 3,51 (2H, s), 3,65-3,67 (4H, m), 3,73-3,75 (2H, m), 5,14 (2H, s), 6,80 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,94 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,18-7,32 (7H, m), 7,37-7,42 (2H, m), 7,46 (1H, s), 7,51-7,53 (1H, m), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,81 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo 391

A una solución en DMF (7 ml) de (*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (0,70 g) y cloruro de 4-vinilbencilo (240  $\mu\text{l}$ ) se le añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (291 mg) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 36 horas, a la mezcla de reacción se le añadió agua, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua, NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ( $n$ -hexano/AcOEt = 1/1 a 0/1 y después AcOEt/MeOH = 19/1) para dar (*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-etenilbencil)-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona en forma de un polvo incoloro (0,73 g).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,64-3,74 (4H, m), 5,14 (2H, s), 5,24 (1H, d,  $J = 11,0$  Hz), 5,74 (1H, d,  $J = 17,6$  Hz), 6,71 (1H, dd,  $J = 17,6, 11,0$  Hz), 6,80 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,94 (1H, d,  $J = 9,3$  Hz), 7,26-7,31 (5H, m), 7,37-7,41 (4H, m), 7,45 (1H, sa), 7,51-7,53 (1H, m), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,81 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo 392

A una solución en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) de (*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (0,50 g) y 4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]benzaldehído (298 mg) se le añadió  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  (323 mg) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadió  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ( $n$ -hexano/AcOEt = 1/1 a 0/1) para dar (*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[(3S)-4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil]-3-metilpiperazin-1-il]prop-2-en-1-ona en forma de un polvo de color amarillo (451 mg).

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,19 (3H, d,  $J = 6,1$  Hz), 2,13-2,19 (4H, m), 2,35 (3H, s), 2,51-2,54 (1H, m), 2,73-2,76 (1H, m), 2,94-3,41 (5H, m), 3,75-3,79 (1H, m), 3,94-4,26 (4H, m), 4,98 (2H, s), 6,75-6,86 (3H, m), 6,90-7,00 (3H, m), 7,18 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,22-7,30 (7H, m), 7,35 (1H, dd,  $J = 8,9, 2,9$  Hz), 7,43-7,47 (1H, m), 7,56 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,79 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 392 usando materiales de partida adecuados.

Ejemplo 393

(*E*)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[(2S)-2-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,37 (3H, sa), 2,03-2,09 (1H, m), 2,18-2,20 (4H, m), 2,27 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,69-4,98 (13H, m), 6,76-6,82 (3H, m), 6,98-6,92 (1H, m), 7,04-7,08 (2H, m), 7,18 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,23-7,30 (7H, m), 7,35 (1H, dd,  $J = 9,0, 3,2$  Hz), 7,44 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,56 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,78-7,79 (1H, m).



## ES 2 521 016 T3

### Ejemplo 394

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-[(2S)-4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}-2-metilpiperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 5 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,37 (3H, sa), 2,04-2,10 (1H, m), 2,18-2,21 (4H, m), 2,35 (3H, s), 2,69-4,98 (13H, m), 6,76 - 6,85 (3H, m), 6,90-6,99 (3H, m), 7,18 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,22-7,31 (7H, m), 7,35 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 3,2 Hz).

### Ejemplo 395

- 10 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-[(2R)-4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}-2-metilpiperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 15 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,37 (3H, sa), 2,03-2,10 (1H, m), 2,18-2,20 (4H, m), 2,35 (3H, s), 2,69-4,98 (13H, m), 6,76 - 6,85 (3H, m), 6,90-6,99 (3H, m), 7,18 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,22-7,29 (7H, m), 7,35 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz).

### Ejemplo 396

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-[(2R)-2-metil-4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 20 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,37 (3H, sa), 2,03-2,09 (1H, m), 2,18-2,20 (4H, m), 2,28 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,69-4,98 (13H, m), 6,76-6,82 (3H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,18 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,23-7,31 (7H, m), 7,35 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz).

### Ejemplo 397

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-[(3S)-3-metil-4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 30 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,18 (3H, d, J = 5,9 Hz), 2,11-2,19 (4H, m), 2,27 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,51-2,53 (1H, m), 2,73-2,76 (1H, m), 2,94-3,41 (5H, m), 3,74-3,78 (1H, m), 3,93-4,27 (4H, m), 4,98 (2H, s), 6,75-6,82 (3H, m), 6,91 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,04-7,08 (2H, m), 7,18 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,22-7,30 (7H, m), 7,35 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,43-7,46 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,79 (1H, d, J = 3,2 Hz).

### Ejemplo 398

- 35 (2E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-(4-fluorofenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Pf: 142-144 °C

- 40 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,19 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 50 Hz), 3,53 (2H, s), 3,64 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 4,66 (2H, dd, J = 5,9, 1,5 Hz), 4,98 (2H, s), 6,39 (1H, dt, J = 16,0, 5,9 Hz), 6,72 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,79 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,87-6,93 (3H, m), 6,95-7,01 (2H, m), 7,19 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,28-7,30 (5H, m), 7,34-7,39 (3H, m), 7,45 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,57 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 2,9, 0,5 Hz).

### Ejemplo 399

(2E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-(4-fluorofenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Pf: 101-104 °C

- 50 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,12 (6H, s), 2,48 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,53 (2H, s), 3,66 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 4,67 (2H, dd, J = 5,8, 1,3 Hz), 4,99 (2H, s), 6,39 (1H, dt, J = 16,0, 5,8 Hz), 6,72 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,76-6,82 (2H, m), 6,87-6,92 (2H, m), 6,95-7,00 (2H, m), 7,04-7,10 (2H, m), 7,25-7,33 (5H, m), 7,36-7,39 (4H, m), 7,61 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,81 (1H, d, J = 3,2 Hz).

### Ejemplo 400

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-[2-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil)-1,2,5-oxadiazepan-5-il]prop-2-en-1-ona

- 60 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub> a 70 °C) δ: 1,16 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,10 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,78-2,85 (1H, m), 2,90-3,00 (4H, m), 3,63-3,70 (4H, m), 3,83-3,85 (4H, m), 4,13-4,16 (2H, m), 5,05 (2H, s), 6,81-6,84 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,10-7,12 (2H, m), 7,17-7,32 (9H, m), 7,44 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,54-7,57 (2H, m), 7,75 (1H, sa), 7,78 (1H, d, J = 2,9 Hz).

### Ejemplo 401

4-[[6-{4-[(E)-3-(2-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]bencil}-1,2,5-oxadiazepan-5-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi}piridi

n-3-il)oxi] metil]benzonitrilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,96-3,08 (4H, m), 3,70-3,86 (8H, m), 4,09-4,14 (2H, m), 5,08 (2H, s), 6,71-6,85 (4H, m), 6,94 (2H, t,  $J = 8,4$  Hz), 7,21-7,35 (7H, m), 7,52 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,63-7,69 (3H, m), 7,79 (1H, d,  $J = 2,2$  Hz).

Ejemplo 402

4-[[6-[4-[(*E*)-3-(2-[4-[2-(4-Metoxifenoxi)etil]bencil)-1,2,5-oxadiazepan-5-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi]piridin-3-il)oxi]metil]benzonitrilo

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,11 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,96-3,08 (4H, m), 3,70-3,86 (11H, m), 4,09-4,15 (2H, m), 5,08 (2H, s), 6,75 (1H, t,  $J = 15,8$  Hz), 6,82-6,85 (5H, m), 7,21-7,24 (4H, m), 7,28-7,35 (3H, m), 7,52 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,64-7,69 (3H, m), 7,80 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo 403

(*E*)-3-[4-[(5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-3,5-dimetilfenil]-1-(4-[4-[(*E*)-4-(4-metilfenoxi)but-2-en-2-il]bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12 (6H, s), 2,14 (3H, d,  $J = 1,5$  Hz), 2,29 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,65 (2H, sa), 3,73 (2H, sa), 4,72 (2H, d,  $J = 6,3$  Hz), 4,99 (2H, s), 6,05-6,08 (1H, m), 6,78 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,81 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 6,85 (2H, dt,  $J = 9,3, 2,5$  Hz), 7,05-7,10 (4H, m), 7,25-7,33 (5H, m), 7,36-7,41 (4H, m), 7,61 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,81 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz).

Ejemplo 404

(*E*)-3-[4-[(5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-3,5-dimetilfenil]-1-(4-[4-[(*E*)-2-metil-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,98 (3H, d,  $J = 1,2$  Hz), 2,12 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,49 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,53 (2H, s), 3,66 (2H, sa), 3,75 (2H, sa), 4,54 (2H, s), 4,98 (2H, s), 6,61 (1H, sa), 6,79 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,81 (1H, dd,  $J = 9,0, 0,5$  Hz), 6,87 (2H, dt,  $J = 9,1, 2,4$  Hz), 7,04-7,10 (4H, m), 7,25-7,33 (7H, m), 7,36-7,40 (2H, m), 7,61 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,81 (1H, dd,  $J = 3,2, 0,5$  Hz).

Ejemplo 405

(*E*)-3-[3-Cloro-4-[(5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]-1-(4-[4-[2-(4-etoxifenoxi)etil]bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,38 (3H, t,  $J = 7,1$  Hz), 2,19 (3H, s), 2,48 (4H, sa), 3,07 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,52 (2H, s), 3,64 (2H, sa), 3,74 (2H, sa), 3,97 (2H, c,  $J = 7,1$  Hz), 4,12 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,14 (2H, s), 6,78-6,82 (5H, m), 6,94 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,23-7,31 (7H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,45 (1H, sa), 7,51-7,53 (1H, m), 7,57 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,82 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo 406

(*E*)-3-[3-Cloro-4-[(5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]-1-(4-[4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,19 (3H, s), 2,46 (4H, t,  $J = 4,6$  Hz), 3,04 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 3,47 (2H, s), 3,63 (2H, sa), 3,73 (2H, sa), 3,80 (3H, s), 4,13 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 5,14 (2H, s), 6,79 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,86 (4H, d,  $J = 8,4$  Hz), 6,94 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,20 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,21 (2H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,26-7,31 (3H, m), 7,38-7,41 (2H, m), 7,45 (1H, sa), 7,51-7,53 (1H, m), 7,56 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,81 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz).

Ejemplo 407

A una solución de (*E*)-3-[4-[(5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-3,5-dimetilfenil]-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (0,328 g) y (*E*)-3-[4-(clorometil)-2-metilfenil]prop-2-en-1-il 4-metilfenil éter (0,204 g) en DMF (2 ml) se le añadió DIPEA (0,13 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de Ar. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20,5 horas, y después se calentó a 50 °C durante 1 hora, y después se enfrió a temperatura ambiente, y se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt) para proporcionar (*E*)-3-[4-[(5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-3,5-dimetilfenil]-1-(4-[3-metil-4-[(*E*)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (0,370 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,12 (6H, s), 2,29 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,48 (4H, t,  $J = 4,9$  Hz), 3,49 (2H, s), 3,66-3,75 (4H, m), 4,69 (2H, dd,  $J = 5,8, 1,3$  Hz), 4,98 (2H, s), 6,29 (1H, dt,  $J = 15,9, 5,8$  Hz), 6,78 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 6,81 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 6,87 (2H, dt,  $J = 9,3, 2,6$  Hz), 6,92 (1H, d,  $J = 15,9$  Hz), 7,05-7,13 (6H, m), 7,25 (2H, sa), 7,32 (1H, dd,  $J = 9,0, 3,1$  Hz), 7,36-7,39 (2H, m), 7,44 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,61 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,81 (1H, d,  $J = 3,1$  Hz).

## Ejemplo 408

- A una solución de  
 5 (*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (3,410 g) en EtOH (50 ml) se le añadió HCl 6 M (0,86 ml) a 50 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado resultante se recogió, y se cristalizó en EtOH (300 ml) y agua (100 ml) para dar clorhidrato de  
 10 (*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (3,060 g) en forma de un polvo incoloro.  
 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,10 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,06-3,58 (6H, m), 3,07 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,22 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,33 (2H, sa), 4,53-4,57 (2H, m), 5,06 (2H, s), 6,96 (2H, dt, J = 9,9, 2,9 Hz), 7,09 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,27-7,34 (5H, m), 7,42-7,52 (5H, m), 7,59 (1H, dd, J = 9,0, 3,1 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,79 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,82 (1H, s).
- 15 Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 408 usando materiales de partida adecuados.

## Ejemplo 409

- Clorhidrato de  
 20 (*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3,4-diclorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona  
 Pf: 186,6-189,0 °C

## Ejemplo 410

- Clorhidrato de  
 25 (*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(3,4-diclorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona  
 30 Pf: 215,1-215,5 °C

## Ejemplo 411

- Clorhidrato de  
 35 (*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona  
 Pf: 134,7-136,4 °C

## Ejemplo 412

- Clorhidrato de (*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[(4-metilbencil)oxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona  
 40 Pf: 200,7-201,4 °C

## Ejemplo 413

- Clorhidrato de  
 45 (*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[(4-fluorobencil)oxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona  
 50 Pf: 183,8-184,2 °C

## Ejemplo 414

- Clorhidrato de  
 55 (*E*)-1-[4-(4-{2-[(4-clorobencil)oxi]etil}bencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-en-1-ona  
 Pf: 189,4-190,5 °C

## Ejemplo 415

- Clorhidrato de  
 60 (*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-fluoro-2-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona  
 65 Pf: 175,1-176,7 °C

## Ejemplo 416

- Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-fluoro-2-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazi  
n-1-il)prop-2-en-1-ona
- 5 Pf: 192,8-193,8 °C
- Ejemplo 417  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-fluoro-2-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazi  
n-1-il)prop-2-en-1-ona
- 10 Pf: 175,1-176,7 °C
- Ejemplo 418  
Clorhidrato de  
(E)-3-[2-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)pro  
p-2-en-1-ona
- 15 Pf: 180,2-182,7 °C (dec.)
- 20 Ejemplo 419  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-fluoro-5-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-  
1-il)prop-2-en-1-ona
- 25 Pf: 196,6-198,0 °C
- Ejemplo 420  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-fluoro-5-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}pi  
perazin-1-il)prop-2-en-1-ona
- 30 Pf: 185,2-186,4 °C
- 35 Ejemplo 421  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-fluoro-5-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazi  
n-1-il)prop-2-en-1-ona
- 40 Pf: 207,4-207,9 °C
- Ejemplo 422  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-fluoro-5-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazi  
n-1-il)prop-2-en-1-ona
- 45 Pf: 199,8-201,6 °C
- Ejemplo 423  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-fluoro-5-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}pipera  
zin-1-il)prop-2-en-1-ona
- 50 Pf: 186,7-187,8 °C
- 55 Ejemplo 424  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin  
-1-il)prop-2-en-1-ona
- 60 Pf: 224,7-225,8 °C
- Ejemplo 425  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}pi  
perazin-1-il)prop-2-en-1-ona
- 65

Pf: 207,9-208,3 °C

Ejemplo 426

Clorhidrato

5 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona de

Pf: 225,4-225,9 °C

10 Ejemplo 427

Clorhidrato

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona de

15 Pf: 224,7-224,8 °C

Ejemplo 428

Clorhidrato

20 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona de

Pf: 219,8-220,2 °C

Ejemplo 429

25 Clorhidrato

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona de

Pf: 224,4-228,8 °C

30 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,10 (3H, s), 2,80-3,80 (8H, m), 4,19 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,32 (2H, sa), 4,45-4,63 (2H, m), 5,11 (2H, s), 6,90-6,98 (2H, m), 7,05-7,15 (3H, m), 7,29 (1H, d, J = 15,5 Hz), 7,39-7,57 (9H, m), 7,58-7,65 (2H, m), 7,80 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,84 (1H, d, J = 1,6 Hz), 11,08 (1H, s a).

35 Ejemplo 430

Clorhidrato

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona de

40 Pf: 227,1-227,2 °C

Ejemplo 431

Clorhidrato

45 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona de

Pf: 201,9-202,6 °C

Ejemplo 432

50 Clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Pf: 232,1-232,7 °C

55 Ejemplo 433

Clorhidrato

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[2-(4-clorofenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona de

60 Pf: 180,1-181,1 °C

Ejemplo 434

Clorhidrato

65 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-(propan-2-il)bencil]oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona de

Pf: 225,9-226,5 °C

Ejemplo 435

Clorhidrato

5 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona de

Pf: 214,3-216,2 °C

10 Ejemplo 436

Clorhidrato

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona de

15 Pf: 231,5-231,8 °C

Ejemplo 437

Clorhidrato

20 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[2-(4-metilfenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona de

Pf: 228,9-229,5 °C

Ejemplo 438

25 Clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

30 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,16 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,11 (3H, s), 2,82 (1H, septeto, J = 6,9 Hz), 2,90-3,50 (7H, m), 3,55 (1H, sa), 4,18 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,33 (2H, sa), 4,45-4,62 (2H, m), 5,09 (2H, s), 6,80-6,88 (2H, m), 7,06-7,16 (3H, m), 7,18-7,32 (3H, m), 7,40-7,55 (7H, m), 7,56-7,65 (2H, m), 7,80 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,84 (1H, d, J = 1,6 Hz), 10,83 (1H, sa).

Ejemplo 439

Clorhidrato

35 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(6-cloropiridin-3-il)metoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona de

Pf: 230,5-230,6 °C

40 Ejemplo 440

Clorhidrato

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona de

45 Pf: 225,1-226,6 °C

Ejemplo 441

Clorhidrato

50 (E)-3-(3-cloro-5-metil-4-[[5-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona de

Pf: 240,5-241,0 °C

Ejemplo 442

Clorhidrato

55 (E)-3-(3-cloro-5-metil-4-[[5-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona de

Pf: 227,7-229,3 °C

60

Ejemplo 443

Clorhidrato

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(6-cloropiridin-3-il)metoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona de

65

Pf: 214,8-215,3 °C

- 5 Ejemplo 444  
Clorhidrato  
(*E*)-3-(3-cloro-5-metil-4-[[5-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona  
Pf: 180,9-182,0 °C
- 10 Ejemplo 445  
Clorhidrato de  
(*E*)-3-(3-cloro-5-metil-4-[[5-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona  
Pf: 166,4-167,7 °C
- 15 Ejemplo 446  
Clorhidrato de  
(*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-{{5-[(6-metilpiridin-2-il)metoxi]piridin-2-il}oxi}fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
- 20 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1,15 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,11 (3H, s), 2,76-2,87 (1H, m), 3,00-3,11 (4H, m), 3,35-3,38 (7H, m), 4,18 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,32 (2H, sa), 4,52-4,57 (2H, m a), 5,16 (2H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,07-7,18 (3H, m), 7,21-7,70 (11H, m), 7,71-7,89 (3H, m), 10,73 (1H, s).
- 25 Ejemplo 447  
Clorhidrato de  
(*E*)-3-[3-cloro-4-{{5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona  
Pf: 224,0-224,5 °C
- 30 Ejemplo 448  
Clorhidrato de  
(*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-{{5-[(2-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi}fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona  
Pf: 210,3-210,6 °C
- 35 Ejemplo 449  
Clorhidrato de  
(*E*)-3-[3-cloro-4-{{5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona  
Pf: 211,9-214,0 °C
- 45 Ejemplo 450  
Clorhidrato de  
(*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-{{5-[(2-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi}fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
- 50 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,11 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,89-3,40 (8H, m), 4,17 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,30-4,34 (2H, m), 4,51-4,56 (2H, m), 5,10 (2H, s), 6,77-6,85 (2H, m), 7,01-7,14 (4H, m), 7,19-7,33 (4H, m), 7,39-7,56 (6H, m), 7,62-7,66 (2H, m), 7,81-7,87 (2H, m), 11,25 (1H, s).
- 55 Ejemplo 451  
Clorhidrato de  
(*E*)-3-[3-cloro-4-{{5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
- 60 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,11 (3H, s), 2,22 (3H, s), 3,03-3,59 (8H, m), 4,17 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,31-4,34 (2H, m), 4,51-4,56 (2H, m), 5,15 (2H, s), 6,80-6,84 (2H, m), 7,07-7,12 (3H, m), 7,21-7,33 (3H, m), 7,44-7,63 (9H, m), 7,83-7,85 (2H, m), 11,06-11,10 (1H, m).
- 65 Ejemplo 452  
Clorhidrato de  
(*E*)-3-[3-cloro-4-{{5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,12 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,94-3,60 (8H, m), 4,17 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,31-4,35 (2H, m), 4,52 - 4,57 (2H, m), 5,17 (2H, s), 6,79-6,84 (2H, m), 7,10 (3H, dd, J = 14,0, 8,7 Hz), 7,30 (1H, d, J = 15,2 Hz), 7,37-7,54 (8H, m), 7,59-7,69 (3H, m), 7,82-7,87 (2H, m), 10,93-10,97 (1H, m).

- 5 Ejemplo 453  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
- 10 Pf: 218,0-218,2 °C
- Ejemplo 454  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
- 15 Pf: 188,0-189,5 °C
- Ejemplo 455  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(2-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
- 20 Pf: 168,4-169,8 °C
- 25 Ejemplo 456  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-(2-metilfenoxi)etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
- 30 Pf: 200,7-201,9 °C
- Ejemplo 457  
Clorhidrato de  
(E)-1-(4-{4-[2-(4-butilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona
- 35 Pf: 176,0-177,8 °C
- 40 Ejemplo 458  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
- 45 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,11 (3H, s), 3,05 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,14-3,62 (6H, m), 3,68 (3H, s), 4,15 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,31-4,34 (2H, m), 4,52-4,57 (2H, m), 5,17 (2H, s), 6,85 (4H, s), 7,12 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,27-7,54 (9H, m), 7,60-7,68 (3H, m), 7,83-7,86 (2H, m), 10,84 (1H, s).
- Ejemplo 459  
Clorhidrato de  
(E)-1-(4-{4-[2-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-en-1-ona
- 50 Pf: 182,0-182,5 °C
- 55 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,11 (3H, s), 3,01-3,63 (8H, m), 4,13 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,32 (2H, sa), 4,51-4,57 (2H, m), 5,17 (2H, s), 5,94 (2H, s), 6,36 (1H, dd, J = 8,6, 2,6 Hz), 6,63 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,28-7,67 (12H, m), 7,84-7,85 (2H, m), 11,36 (1H, s a).
- 60 Ejemplo 460  
Clorhidrato de  
(E)-1-(4-{4-[2-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona
- 65 Pf: 229,5-231,3 °C (dec.)



## ES 2 521 016 T3

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,10 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,01-3,58 (8H, m), 4,13 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz), 4,32 (2H, sa), 4,51-4,57 (2H, m), 5,05 (2H, s), 5,94 (2H, s), 6,36 (1H, dd,  $J = 8,6, 2,6$  Hz), 6,62 (1H, d,  $J = 2,6$  Hz), 6,79 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz), 7,09 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz), 7,18-7,63 (12H, m), 7,78-7,84 (2H, m), 11,01 (1H, s a).

5 Ejemplo 461  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-[2-[3-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 Pf: 210,3-210,9 °C

Ejemplo 462  
Clorhidrato de  
15 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-(4-[4-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,12 (6H, s), 2,16 (3H, s), 3,04-3,05 (3H, m), 3,13-3,67 (5H, m), 4,15 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz), 4,33 (2H, s), 4,54 (2H, d,  $J = 11,9$  Hz), 5,17 (2H, s), 6,64 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 6,73 (1H, s), 7,01 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,13 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,31 (1H, d,  $J = 15,6$  Hz), 7,38-7,53 (8H, m), 7,61-7,67 (3H, m), 7,83-7,87 (2H, m), 11,26 (1H, s).

20 Ejemplo 463  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-(4-[4-[2-(3-metoxifenoxi)etil]bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,12 (3H, s), 2,99-3,19 (4H, m), 3,46-3,57 (4H, m), 3,72 (3H, s), 4,20 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz), 4,32-4,35 (2H, m), 4,53-4,56 (2H, m), 5,17 (2H, s), 6,45-6,54 (3H, m), 7,12-7,19 (2H, m), 7,31 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 7,38-7,54 (8H, m), 7,60-7,68 (3H, m), 7,83-7,87 (2H, m), 10,94 (1H, s).

30 Ejemplo 464  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-(4-[4-[2-(2-clorofenoxi)etil]bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

35 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,11 (3H, s), 2,97-3,19 (4H, m), 3,35-3,61 (4H, m), 4,26-4,37 (4H, m), 4,53-4,56 (2H, m), 5,17 (2H, s), 6,94 (1H, t,  $J = 7,6$  Hz), 7,11-7,17 (2H, m), 7,26-7,33 (2H, m), 7,38-7,53 (9H, m), 7,61-7,67 (3H, m), 7,84 - 7,86 (2H, m), 11,00 (1H, s).

40 Ejemplo 465  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-(4-[4-[2-(4-yodofenoxi)etil]bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

45 Pf: 214,2-214,7 °C

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,11 (3H, s), 3,05-4,53 (14H, m), 5,17 (2H, s), 6,79 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,13 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,31 (1H, d,  $J = 15,6$  Hz), 7,40-7,43 (4H, m), 7,48-7,53 (4H, m), 7,58 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,61-7,67 (3H, m), 7,84 - 7,85 (2H, m), 10,92 (1H, s a).

50 Ejemplo 466  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-(4-[4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

55 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,11 (3H, s), 3,00-3,16 (4H, m), 3,33-3,60 (4H, m), 4,21 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz), 4,32 (2H, s), 4,53 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,96 (2H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,13 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,28-7,34 (3H, m), 7,37-7,55 (8H, m), 7,60-7,68 (3H, m), 7,83-7,86 (2H, m), 10,99 (1H, s).

60 Ejemplo 467  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-(4-[4-[2-(quinolin-6-iloxi)etil]bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

65 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,11 (3H, s), 2,96-3,22 (4H, m), 3,32-3,76 (4H, m), 4,32-4,35 (2H, m), 4,42 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz), 4,53-4,56 (2H, m), 5,17 (2H, s), 7,13 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,31 (1H, d,  $J = 15,1$  Hz), 7,38-7,43 (2H, m), 7,48-7,53 (4H, m), 7,57-7,71 (7H, m), 7,83-7,89 (3H, m), 8,19 (1H, d,  $J = 9,3$  Hz), 8,77 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz), 9,01 (1H, d,  $J = 4,4$  Hz), 11,39

(1H, s).

Ejemplo 468

Clorhidrato

de

5 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

10 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,11 (3H, s), 3,07-3,08 (2H, m), 3,17-3,68 (6H, m), 4,25 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,32-4,34 (2H, m), 4,53-4,55 (2H, m), 5,17 (2H, s), 6,91 (1H, d, J = 6,3 Hz), 6,96-7,03 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,28-7,32 (2H, m), 7,38-7,54 (8H, m), 7,61-7,67 (3H, m), 7,82-7,86 (2H, m), 10,47 (1H, s).

Ejemplo 469

Clorhidrato

de

15 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,12 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,99-3,11 (4H, m), 3,18-3,65 (4H, m), 4,19 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,31-4,34 (2H, m), 4,53-4,56 (2H, m), 5,17 (2H, s), 6,70-6,77 (3H, m), 7,11-7,16 (2H, m), 7,31 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,38-7,44 (4H, m), 7,47-7,58 (4H, m), 7,60-7,67 (3H, m), 7,84-7,87 (2H, m), 11,32 (1H, s).

Ejemplo 470

Clorhidrato

de

25 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3,5-dimetilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,12 (3H, s), 2,21 (6H, s), 3,00-3,07 (4H, m), 3,25-3,63 (4H, m), 4,16 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,30 - 4,33 (2H, m), 4,53-4,56 (2H, m), 5,17 (2H, s), 6,53-6,56 (3H, m), 7,12 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,31 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,38-7,44 (4H, m), 7,47-7,57 (4H, m), 7,60-7,67 (3H, m), 7,84-7,86 (2H, m), 11,38 (1H, s).

30 Ejemplo 471

Clorhidrato

de

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(2,3-dimetilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

35 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,00 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,97-3,67 (8H, m), 4,16 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,31 - 4,34 (2H, m), 4,53-4,56 (2H, m), 5,17 (2H, s), 6,73 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,00 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,13 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,38-7,48 (5H, m), 7,51-7,58 (3H, m), 7,60-7,68 (3H, m), 7,84-7,87 (2H, m), 11,30 (1H, s).

40 Ejemplo 472

Clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(3-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Pf: 201,2-202,5 °C

45 Ejemplo 473  
Clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

50 Pf: 197,0-199,5 °C

Ejemplo 474

Clorhidrato

de

55 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-(propan-2-il)fenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Pf: 185,6-186,3 °C

Ejemplo 475

Clorhidrato

de

60 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Pf: 193,5-195,8 °C

65 Ejemplo 476

Clorhidrato d *(E)*-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,36 (3H, s), 3,04-3,57 (8H, m), 4,19 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,32 (2H, sa), 4,48-4,57 (2H, m), 5,20 (2H, s), 6,91-6,97 (4H, m), 7,05-7,12 (4H, m), 7,38-7,44 (4H, m), 7,51-7,55 (3H, m), 7,61-7,65 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,81 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,99 (1H, d, J = 3,2 Hz), 10,98 (1H, s a).

Ejemplo 477

Clorhidrato

10 *(E)*-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona de

15 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,21 (3H, s), 2,35 (3H, s), 3,03-3,54 (8H, m), 4,16 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,32 (2H, sa), 4,48-4,56 (2H, m), 5,20 (2H, s), 6,81 (2H, m), 6,93-6,96 (2H, m), 7,05-7,12 (4H, m), 7,38-7,44 (4H, m), 7,49-7,54 (3H, m), 7,61-7,65 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,81 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,99 (1H, d, J = 3,2 Hz), 10,79 (1H, s a).

Ejemplo 478

Clorhidrato

20 *(E)*-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-(propan-2-il)fenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona de

Pf: 209,6-212,0 °C

25 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,15 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,35 (3H, s), 2,81 (1H, septeto, J = 6,9 Hz), 3,03-3,56 (8H, m), 4,17 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,32-4,53 (4H, m), 5,20 (2H, s), 6,81-6,87 (2H, m), 6,93-6,96 (2H, m), 7,04-7,14 (4H, m), 7,37-7,44 (4H, m), 7,50-7,55 (3H, m), 7,61-7,66 (2H, m), 7,74 (1H, d, J = 15,5 Hz), 7,79-7,83 (1H, m), 7,99 (1H, d, J = 3,0 Hz), 10,91 (1H, s a).

Ejemplo 479

Clorhidrato

30 *(E)*-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metoxifenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona de

Pf: 194,9-197,8 °C

Ejemplo 480

Clorhidrato

40 *(E)*-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metoxifenil]-1-(4-{4-[2-(3-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona de

45 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,26 (3H, s), 3,06 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,14-3,67 (6H, m), 3,75 (3H, s), 4,19 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,31-4,34 (2H, m), 4,52-4,55 (2H, m), 5,17 (2H, s), 6,70-6,76 (3H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,09-7,17 (2H, m), 7,25 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,39-7,44 (4H, m), 7,49-7,62 (7H, m), 7,86 (1H, d, J = 2,9 Hz), 11,07 (1H, s).

Ejemplo 481

Clorhidrato

50 *(E)*-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metoxifenil]-1-(4-{4-[2-(4-(propan-2-il)fenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona de

Pf: 196,7-198,7 °C

Ejemplo 482

Clorhidrato

55 *(E)*-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metoxifenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona de

Pf: 203,4-205,7 °C

Ejemplo 483

Clorhidrato

60 *(E)*-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3-etoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona de

65 Pf: 209,8-211,0 °C

- 5 Ejemplo 484  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-cloro-2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona  
Pf: 181,4-182,0 °C
- 10 Ejemplo 485  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-cloro-2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona  
Pf: 228,9-229,4 °C
- 15 Ejemplo 486  
Clorhidrato de  
(E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-(4-(propan-2-il)fenoxi)etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
- 20 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,15 (6H, d, J = 7,1 Hz), 2,78-2,85 (1H, m), 2,99-3,60 (6H, m), 3,06 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,17 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,32 (2H, sa), 4,53 (2H, sa), 5,21 (2H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,07-7,14 (5H, m), 7,21 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,40-7,43 (4H, m), 7,52-7,56 (4H, m), 7,62-7,67 (2H, m), 7,75 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,00 (1H, d, J = 3,2 Hz), 11,28 (1H, s a).
- 25 Ejemplo 487  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2,3-difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
- 30 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,11 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,95-3,60 (8H, m), 4,17 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,33 (2H, s), 4,53 (2H, s), 5,21 (2H, s), 6,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,23-7,32 (2H, m), 7,38-7,51 (7H, m), 7,64-7,68 (2H, m), 7,84-7,86 (2H, m), 10,71 (1H, s).
- 35 Ejemplo 488  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2,3-difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona  
Pf: 180,1-181,7 °C
- 40 Ejemplo 489  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-nitrofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
- 45 Pf: 200,9-202,3 °C
- 50 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,10 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,11-4,53 (14H, m), 5,05 (2H, s), 7,09 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,33 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,44 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,49 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,54 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,58-7,61 (1H, m), 7,63 (1H, sa), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,84 (1H, sa), 8,20 (2H, d, J = 8,3 Hz), 11,09 (1H, s a).
- 55 Ejemplo 490  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-nitrofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona  
Pf: 194,8-195,2 °C
- 60 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,11 (3H, s), 3,11-4,53 (14H, m), 5,17 (2H, s), 7,12 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,16 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,39-7,47 (5H, m), 7,51-7,55 (3H, m), 7,61-7,67 (3H, m), 7,84-7,85 (2H, m), 8,20 (2H, d, J = 9,0 Hz), 10,98 (1H, s a).
- 65 Ejemplo 491  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]bencil}piperazin-1-il]

prop-2-en-1-ona

Pf: 200,2-202,1 °C

5 Ejemplo 492  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3,4-diclorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

10 Pf: 199,2-200,2 °C

Ejemplo 493

Clorhidrato de  
(E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metoxifenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15

Pf: 218,8-219,2 °C

Ejemplo 494

20 Clorhidrato de  
(E)-3-[3-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)]prop-2-en-1-ona

25 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,15 (6H, d, J = 7,1 Hz), 2,13 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,81 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 2,90-3,70 (8H, m), 4,18 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,32 (2H, s), 4,52 (2H, s), 5,08 (2H, s), 6,82-6,86 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,01 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,11-7,15 (2H, m), 7,17-7,21 (3H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,49-7,59 (5H, m), 7,68 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,87 (1H, d, J = 3,2 Hz), 10,67 (1H, s a).

Ejemplo 495

30 Clorhidrato de  
(E)-3-[3-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Pf: 227,6-228,7 °C

35 Ejemplo 496  
Clorhidrato de  
(E)-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-[3-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

40 Pf: 216,2-216,9 °C

Ejemplo 497

45 Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)]prop-2-en-1-ona

Pf: 171,1-172,6 °C

Ejemplo 498

50 Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-cloro-4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)]prop-2-en-1-ona

55 Pf: 194,6-197,5 °C

Ejemplo 499

60 Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)]prop-2-en-1-ona

Pf: 186,5-186,8 °C

Ejemplo 500

65 Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(3-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil}piperazin-

1-il]prop-2-en-1-ona

Pf: 179,1-179,9 °C

5 Ejemplo 501

Clorhidrato

de

(*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,15 (6H, *d*, J = 6,8 Hz), 2,11 (3H, *s*), 2,79-2,84 (1H, *m*), 2,99-3,64 (8H, *m*), 4,18 (2H, *t*, J = 6,6 Hz), 4,31-4,34 (2H, *m*), 4,52-4,55 (2H, *m*), 5,13 (2H, *s*), 6,84 (2H, *d*, J = 8,5 Hz), 7,10-7,15 (3H, *m*), 7,30 (1H, *d*, J = 15,4 Hz), 7,40-7,48 (6H, *m*), 7,50-7,56 (3H, *m*), 7,61-7,65 (2H, *m*), 7,81 (1H, *d*, J = 2,7 Hz), 7,85 (1H, *s*), 11,13 (1H, *s*).

Ejemplo 502

15 Clorhidrato

de

2-({[6-(2-cloro-6-metil-4-({*E*)-3-oxo-3-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)-piperazin-1-il]prop-1-en-1-il}fenoxi)piridin-3-il]oxi)metil}benzoniitrilo

Pf: 180,7-181,2 °C

20

Ejemplo 503

Clorhidrato

de

(*E*)-3-[4-({5-[(2,3-diclorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,14 (3H, *s*), 2,22 (3H, *s*), 2,90-3,60 (8H, *m*), 4,17 (2H, *t*, J = 6,7 Hz), 4,33 (2H, *s*), 4,54 (2H, *s*), 5,23 (2H, *s*), 6,80-6,83 (2H, *m*), 6,99-7,08 (4H, *m*), 7,20 (1H, *d*, J = 15,1 Hz), 7,41-7,56 (7H, *m*), 7,60 (1H, *dd*, J = 7,6, 1,5 Hz), 7,64 (1H, *dd*, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,67 (2H, *dd*, J = 8,1, 1,5 Hz), 7,93 (1H, *d*, J = 3,2 Hz), 10,56 (1H, *s a*).

30 Ejemplo 504

Clorhidrato

de

(*E*)-3-[4-({5-[(2,3-diclorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

35 Pf: 171,3-172,3 °C

Ejemplo 505

Clorhidrato

de

(*E*)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

40

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,14 (3H, *s*), 2,22 (3H, *s*), 2,90-3,70 (8H, *m*), 4,17 (2H, *t*, J = 6,6 Hz), 4,32 (2H, *s*), 4,53 (2H, *s*), 5,19 (2H, *s*), 6,80-6,83 (2H, *m*), 7,00 (1H, *d*, J = 8,3 Hz), 7,06 (3H, *t*, J = 8,8 Hz), 7,21 (1H, *d*, J = 15,1 Hz), 7,38-7,43 (4H, *m*), 7,49-7,56 (5H, *m*), 7,60-7,65 (2H, *m*), 7,69 (1H, *d*, J = 2,0 Hz), 7,92 (1H, *d*, J = 3,4 Hz), 10,91 (1H, *s a*).

45

Ejemplo 506

Clorhidrato

de

(*E*)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

50

Pf: 192,9-194,6 °C

Ejemplo 507

Clorhidrato

de

55 (*E*)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

Pf: 178,2-178,9 °C

60 Ejemplo 508

Clorhidrato

de

(*E*)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

65 Pf: 174,5-174,9 °C

- Ejemplo 509  
 Clorhidrato de  
 (E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona  
 5 Pf: 203,1-203,8 °C
- Ejemplo 510  
 Clorhidrato de  
 (E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona  
 10 Pf: 205,4-206,0 °C
- Ejemplo 511  
 Clorhidrato de  
 (E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-[4-(4-{4-(propan-2-il)fenoxi}etil)bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona  
 15 Pf: 196,6-197,3 °C
- Ejemplo 512  
 Clorhidrato de  
 (E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-(4-{4-[2-(3-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona  
 25 Pf: 184,2-186,2 °C
- Ejemplo 513  
 Clorhidrato de  
 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona  
 30
- 35 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,11 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,80-3,80 (8H, m), 4,17 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,32 (2H, sa), 4,51-4,56 (2H, m), 5,09 (2H, s), 6,82 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,09 (3H, t, J = 8,9 Hz), 7,19-7,26 (2H, m), 7,30 (1H, d, J = 15,5 Hz), 7,41-7,55 (8H, m), 7,60-7,63 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,85 (1H, d, J = 1,6 Hz), 11,15 (1H, s a).
- Ejemplo 514  
 Clorhidrato de  
 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-fluoro-2-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona  
 40 Pf: 176,8-177,7 °C
- Ejemplo 515  
 Clorhidrato de  
 (E)-3-[2-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona  
 45 Pf: 212,6-212,9 °C (dec.)
- 50 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,21 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,35 (3H, s), 3,03-3,45 (8H, m), 4,16 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,32 (2H, sa), 4,52 (2H, sa), 5,09 (2H, s), 6,80-6,83 (2H, m), 6,91-6,93 (2H, m), 7,01-7,12 (4H, m), 7,20 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,34 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,41-7,43 (2H, m), 7,49-7,51 (2H, m), 7,57-7,60 (1H, m), 7,74 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,79 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,93-7,94 (1M, m), 10,76 (1H, s a).
- Ejemplo 516  
 Clorhidrato de  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-yodofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona  
 60
- 65 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,11 (3H, s), 3,05-3,15 (5H, m), 3,39-3,57 (3H, m), 4,20 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,32-4,35 (2H, m), 4,52-4,56 (2H, m), 5,24 (2H, s), 6,77-6,81 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,41-7,53 (5H, m), 7,56-7,59 (2H, m), 7,62-7,69 (4H, m), 7,78 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,83 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,85 (1H, d, J = 1,5 Hz), 10,97 (1H, s a).

## Ejemplo 517

Clorhidrato

de

(E)-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)encil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]encil}piperazi n-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,10 (3H, s), 2,22 (3H, s), 3,04-3,15 (5H, m), 3,35-3,56 (3H, m), 4,17 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,33 (2H, sa), 4,52-4,56 (2H, m), 5,24 (2H, s), 6,82 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,12 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,42-7,53 (5H, m), 7,62-7,69 (4H, m), 7,78 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,83 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,85 (1H, d, J = 1,7 Hz), 10,89 (1H, s a).

10 Ejemplo 518  
Clorhidrato de  
(E)-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)encil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]encil}piperazi n-1-il)prop-2-en-1-ona

15 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,11 (3H, s), 3,01-3,19 (3H, m), 3,34-3,62 (5H, m), 4,22 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,31-4,33 (2H, m), 4,52-4,56 (2H, m), 5,24 (2H, s), 6,95-6,98 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,29-7,33 (3H, m), 7,41-7,56 (5H, m), 7,62-7,69 (4H, m), 7,78 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,83 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,85 (1H, s), 11,30 (1H, s a).

20 Ejemplo 519  
Clorhidrato de  
(E)-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)encil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-(propan-2-il)fenoxi)etil]encil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,15 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,10 (3H, s), 2,78-2,85 (1H, m), 3,04-3,08 (5H, m), 3,35-3,55 (3H, m), 4,18 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,34 (2H, sa), 4,52-4,56 (2H, m), 5,24 (2H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,11-7,14 (3H, m), 7,30 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,42-7,52 (5H, m), 7,62-7,67 (4H, m), 7,78 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,85 (1H, s), 10,80 (1H, s).

30 Ejemplo 520  
Clorhidrato de  
(E)-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)encil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)etil]encil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

35 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,68-1,70 (4H, m), 2,10 (3H, s), 2,61-2,66 (4H, m), 3,03-3,15 (5H, m), 3,35-3,54 (3H, m), 4,15 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,33 (2H, sa), 4,51-4,54 (2H, m), 5,24 (2H, s), 6,60-6,66 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,41-7,51 (5H, m), 7,62-7,68 (4H, m), 7,77 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,85 (1H, s), 10,73 (1H, s a).

40 Ejemplo 521  
Clorhidrato de  
(E)-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)encil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(naftalen-2-iloxi)etil]encil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

45 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,10 (3H, s), 3,11-3,18 (5H, m), 3,42-3,53 (3H, m), 4,33-4,36 (4H, m), 4,53-4,56 (2H, m), 5,24 (2H, s), 7,11-7,16 (2H, m), 7,29-7,35 (3H, m), 7,45-7,53 (6H, m), 7,62-7,69 (4H, m), 7,77-7,85 (7H, m), 10,64 (1H, s a).

## Ejemplo 522

Clorhidrato

de

50 (E)-1-[4-(4-{2-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]etil]encil}piperazin-1-il)-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)encil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-en-1-ona

55 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,11 (3H, s), 3,07-3,11 (5H, m), 3,36-3,54 (3H, m), 4,30-4,33 (4H, m), 4,52-4,54 (2H, m), 5,24 (2H, s), 7,12 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,39-7,55 (7H, m), 7,62-7,69 (4H, m), 7,77 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,82 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,85 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 2,9 Hz), 10,70 (1H, s a).

## Ejemplo 523

Clorhidrato

de

60 (E)-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)encil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-etoxifenoxi)etil]encil}piperazi n-1-il)prop-2-en-1-ona

65 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,11 (3H, s), 3,01-3,15 (5H, m), 3,35-3,56 (3H, m), 3,93 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,14 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,33 (2H, sa), 4,52-4,56 (2H, m), 5,24 (2H, s), 6,81-6,86 (4H, m), 7,12 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,41-7,53 (5H, m), 7,63-7,69 (4H, m), 7,77 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,83 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,85 (1H, d, J = 1,7 Hz), 10,93 (1H, s a).



## Ejemplo 524

Clorhidrato

de

(E)-1-(4-{4-[2-(4-acetilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-en-1-ona

5 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,10 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,50 (3H, s), 3,00-3,61 (8H, m), 4,30-4,34 (4H, m), 4,52-4,55 (2H, m), 5,05 (2H, s), 7,04 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,09 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,28-7,34 (3H, m), 7,43-7,63 (7H, m), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,84-7,85 (1H, m), 7,91 (2H, d, J = 8,8 Hz), 11,25 (1H, s a).

## 10 Ejemplo 525

Clorhidrato

de

4-{2-[4-({4-[(E)-3-{3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-(trifluorometil)bencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-enoil}piperazin-1-il)metil}fenil]etoxi}benzotrilo

15 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,11 (3H, s), 3,00-3,18 (5H, m), 3,42-3,60 (3H, m), 4,31-4,34 (4H, m), 4,52-4,56 (2H, m), 5,24 (2H, s), 7,11-7,14 (3H, m), 7,31 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,43-7,55 (5H, m), 7,62-7,69 (4H, m), 7,75-7,79 (4H, m), 7,83 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,85 (1H, s), 11,19 (1H, s a).

## Ejemplo 526

20 Clorhidrato de (E)-3-{3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-(trifluorometil)bencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-fluoro-3-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,11 (3H, s), 2,19 (3H, d, J = 1,7 Hz), 3,02-3,08 (5H, m), 3,39-3,56 (3H, m), 4,17 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,34 (2H, sa), 4,52-4,55 (2H, m), 5,24 (2H, s), 6,72-6,76 (1H, m), 6,83-6,86 (1H, m), 7,02 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,42-7,52 (5H, m), 7,64-7,68 (4H, m), 7,77 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,84 (1H, s), 10,83 (1H, s a).

## Ejemplo 527

Clorhidrato

de

30 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-nitrobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Pf: 193,6-194,8 °C

35 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,11 (3H, s), 2,22 (3H, s), 3,04-4,55 (14H, m), 5,29 (2H, s), 6,82 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,12 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,29 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,42 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,47-7,51 (3H, m), 7,63-7,66 (2H, m), 7,73 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,83-7,84 (2H, m), 8,27 (2H, d, J = 8,5 Hz), 11,08 (1H, s).

## Ejemplo 528

Clorhidrato

de

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-nitrobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Pf: 221,7-222,9 °C

45 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,15 (6H, d, J = 7,1 Hz), 2,10 (3H, s), 2,81 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 3,05-4,53 (14H, m), 5,29 (2H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9,3 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,29 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,44-7,49 (5H, m), 7,63-7,66 (2H, m), 7,73 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,83-7,84 (2H, m), 8,27 (2H, d, J = 8,5 Hz), 10,61 (1H, s a).

## 50 Ejemplo 529

Clorhidrato

de

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(2-nitrobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

55 Pf: 175,7-176,6 °C

60 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,11 (3H, s), 2,22 (3H, s), 3,04-4,53 (14H, m), 5,47 (2H, s), 6,81 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,29 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,42-7,51 (5H, m), 7,62-7,66 (3H, m), 7,80-7,84 (4H, m), 8,13 (1H, d, J = 8,1 Hz), 10,57 (1H, s a).

## Ejemplo 530

Clorhidrato

de

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(2-nitrobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

65 Pf: 182,3-184,5 °C

## ES 2 521 016 T3

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,15 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,11 (3H, s), 2,81 (1H, cc, J = 6,8, 6,8 Hz), 3,05-4,53 (14H, m), 5,47 (2H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,29 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,42-7,51 (5H, m), 7,63-7,66 (3H, m), 7,80-7,84 (4H, m), 8,13 (1H, d, J = 8,1 Hz), 10,45 (1H, s a).

5 Ejemplo 531  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-((5-[(2-nitrobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

10 Pf: 156,6-159,1 °C

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,11 (3H, s), 3,03-4,55 (17H, m), 5,47 (2H, s), 6,84 (2H, d, J = 9,3 Hz), 6,87 (2H, d, J = 9,5 Hz), 7,11 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,42 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,49 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,53 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,62-7,66 (3H, m), 7,78-7,84 (4H, m), 8,13 (1H, d, J = 8,3 Hz), 11,09 (1H, s).

15 Ejemplo 532  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-((5-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,11 (3H, s), 3,03-3,15 (5H, m), 3,34-3,57 (3H, m), 4,32 (2H, sa), 4,46-4,55 (4H, m), 5,24 (2H, s), 6,85 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,41 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,47-7,53 (3H, m), 7,62-7,69 (4H, m), 7,76-7,85 (5H, m), 8,21 (1H, d, J = 2,7 Hz), 10,97 (1H, s a).

25 Ejemplo 533  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-((5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[1-(4-metilfenoxi)propan-2-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

30 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,32 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,11 (3H, s), 2,21 (3H, s), 3,06-3,59 (7H, m), 4,02 (1H, dd, J = 9,5, 6,8 Hz), 4,07 (1H, dd, J = 9,5, 6,8 Hz), 4,32 (2H, sa), 4,52-4,55 (2H, m), 5,17 (2H, s), 6,79 (2H, dt, J = 9,2, 2,4 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,12 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,39-7,66 (11H, m), 7,84-7,85 (2H, m), 11,02 (1H, s a).

35 Ejemplo 534  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-((5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

40 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,20 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,10 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,85-3,59 (6H, m), 2,87 (1H, dd, J = 13,7, 5,6 Hz), 2,98 (1H, dd, J = 13,7, 6,6 Hz), 4,31 (2H, sa), 4,51-4,54 (2H, m), 4,61-4,68 (1H, m), 5,05 (2H, s), 6,80 (2H, dt, J = 9,0, 2,4 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,27-7,52 (8H, m), 7,59 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,62 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,79 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,83 (1H, d, J = 1,7 Hz), 11,14 (1H, s a).

45 Ejemplo 535  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-((5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]-1-(4-{4-[1-(4-metilfenoxi)propan-2-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

50 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,32 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,10 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,06-3,56 (7H, m), 4,02 (1H, dd, J = 9,6, 6,8 Hz), 4,07 (1H, dd, J = 9,6, 7,0 Hz), 4,33 (2H, sa), 4,52-4,55 (2H, m), 5,05 (2H, s), 6,79 (2H, dt, J = 9,3, 2,5 Hz), 7,05-7,10 (3H, m), 7,20 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,29 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,43-7,53 (5H, m), 7,59 (1H, dd, J = 8,9, 3,2 Hz), 7,62 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,78 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,84 (1H, d, J = 1,7 Hz), 10,82 (1H, s a).

55 Ejemplo 536  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-((5-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(piridin-2-il)oxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

60 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,11 (3H, s), 3,00-3,39 (7H, m), 3,63 (1H, sa), 4,32 (2H, sa), 4,48-4,55 (4H, m), 5,24 (2H, s), 6,81 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,97-6,99 (1H, m), 7,12 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,39-7,56 (5H, m), 7,62-7,73 (5H, m), 7,77 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,82-7,85 (2H, m), 8,16 (1H, dd, J = 5,0, 1,3 Hz), 11,41 (1H, s a).

65 Ejemplo 537

- Clorhidrato de  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-[(5-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]-1-(4-[4-[2-(4-ciclopropilfenoxi)etil]bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
- 5 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0,53-0,57 (2H, m), 0,84-0,88 (2H, m), 1,80-1,87 (1H, m), 2,11 (3H, s), 3,00-3,07 (5H, m), 3,38-3,63 (3H, m), 4,17 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,33 (2H, sa), 4,51-4,53 (2H, m), 5,24 (2H, s), 6,80-6,83 (2H, m), 6,97-6,99 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,30 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,43-7,51 (5H, m), 7,62-7,68 (4H, m), 7,77 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,83 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,87 (1H, s a).
- 10 Ejemplo 538  
 Clorhidrato de  
 4-[[6-(2-cloro-6-metil-4-[(E)-3-oxo-3-[4-(4-[2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil)-piperazin-1-il]prop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il)oxi]metil]benzoniitrilo
- 15 Pf: 219,4-221,0 °C
- Ejemplo 539  
 Clorhidrato de  
 4-[[6-(2-cloro-6-metil-4-[(E)-3-(4-[4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil]piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il)oxi]metil]benzoniitrilo
- 20 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,10 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,98-3,13 (5H, m), 3,35-3,41 (2H, m), 3,52-3,54 (1H, m), 4,17 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,32-4,34 (2H, m), 4,53-4,55 (2H, m), 5,23 (2H, s), 6,81 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,09 (3H, dd, J = 18,9, 8,7 Hz), 7,29 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,42-7,51 (5H, m), 7,62-7,66 (4H, m), 7,81-7,84 (2H, m), 7,88 (2H, d, J = 8,3 Hz), 10,64 (1H, s).
- 25 Ejemplo 540  
 Clorhidrato de  
 (E)-1-(4-[4-[2-(4-bromofenoxi)etil]bencil]piperazin-1-il)-3-[3-cloro-5-metil-4-[(5-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]prop-2-en-1-ona
- 30 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,11 (3H, s), 3,01-3,08 (4H, m), 3,32-3,47 (3H, m), 3,58 (1H, sa), 4,21 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,33 (2H, sa), 4,51-4,53 (2H, m), 5,24 (2H, s), 6,89-6,93 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,42-7,53 (7H, m), 7,62-7,69 (4H, m), 7,77 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,83 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,97 (1H, s a).
- 35 Ejemplo 541  
 Clorhidrato de  
 [6-[[5-[[2-(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]naftalen-2-il][4-(4-[2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil]piperazin-1-il)]metanona
- 40 Pf: 198,1-199,8 °C
- Ejemplo 542  
 Clorhidrato de  
 [6-[[5-[[2,3-difluorobencil]oxi]piridin-2-il)oxi]naftalen-2-il][4-(4-[2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil]piperazin-1-il)]metanona
- 45 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,15 (6H, d, J = 7,1 Hz), 2,81 (1H, septeto, J = 7,1 Hz), 3,05 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,14-3,16 (2H, m), 3,24-3,70 (4H, m), 3,71-4,88 (2H, m), 4,17 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,29-4,35 (2H, m), 5,26 (2H, s), 6,81-6,85 (2H, m), 7,10-7,15 (3H, m), 7,24-7,30 (1H, m), 7,36-7,55 (8H, m), 7,60 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 3,2, 0,5 Hz), 8,04 (2H, d, J = 9,0 Hz), 10,83 (1H, s a).
- 50 Ejemplo 543  
 Clorhidrato de  
 (E)-3-[4-[[5-[[4-metoxibencil]oxi]piridin-2-il)oxi]-3,5-dimetilfenil]-1-(4-[4-[1-(4-metilfenoxi)propan-2-il]bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
- 55 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,32 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,03 (6H, s), 2,21 (3H, s), 3,04-3,60 (7H, m), 3,75 (3H, s), 4,02 (1H, dd, J = 9,5, 6,8 Hz), 4,07 (1H, dd, J = 9,5, 6,8 Hz), 4,32 (2H, sa), 4,53 (2H, sa), 5,01 (2H, s), 6,79 (2H, dt, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,94 (2H, dt, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,19 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,37 (2H, dt, J = 9,1, 2,9 Hz), 7,42-7,50 (5H, m), 7,54-7,57 (3H, m), 7,78 (1H, d, J = 2,9 Hz), 11,19 (1H, s a).
- 60 Ejemplo 544  
 Clorhidrato de  
 (E)-3-[4-[[5-[[4-fluorobencil]oxi]piridin-2-il)oxi]-3,5-dimetilfenil]-1-(4-[4-[1-(4-metilfenoxi)propan-2-il]bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
- 65

## ES 2 521 016 T3

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,32 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,03 (6H, s), 2,21 (3H, s), 3,03-3,60 (7H, m), 4,02 (1H, dd, J = 9,4, 6,7 Hz), 4,07 (1H, dd, J = 9,4, 6,7 Hz), 4,32 (2H, sa), 4,53 (2H, sa), 5,08 (2H, s), 6,79 (2H, dt, J = 9,3, 2,5 Hz), 7,00 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,17-7,25 (3H, m), 7,42-7,60 (10H, m), 7,80 (1H, d, J = 2,7 Hz), 11,15 (1H, s a).

5 Ejemplo 545

Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-[(5-metilpiridin-2-il)oxi]etil]bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,10 (3H, s), 2,20 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,01-3,08 (4H, m), 3,33-3,58 (4H, m), 4,32 (2H, sa), 4,44 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,51-4,53 (2H, m), 5,06 (2H, s), 6,69 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,09 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,27-7,34 (3H, m), 7,40 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,47-7,53 (4H, m), 7,58-7,63 (2H, m), 7,79 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,84 (1H, s), 7,96 (1H, s), 10,80 (1H, s a).

15 Ejemplo 546

Clorhidrato de  
(E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

20 Pf: 196,3-196,9 °C

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,04 (6H, s), 3,05-4,53 (14H, m), 5,16 (2H, s), 6,95 (2H, dd, J = 7,3, 4,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,10 (2H, t, J = 8,3 Hz), 7,19 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,39-7,43 (4H, m), 7,46-7,53 (6H, m), 7,61-7,63 (2H, m), 7,84 (1H, sa), 11,24 (1H, s a).

25

Ejemplo 547

Clorhidrato de  
(E)-3-[3,5-dimetil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

30 pf: 212,1-212,5 °C

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,03 (6H, s), 2,30 (3H, s), 3,03-4,53 (17H, m), 5,04 (2H, s), 6,82-6,88 (4H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,17-7,20 (3H, m), 7,32 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,42 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,47 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,49 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,52 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,55-7,58 (1H, m), 7,79 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,90 (1H, s).

35

Ejemplo 548

Clorhidrato de  
(E)-3-[3,5-dimetil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

40

Pf: 221,1-221,5 °C

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,03 (6H, s), 2,30 (3H, s), 3,05-4,53 (14H, m), 5,04 (2H, s), 6,94 (2H, dd, J = 9,0, 4,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,10 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,17-7,20 (3H, m), 7,32 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,43 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,47 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,49 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,51-7,58 (3H, m), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz), 10,95 (1H, s).

45

Ejemplo 549

Clorhidrato de  
(E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

50

Pf: 172,6-173,8 °C

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,04 (6H, s), 3,03-4,53 (17H, m), 5,16 (2H, s), 6,84 (2H, d, J = 9,8 Hz), 6,87 (2H, d, J = 9,8 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,39-7,43 (4H, m), 7,46-7,55 (6H, m), 7,61-7,62 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 2,2 Hz), 11,23 (1H, s).

55

Ejemplo 550

Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]etil]bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

60

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,10 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,03-3,15 (5H, m), 3,30-3,48 (2H, m), 3,58 (1H, sa), 4,30-4,34 (4H, m), 4,52-4,55 (2H, m), 5,05 (2H, s), 7,09 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,27-7,34 (3H, m), 7,41-7,54 (7H, m), 7,59 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,63 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,84 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,11 (1H, d, J = 3,2 Hz), 11,01 (1H, s a).

65

- 5 Ejemplo 551  
Clorhidrato de  
(*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona  
Pf: 218,2-219,3 °C
- 10 Ejemplo 552  
Clorhidrato de  
(*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona  
Pf: 179,6-180,7 °C
- 15 Ejemplo 553  
Clorhidrato de  
(*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona  
20 Pf: 211,1-212,3 °C
- 25 Ejemplo 554  
Clorhidrato de  
(*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona  
30 Pf: 187,3-189,2 °C  
RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,21 (6H, d, J = 5,9 Hz), 2,10 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,04-4,52 (14H, m), 5,05 (2H, s), 6,83 (4H, sa), 7,09 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,27-7,34 (3H, m), 7,42 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,47-7,51 (3H, m), 7,59 (1H, dd, J = 9,0, 2,9 Hz), 7,63 (1H, sa), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,84 (1H, sa), 10,83 (1H, s a).
- 35 Ejemplo 555  
Clorhidrato de  
(*E*)-3-[3,5-dimetil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona  
40 Pf: 168,5-169,2 °C  
RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,21 (6H, d, J = 5,9 Hz), 2,03 (6H, s), 2,30 (3H, s), 3,04-4,52 (15H, m), 5,04 (2H, s), 6,83 (4H, sa), 6,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,16-7,20 (3H, m), 7,32 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,42 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,46-7,57 (6H, m), 7,78 (1H, sa), 11,00 (1H, s a).
- 45 Ejemplo 556  
Clorhidrato de  
(*E*)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona  
50 Pf: 184,2-187,5 °C  
RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,21 (6H, d, J = 6,1 Hz), 2,04 (6H, s), 3,03-4,52 (15H, m), 5,16 (2H, s), 6,83 (4H, sa), 7,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,19 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,39-7,43 (4H, m), 7,46-7,51 (4H, m), 7,54 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,60-7,63 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 2,9 Hz), 11,23 (1H, s a).
- 55 Ejemplo 557  
Clorhidrato de  
(*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona  
60 Pf: 163,2-163,9 °C  
RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,21 (6H, d, J = 5,9 Hz), 2,11 (3H, s), 3,03-4,52 (15H, m), 5,17 (2H, s), 6,83 (4H, sa), 7,12 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,39-7,43 (4H, m), 7,47-7,53 (4H, m), 7,60-7,67 (3H, m), 7,84 (2H, sa), 11,02 (1H, s a).
- 65 Ejemplo 558

- Clorhidrato de  
 4-[[6-[4-[(E)-3-(4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi]piridin-3-il]oxi]metil]benzonitrilo
- 5 Pf: 219,7-220,7 °C
- Ejemplo 559  
 Clorhidrato de  
 4-[[6-[2-cloro-4-[(E)-3-(4-[2-(3-etoxifenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il]oxi]metil]benzonitrilo
- 10 Pf: 217,3-219,0 °C
- Ejemplo 560  
 Clorhidrato de  
 4-[[6-[2-cloro-4-[(E)-3-(4-[2-(3-metoxifenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il]oxi]metil]benzonitrilo
- 15 Pf: 186,1-187,6 °C
- Ejemplo 561  
 Clorhidrato de  
 (E)-3-[3-cloro-4-[[5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi]fenil]-1-(4-[2-(3-etoxifenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
- 20 Pf: 213,2-214,6 °C
- Ejemplo 562  
 Clorhidrato de  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-[[5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il]oxi]fenil]-1-[4-(4-[2-[(6-metilpiridin-3-il]oxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
- 30
- RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,10 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,59 (3H, s), 3,04-3,56 (8H, m), 4,32-4,43 (4H, m), 4,51-4,54 (2H, m), 5,06 (2H, s), 7,09 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,28-7,34 (3H, m), 7,43-7,49 (3H, m), 7,55-7,68 (5H, m), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,84 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,95 (1H, sa), 8,45 (1H, s), 11,33 (1H, s a).
- 35
- Ejemplo 563  
 Clorhidrato de  
 (E)-1-[4-(4-[2-[(5-bromopiridin-2-il]oxi)etil]bencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-5-metil-4-[[5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il]oxi]fenil]prop-2-en-1-ona
- 40
- RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,10 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,00-3,09 (4H, m), 3,38-3,47 (3H, m), 3,58 (1H, sa), 4,32 (2H, sa), 4,45-4,52 (4H, m), 5,06 (2H, s), 6,80 (1H, dd, J = 8,8, 0,5 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,28-7,34 (3H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,47-7,53 (3H, m), 7,59 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,63 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,89 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,28 (1H, dd, J = 2,6, 0,6 Hz), 11,00 (1H, s a).
- 45
- Ejemplo 564  
 Clorhidrato de  
 (E)-3-[4-[[5-[(3-fluorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi]-2-metilfenil]-1-(4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
- 50 Pf: 209,6-210,0 °C
- Ejemplo 565  
 Clorhidrato de  
 (E)-1-(4-[4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]-3-[2-metil-4-[[5-[(3-metilbencil)oxi]piridin-2-il]oxi]fenil]prop-2-en-1-ona
- 55 Pf: 194,2-195,2 °C
- Ejemplo 566  
 Clorhidrato de  
 (E)-1-(4-[4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]-3-[4-[[5-[(2-metoxibencil)oxi]piridin-2-il]oxi]-2-metilfenil]prop-2-en-1-ona
- 60 Pf: 182,8-182,9 °C
- 65

## Ejemplo 567

Clorhidrato

de

4-(((6-{4-[(E)-3-(4-{4-[2-(3,5-dimetilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

5 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,03 (6H, s), 2,21 (6H, s), 3,04-3,06 (4H, m), 3,19-3,21 (1H, m), 3,33-3,36 (2H, m), 3,61-3,63 (1H, m), 4,16 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,31-4,33 (2H, m), 4,51-4,54 (2H, m), 5,22 (2H, s), 6,54-6,55 (3H, m), 7,01 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,41-7,43 (2H, m), 7,47-7,49 (3H, m), 7,54-7,56 (2H, m), 7,60 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,3 Hz), 11,37 (1H, s a).

10 Ejemplo 568  
Clorhidrato

de

4-(((6-{2,6-dimetil-4-[(E)-3-oxo-3-(4-{4-[2-(quinolin-6-iloxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-1-en-1-il]fenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

15 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,03 (6H, s), 3,02-3,04 (2H, m), 3,18-3,20 (3H, m), 3,32-3,35 (2H, m), 3,63-3,65 (1H, m), 4,31-4,34 (2H, m), 4,41 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,51-4,54 (2H, m), 5,22 (2H, s), 7,01 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,47-7,49 (5H, m), 7,56-7,65 (7H, m), 7,77 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,64 (1H, s), 8,94 (1H, s), 11,30 (1H, s).

20 Ejemplo 569  
Clorhidrato

de

4-(((6-(2,6-dimetoxi-4-[(E)-3-oxo-3-[4-(4-[2-[3-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil)-piperazin-1-il]prop-1-en-1-il]fenoxi}piridin-3-il)oxi)metil}benzonitrilo

25 Pf: 136,8-140,2 °C

30 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,17 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,80-2,87 (1H, m), 3,05-4,57 (20H, m), 5,22 (2H, s), 6,73-6,75 (1H, m), 6,77 (1H, s), 6,80 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,93 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,13 (2H, s), 7,18 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,25 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,43 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,51-7,57 (4H, m), 7,64 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,3 Hz), 11,23 (1H, s).

## Ejemplo 570

Clorhidrato

de

35 2-(((6-(2,6-dimetoxi-4-[(E)-3-oxo-3-[4-(4-[2-[3-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil)-piperazin-1-il]prop-1-en-1-il]fenoxi}piridin-3-il)oxi)metil}benzonitrilo

Pf: 154,9-157,7 °C

40 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,17 (6H, d, J = 7,1 Hz), 2,80-2,87 (1H, m), 3,05-4,57 (20H, m), 5,24 (2H, s), 6,74 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,77 (1H, s), 6,80 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,14 (2H, s), 7,18 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,26 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,43 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,54-7,60 (5H, m), 7,72-7,78 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 7,8 Hz), 11,30 (1H, s).

## Ejemplo 571

Clorhidrato

de

50 2-(((6-{4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetoxifenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

Pf: 136,8-137,1 °C

55 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,05-4,57 (20H, m), 5,24 (2H, s), 6,93-6,96 (3H, m), 7,10 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,14 (2H, s), 7,26 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,42 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,54-7,61 (5H, m), 7,72-7,78 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 7,6 Hz), 11,29 (1H, s).

## Ejemplo 572

Clorhidrato

de

60 4-(((6-{4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetoxifenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

Pf: 142,0-143,6 °C

65 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,05-4,57 (20H, m), 5,22 (2H, s), 6,92-6,96 (3H, m), 7,08-7,13 (4H, m), 7,25 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,42 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,51-7,57 (4H, m), 7,64 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,1 Hz), 11,31 (1H, s).

## Ejemplo 573

Clorhidrato

de

(E)-3-[4-({5-[(2-cloro-4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5

Pf: 178,3-180,6 °C

## Ejemplo 574

Clorhidrato

de

(E)-1-(4-{4-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)prop-2-en-1-ona

10

Pf: 186,7-189,5 °C

## Ejemplo 575

Clorhidrato

de

(E)-3-[4-({3-(3-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15

20 Pf: 186,9-189,4 °C

## Ejemplo 576

Clorhidrato

de

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{3-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,10 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,35 (3H, s), 3,00-3,58 (6H, m), 3,05 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,15 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,28 (2H, sa), 4,52-4,55 (2H, m), 5,06 (2H, s), 6,82 (2H, dt, J = 9,2, 2,6 Hz), 7,06-7,10 (3H, m), 7,20 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,28-7,39 (6H, m), 7,49 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,9, 3,2 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 3,2, 0,5 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,99 (1H, s a).

30

## Ejemplo 577

Clorhidrato

de

(E)-3-[4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{3-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

35

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,03 (6H, s), 2,22 (3H, s), 2,35 (3H, s), 3,00-3,57 (6H, m), 3,05 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,15 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,28 (2H, sa), 4,53 (2H, sa), 5,08 (2H, s), 6,82 (2H, dt, J = 9,3, 2,6 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 9,0, 0,5 Hz), 7,06-7,08 (2H, m), 7,17-7,25 (3H, m), 7,33-7,39 (3H, m), 7,46-7,52 (5H, m), 7,58 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 3,2, 0,5 Hz), 10,96 (1H, s a).

40

## Ejemplo 578

Clorhidrato

de

(E)-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-[(4-metilbencil)oxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

45

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,04 (6H, s), 2,28 (3H, s), 2,88 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,01-3,03 (2H, m), 3,30-3,32 (3H, m), 3,63-3,65 (3H, m), 4,29-4,32 (2H, m), 4,44 (2H, s), 4,50-4,52 (2H, m), 5,44 (2H, s), 7,06 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,14-7,20 (5H, m), 7,33 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,46-7,50 (3H, m), 7,54 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,98 (2H, d, J = 6,1 Hz), 8,88 (2H, d, J = 6,1 Hz), 11,67 (1H, s).

50

## Ejemplo 579

Clorhidrato

de

(E)-1-(4-{4-[2-(3-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)prop-2-en-1-ona

55

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,04 (6H, s), 3,06-3,08 (4H, m), 3,31-3,33 (3H, m), 3,64-3,66 (1H, m), 4,25 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,30-4,33 (2H, m), 4,51-4,53 (2H, m), 5,44 (2H, s), 6,92 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 6,98-7,08 (3H, m), 7,20 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,29 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,43-7,48 (5H, m), 7,57 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,96 (2H, d, J = 6,1 Hz), 8,87 (2H, d, J = 6,3 Hz), 11,63 (1H, s).

60

## Ejemplo 580

Clorhidrato

de

(E)-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-[(4-fluorobencil)oxi]etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

65



RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,04 (6H, s), 2,90 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,94-3,01 (2H, m), 3,16-3,19 (1H, m), 3,31-3,34 (2H, m), 3,61-3,68 (3H, m), 4,30-4,32 (2H, m), 4,47 (2H, s), 4,50-4,53 (2H, m), 5,40 (2H, s), 7,05 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,15-7,20 (3H, m), 7,30-7,35 (4H, m), 7,48-7,51 (5H, m), 7,64 (1H, dd, J = 9,0, 2,9 Hz), 7,86-7,89 (3H, m), 8,82-8,85 (2H, m), 11,23 (1H, s).

5 Ejemplo 581  
Clorhidrato de  
(E)-1-[4-(4-{2-[(4-clorobencil)oxi]etil}bencil)piperazin-1-il]-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)prop-2-en-1-ona

10 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,04 (6H, s), 2,90 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,01-3,03 (2H, m), 3,17-3,19 (1H, m), 3,31-3,34 (2H, m), 3,61-3,69 (3H, m), 4,30-4,32 (2H, m), 4,47-4,55 (4H, m), 5,40 (2H, s), 7,05 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,19 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,28-7,52 (11H, m), 7,64 (1H, dd, J = 9,0, 2,9 Hz), 7,86-7,89 (3H, m), 8,83 (2H, d, J = 5,9 Hz), 11,20 (1H, s).

15 Ejemplo 582  
Clorhidrato de (E)-1-(4-[4-[2-(2-clorofenoxi)etil]bencil]piperazin-1-il)-3-[3,5-dimetil-4-({5-[(6-metilpiridin-2-il)metoxi]piridin-2-il]oxi}fenil)prop-2-en-1-ona

20 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,04 (6H, s), 2,63 (3H, s), 3,01-3,04 (2H, m), 3,11 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,19-3,21 (1H, m), 3,33-3,35 (2H, m), 3,60-3,62 (1H, m), 4,28-4,31 (4H, m), 4,51-4,53 (2H, m), 5,30 (2H, s), 6,94 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,04 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,17-7,20 (2H, m), 7,26-7,30 (1H, m), 7,40 (1H, dd, J = 7,9, 1,3 Hz), 7,46-7,48 (5H, m), 7,55-7,57 (3H, m), 7,65 (2H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,85 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,10 (1H, s), 11,39 (1H, s).

25 Ejemplo 583  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{2-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

30 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,10 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,00-3,17 (5H, m), 3,34-3,47 (2H, m), 3,57 (1H, sa), 3,78 (3H, s), 4,23 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,33 (2H, sa), 4,51-4,53 (2H, m), 5,06 (2H, s), 6,75 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,09 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,27-7,32 (3H, m), 7,38 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,42-7,53 (5H, m), 7,59 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,63 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,84-7,85 (2H, m), 10,92 (1H, s a).

35 Ejemplo 584  
Clorhidrato de  
(E)-3-(4-({5-[(1,3-benzotiazol-6-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-[4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Pf: 133,1-134,4 °C

40 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3,05-4,57 (20H, m), 5,26 (2H, s), 6,92-6,96 (3H, m), 7,10 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,12 (2H, s), 7,25 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,43 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,53-7,57 (4H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,80 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,10 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,26 (1H, s), 9,41 (1H, s), 11,12 (1H, s).

45 Ejemplo 585  
Clorhidrato de  
(E)-3-(4-({5-[(1,3-benzotiazol-6-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}-3,5-dimetoxifenil)-1-[4-(4-[2-[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]etil]bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

50 Pf: 133,4-135,1 °C

55 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,21 (6H, d, J = 5,9 Hz), 3,03-4,57 (21H, m), 5,26 (2H, s), 6,82 (2H, d, J = 9,8 Hz), 6,84 (2H, d, J = 9,8 Hz), 6,92 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,13 (2H, s), 7,25 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,42 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,53-7,57 (4H, m), 7,62 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,80 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,10 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,26 (1H, s), 9,41 (1H, s), 11,23 (1H, s).

60 Ejemplo 586  
Clorhidrato de  
(E)-3-[4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi}-3,5-dimetilfenil)-1-(4-[4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-3-metilbencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

65 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,03 (6H, s), 2,36 (3H, s), 3,04-3,57 (6H, m), 3,06 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,17 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,28 (2H, sa), 4,53 (2H, sa), 5,08 (2H, s), 6,92-6,97 (2H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,07-7,14 (2H, m), 7,17-7,25 (3H, m), 7,36-7,38 (3H, m), 7,46-7,52 (5H, m), 7,58 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,80 (1H, d, J = 3,1 Hz), 10,91 (1H, s a).

65 Ejemplo 587  
Clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il]oxi}fenil)-1-(4-[4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-3-

metilbencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,10 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,36 (3H, s), 3,06 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,06-3,55 (6H, m), 4,17 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,29 (2H, sa), 4,52-4,56 (2H, m), 5,05 (2H, s), 6,92-6,97 (2H, m), 7,08-7,14 (3H, m), 7,20 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,28-7,37 (6H, m), 7,49 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,63 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,79 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,84 (1H, d, J = 1,7 Hz), 10,81 (1H, s a).

Ejemplo 588

Clorhidrato

de

(E)-1-[4-(4-{2-[(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)oxi]etil}bencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,10 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,03-3,37 (6H, m), 3,41-3,56 (2H, m), 4,09 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,30 (2H, sa), 4,50-4,53 (2H, m), 5,05 (2H, s), 7,09 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,17-7,22 (4H, m), 7,29-7,33 (5H, m), 7,45-7,51 (4H, m), 7,59 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,87 (1H, s a).

Ejemplo 589

Clorhidrato

de

(E)-1-(4-{4-[2-(4-*terc*-butilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-[4-({5-[(3,4-difluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-3-fluorofenil]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,24 (9H, d, J = 3,9 Hz), 2,90-3,45 (7H, m), 3,52 (1H, s), 4,18 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,33 (2H, sa), 4,53 (2H, sa), 5,12 (2H, s), 6,82-6,86 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,26-7,33 (5H, m), 7,43-7,57 (8H, m), 7,63 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 12,0, 2,0 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,58 (1H, s a).

Ejemplo 590

Clorhidrato

de

4-({6-(2,6-dimetil-4-((E)-3-[4-(4-{2-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]etil}bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il}fenoxi)piridin-3-il)oxi}metil)benzonitrilo

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,03 (6H, s), 2,37 (3H, s), 3,05-3,07 (4H, m), 3,15-3,18 (1H, m), 3,34-3,36 (2H, m), 3,58-3,60 (1H, m), 4,31-4,34 (2H, m), 4,45 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,51-4,54 (2H, m), 5,22 (2H, s), 6,57 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,82 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,01 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,41 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,51-7,61 (9H, m), 7,82 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,87 (2H, d, J = 8,1 Hz), 11,14 (1H, s).

Ejemplo 591

Clorhidrato

de

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[(4-metilfenoxi)acetil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,12 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,90-3,70 (7H, m), 4,47-4,54 (3H, m), 5,17 (2H, s), 5,53 (2H, s), 6,84-6,88 (2H, m), 7,07-7,13 (3H, m), 7,31 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,37-7,44 (2H, m), 7,48-7,54 (2H, m), 7,60-7,67 (3H, m), 7,77 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,84-7,86 (2H, m), 8,11 (2H, d, J = 8,1 Hz), 11,07 (1H, s a).

Ejemplo 592

Clorhidrato

de

(E)-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-3-metilbencil}piperazin-1-il)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-3,5-dimetilfenil]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,03 (6H, s), 2,36 (3H, s), 3,06 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,06-3,51 (6H, m), 3,75 (3H, s), 4,17 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,28 (2H, sa), 4,53 (2H, sa), 5,01 (2H, s), 6,92-7,00 (5H, m), 7,07-7,14 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,35-7,38 (5H, m), 7,46-7,50 (3H, m), 7,56 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,78 (1H, d, J = 3,2 Hz), 10,82 (1H, s a).

Ejemplo 593

Clorhidrato

de

4-({6-(2-fluoro-4-((E)-3-oxo-3-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-1-en-1-il}fenoxi)piridin-3-il)oxi}metil)benzonitrilo

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,15 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,81 (1H, septeto, J = 7,1 Hz), 2,90-3,65 (8H, m), 4,18 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,33 (2H, sa), 4,53 (2H, sa), 5,26 (2H, s), 6,82-6,86 (2H, m), 7,11-7,15 (3H, m), 7,27-7,32 (2H, m), 7,42-7,58 (6H, m), 7,62-7,66 (3H, m), 7,83 (1H, dd, J = 12,2, 2,0 Hz), 7,87-7,89 (3H, m), 10,71 (1H, s a).

Ejemplo 594

Clorhidrato

de

(E)-3-(3,5-dimetil-4-({5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il)oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(3-etoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop

-2-en-1-ona

Pf: 190,4-191,8 °C

5 Ejemplo 595  
Clorhidrato de  
(E)-3-(3,5-dimetil-4-[[5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 Pf: 199,2-200,9 °C

Ejemplo 596  
Clorhidrato de  
(E)-3-(3,5-dimetil-4-[[5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Pf: 207,0-207,2 °C

20 Ejemplo 597  
Clorhidrato de  
(E)-3-(3,5-dimetil-4-[[5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Pf: 216,7-216,9 °C

25 Ejemplo 598  
Clorhidrato de  
(E)-3-(3,5-dimetil-4-[[5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

Pf: 177,7-178,6 °C

35 Ejemplo 599  
Clorhidrato de  
(E)-3-(3,5-dimetil-4-[[5-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

40 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,03 (6H, s), 3,04-3,58 (8H, m), 4,19 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,32 (2H, sa), 4,52 (2H, sa), 5,22 (2H, s), 6,91-6,97 (2H, m), 7,00 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,07-7,14 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,41-7,56 (7H, m), 7,62 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,83 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,97 (1H, s a).

Ejemplo 600  
Clorhidrato de  
(E)-3-(3,5-dimetil-4-[[5-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

50 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,15 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,03 (6H, s), 2,81 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 3,04-3,60 (8H, m), 4,17 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,32 (2H, sa), 4,52 (2H, sa), 5,22 (2H, s), 6,82-6,87 (2H, m), 7,00 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,11-7,15 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,41-7,55 (7H, m), 7,62 (1H, dd, J = 8,8, 3,2 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,84 (1H, d, J = 3,2 Hz), 9,13 (1H, d, J = 2,0 Hz), 11,16 (1H, s a).

Ejemplo 601  
Clorhidrato de  
(E)-3-(3,5-dimetil-4-[[5-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

60 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,03 (6H, s), 2,21 (3H, s), 3,03-3,61 (8H, m), 4,16 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,32 (2H, sa), 4,52 (2H, sa), 5,22 (2H, s), 6,79-6,84 (2H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,14 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,40-7,56 (7H, m), 7,62 (1H, dd, J = 8,8, 2,9 Hz), 7,81 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,9 Hz), 9,13 (1H, d, J = 2,0 Hz), 11,25 (1H, s a).

Ejemplo 602  
Clorhidrato de  
(E)-1-(4-{4-[2-(1,3-benzotiazol-2-iloxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,11 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,95-3,03 (4H, m), 3,17-3,58 (4H, m), 4,20 (2H, t,  $J = 7,1$  Hz), 4,29 (2H, sa), 4,52 (2H, sa), 5,05 (2H, s), 7,09 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,15-7,21 (3H, m), 7,28-7,34 (7H, m), 7,44-7,46 (2H, m), 7,50 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,58-7,64 (3H, m), 7,79 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz), 7,85 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 10,97 (1H, s a).

## 5 Ejemplo 603

Clorhidrato de  
(*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil)-1-[4-(4-{2-[(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)oxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,10 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,76 (3H, s), 3,11-3,13 (5H, m), 3,36-3,57 (3H, m), 4,29-4,33 (4H, m), 4,52-4,55 (2H, m), 5,05 (2H, s), 7,02 (1H, dd,  $J = 8,7, 2,6$  Hz), 7,09 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,20 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,28-7,34 (3H, m), 7,45-7,55 (6H, m), 7,59 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,1$  Hz), 7,63 (1H, s), 7,79 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz), 7,84 (1H, d,  $J = 1,7$  Hz), 7,87 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 10,98 (1H, s a).

## 15 Ejemplo 604

Clorhidrato de  
(*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil)-1-((3*S*)-3-[metil(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)amino]pirrolidin-1-il]prop-2-en-1-ona

20 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,15 (6H, d,  $J = 7,1$  Hz), 2,11 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,33-2,47 (2H, m), 2,61 (3H, s), 2,78-2,85 (1H, m), 3,07 (2H, t,  $J = 6,7$  Hz), 3,35-3,44 (1H, m), 3,72-3,99 (4H, m), 4,16-4,20 (3H, m), 4,42-4,49 (1H, m), 5,05 (2H, s), 6,84-6,85 (2H, m), 7,05-7,12 (4H, m), 7,20 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,33 (2H, d,  $J = 7,3$  Hz), 7,48-7,65 (7H, m), 7,79 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz), 7,81-7,83 (1H, m), 10,75 (0,5H, sa), 10,96 (0,5H, s a).

## 25 Ejemplo 605

Clorhidrato de  
4-[(6-{4-[(*E*)-3-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-3-metilbencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil]benzocitrilo

30 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,03 (6H, s), 2,36 (3H, s), 3,00-3,56 (6H, m), 3,06 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 4,17 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 4,28 (2H, sa), 4,53 (2H, sa), 5,22 (2H, s), 6,92-6,97 (2H, m), 7,02 (1H, d,  $J = 9,3$  Hz), 7,07-7,14 (2H, m), 7,19 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,36-7,38 (3H, m), 7,46-7,50 (3H, m), 7,60 (1H, dd,  $J = 9,3, 3,2$  Hz), 7,64 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,82 (1H, dd,  $J = 3,2, 0,5$  Hz), 7,88 (2H, dt,  $J = 8,3, 1,8$  Hz), 10,90 (1H, s a).

## 35 Ejemplo 606

Clorhidrato de  
(*E*)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-3,5-dimetilfenil)-1-(4-{3-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

40 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,03 (6H, s), 2,22 (3H, s), 2,35 (3H, s), 3,01-3,57 (6H, m), 3,05 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 3,75 (3H, s), 4,15 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 4,28 (2H, sa), 4,53 (2H, sa), 5,01 (2H, s), 6,82 (2H, dt,  $J = 9,3, 2,5$  Hz), 6,94 (2H, dt,  $J = 9,3, 2,5$  Hz), 6,99 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,07 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,19 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,35-7,38 (5H, m), 7,46-7,50 (3H, m), 7,56 (1H, dd,  $J = 9,0, 3,2$  Hz), 7,78 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz), 10,92 (1H, s a).

## 45 Ejemplo 607

Clorhidrato de  
(*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-(difluorometoxi)bencil]oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil)-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

50 Pf: 206,1-206,4 °C

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,10 (3H, s), 2,22 (3H, s), 3,04-4,55 (14H, m), 5,10 (2H, s), 6,80-7,41 (1H, m), 6,82 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,07 (2H, d,  $J = 8,2$  Hz), 7,10 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,20 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,30 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,43-7,52 (7H, m), 7,61 (1H, dd,  $J = 9,0, 2,9$  Hz), 7,63 (1H, sa), 7,80 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 7,84 (1H, sa), 11,04 (1H, s a).

55

## Ejemplo 608

Clorhidrato de  
(*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

60

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,15 (6H, d,  $J = 6,9$  Hz), 2,12 (3H, s), 2,81 (1H, septeto,  $J = 6,9$  Hz), 2,90-3,18 (4H, m), 3,20-3,47 (3H, m), 3,60-3,80 (1H, m), 4,18 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 4,34 (2H, sa), 4,56 (2H, d,  $J = 13,7$  Hz), 5,18 (2H, s), 6,82-6,88 (2H, m), 7,09-7,16 (3H, m), 7,33 (1H, d,  $J = 15,6$  Hz), 7,36-7,45 (4H, m), 7,47-7,55 (2H, m), 7,57-7,68 (5H, m), 7,86 (2H, d,  $J = 2,7$  Hz), 11,89 (1H, s a).

65

## Ejemplo 609

Clorhidrato de  
(*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-(4-{4-[2-(4-ciclopropilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,53-0,57 (2H, m), 0,84-0,88 (2H, m), 1,80-1,87 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,00-3,16 (5H, m), 3,31-3,75 (3H, m), 4,17 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz), 4,32 (2H, sa), 4,52-4,54 (2H, m), 5,05 (2H, s), 6,80-6,83 (2H, m), 6,96-6,99 (2H, m), 7,09 (1H, dd,  $J = 8,8, 0,5$  Hz), 7,20 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,29-7,32 (3H, m), 7,41-7,43 (2H, m), 7,47-7,52 (3H, m), 7,59 (1H, dd,  $J = 9,0, 2,9$  Hz), 7,63 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,78 (1H, d,  $J = 3,4$  Hz), 7,84 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 10,81 (1H, s a).

10 Ejemplo 610  
Clorhidrato de  
(*E*)-3-[4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{2-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,04 (6H, s), 2,22 (3H, s), 2,42 (3H, s), 3,01 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 3,19-3,63 (6H, m), 4,16 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 4,34 (2H, sa), 4,54 (2H, sa), 5,08 (2H, s), 6,82 (2H, dt,  $J = 9,3, 2,6$  Hz), 7,00 (1H, d,  $J = 9,3$  Hz), 7,07 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,18-7,26 (5H, m), 7,47-7,53 (5H, m), 7,55 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,58 (1H, dd,  $J = 9,3, 3,2$  Hz), 7,80 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz), 10,52 (1H, s a).

20 Ejemplo 611  
Clorhidrato de  
(*E*)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{2-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,04 (6H, s), 2,22 (3H, s), 2,42 (3H, s), 3,01 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 3,18-3,62 (6H, m), 3,75 (3H, s), 4,16 (2H, t,  $J = 6,8$  Hz), 4,34 (2H, sa), 4,54 (2H, sa), 5,01 (2H, s), 6,82 (2H, dt,  $J = 9,3, 2,5$  Hz), 6,94 (2H, dt,  $J = 9,3, 2,5$  Hz), 6,99 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,07 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,18-7,26 (3H, m), 7,37 (2H, dt,  $J = 9,0, 2,3$  Hz), 7,47-7,58 (5H, m), 7,78 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 10,59 (1H, s a).

30 Ejemplo 612  
Clorhidrato de 4-({[6-(2-cloro-4-({(E)-3-[4-(4-{2-[4-(2-hidroxietil)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi]metil}benzonitrilo

35 Pf: 198,5-198,8 °C

Ejemplo 613  
Clorhidrato de  
4-({[6-(2-cloro-6-metil-4-({(E)-3-oxo-3-{4-[4-(2-({5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)-etil]bencil}piperazin-1-il)prop-1-en-1-il]fenoxi)piridin-3-il]oxi]metil}benzonitrilo

Pf: 193,7-194,2 °C

45 Ejemplo 614  
Clorhidrato de  
4-({[6-(4-({(E)-3-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]-3-fluorobencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi)piridin-3-il]oxi]metil}benzonitrilo

Pf: 240,5-243,5 °C

50 Ejemplo 615  
Clorhidrato de  
(*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-etoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

55 Pf: 161,0-163,1 °C

60 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,28 (3H, t,  $J = 6,8$  Hz), 2,11 (3H, s), 3,03-4,56 (16H, m), 5,17 (2H, s), 6,82 (2H, d,  $J = 9,5$  Hz), 6,85 (2H, d,  $J = 9,5$  Hz), 7,12 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz), 7,30 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,39-7,43 (4H, m), 7,47-7,51 (4H, m), 7,60-7,67 (3H, m), 7,84-7,85 (2H, m), 10,87 (1H, s a).

Ejemplo 616  
Clorhidrato de  
4-({[6-(4-({(E)-3-[4-(2-fluoro-4-{2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi)piridin-3-il]oxi]metil}benzonitrilo

65

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,04 (6H, s), 3,05-3,20 (4H, m), 3,40-3,43 (3H, m), 3,61-3,63 (1H, m), 4,33-4,37 (4H, m), 4,53-4,56 (2H, m), 5,22 (2H, s), 7,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,14-7,20 (3H, m), 7,31-7,35 (2H, m), 7,46-7,49 (3H, m), 7,60-7,64 (5H, m), 7,70-7,73 (1H, m), 7,82 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,1 Hz), 11,34 (1H, s).

- 5 Ejemplo 617  
Clorhidrato de  
4-[[6-(2-cloro-6-metil-4-[(E)-3-oxo-3-[4-[4-(3-fenoxipropil)encil]piperazin-1-il]prop-1-en-1-il]fenoxi)piridin-3-il)oxi]metil]benzonitrilo
- 10 RMN de  $^1\text{H}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 2,11 (2H, tt, J = 6,9, 6,9 Hz), 2,19 (3H, s), 2,72 (2H, sa), 2,85 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,46 (2H, sa), 3,67 (1H, sa), 3,97 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,15-4,23 (4H, m), 4,78 (1H, sa), 5,09 (2H, s), 6,70 (1H, d, J = 15,3 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,1 Hz), 6,93-6,98 (2H, m), 7,26-7,32 (5H, m), 7,38 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,45 (1H, s), 7,52 (4H, d, J = 7,8 Hz), 7,60 (1H, d, J = 15,3 Hz), 7,68 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,9 Hz), 13,52 (1H, s a).
- 15 Ejemplo 618  
Clorhidrato de  
4-[[6-(2-cloro-4-[(E)-3-(4-[4-(3-(4-fluorofenoxi)propil]encil]piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi)piridin-3-il)oxi]metil]benzonitrilo
- 20 Pf: 166,2-166,7 °C
- Ejemplo 619  
Clorhidrato de  
25 4-[[6-(2-cloro-4-[(E)-3-[4-(4-[3-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]propil]encil]piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi)piridin-3-il)oxi]metil]benzonitrilo  
pf: 168,5-170,0 °C
- Ejemplo 620  
Clorhidrato de  
30 4-[[6-(2-cloro-6-metil-4-[(E)-3-[4-(4-[3-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]propil]encil)-piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi)piridin-3-il)oxi]metil]benzonitrilo
- 35 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,04-2,10 (5H, m), 2,59 (3H, s), 2,79 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,38 (6H, sa), 4,16 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,31 (2H, sa), 4,53 (2H, sa), 5,23 (2H, s), 7,12 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,47-7,53 (3H, m), 7,62-7,69 (5H, m), 7,82 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,88 (2H, dt, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,43 (1H, d, J = 2,9 Hz), 11,24 (1H, s a).
- Ejemplo 621  
Clorhidrato de  
40 4-[[6-(2-cloro-6-metil-4-[(E)-3-(4-[4-[3-(4-metilfenoxi)propil]encil]piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi)piridin-3-il)oxi]metil]benzonitrilo
- Pf: 193,0-194,8 °C
- 45 Ejemplo 622  
Clorhidrato de  
4-[[6-(2-cloro-6-metil-4-[(E)-3-oxo-3-[4-(4-[3-[4-(propan-2-il)fenoxi]propil]encil)-piperazin-1-il]prop-1-en-1-il]fenoxi)piridin-3-il)oxi]metil]benzonitrilo
- 50 Pf: 197,8-198,7 °C
- Ejemplo 623  
Clorhidrato de  
55 (E)-3-[3-cloro-4-[[5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]-1-[4-(4-[[4-(propan-2-il)oxi]fenoxi]metil]encil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
- Pf: 204,9-206,2 °C
- 60 Ejemplo 624  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-[[5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]-1-(4-[4-[[4-(metoxifenoxi)metil]encil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
- 65 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,12 (3H, s), 2,80-3,80 (6H, m), 3,69 (3H, s), 4,25-4,45 (2H, m), 4,46-4,62 (2H, m), 5,08 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,83-6,90 (2H, m), 6,92-6,99 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,27-7,57 (7H, m), 7,59-7,69 (5H, m),

7,82-7,89 (2H, m), 11,28 (1H, s a).

Ejemplo 625

Clorhidrato

de

5 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{{4-(4-etoxifenoxi)metil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Pf: 194,7-197,0 °C

10 Ejemplo 626

Clorhidrato

de

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{{4-(propan-2-il)fenoxi}metil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 Pf: 203,8-204,4 °C

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,16 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,10 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,82 (1H, septeto, J = 6,9 Hz), 3,11-3,57 (6H, m), 4,36-4,57 (4H, m), 5,05 (2H, s), 5,11 (2H, s), 6,91-6,96 (2H, m), 7,07-7,34 (8H, m), 7,46-7,63 (7H, m), 7,78 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,84 (1H, d, J = 1,6 Hz), 10,98 (1H, s a).

20

Ejemplo 627

Clorhidrato

de

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{{4-(propan-2-il)fenoxi}metil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25

Pf: 209,6-212,0 °C

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,16 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,11 (3H, s), 2,82 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 3,02-3,59 (6H, m), 4,35-4,38 (2H, m), 4,53-4,57 (2H, m), 5,11 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,93 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,11-7,17 (3H, m), 7,29-7,67 (12H, m), 7,84-7,85 (2H, m), 11,06 (1H, s a).

30

Ejemplo 628

Clorhidrato

de

(E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-[4-(4-{{4-(propan-2-iloxi)fenoxi}metil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

35

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,22 (6H, d, J = 5,9 Hz), 2,90-3,60 (6H, m), 4,37 (2H, s), 4,44-4,50 (1H, m), 4,54 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,19 (2H, s), 6,83-6,87 (2H, m), 6,91-6,95 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,28-7,34 (2H, m), 7,38-7,44 (2H, m), 7,52-7,63 (8H, m), 7,66 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 12,1, 1,8 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,9 Hz), 10,76 (1H, s).

40

Ejemplo 629

Clorhidrato

de

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{{4-(propan-2-iloxi)fenoxi}metil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

45

Pf: 207,7-208,0 °C

Ejemplo 630

Clorhidrato

de

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{{4-(1H-pirrol-1-il)fenoxi}metil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

50

Pf: 199,9-201,6 °C

55

Ejemplo 631

Clorhidrato

de

(E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metoxifenil]-1-[4-(4-{{4-(propan-2-iloxi)fenoxi}metil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

60

Pf: 196,2-196,4 °C

Ejemplo 632

Clorhidrato

de

(E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]-1-[4-(4-{{4-(propan-2-iloxi)fenoxi}metil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

65

## ES 2 521 016 T3

Pf: 182,5-183,2 °C

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,22 (6H, d, J = 6,2 Hz), 2,36 (3H, s), 3,04-3,59 (6H, m), 4,35-4,51 (5H, m), 5,07 (2H, s), 5,20 (2H, s), 6,82-6,96 (6H, m), 7,04-7,14 (2H, m), 7,37-7,66 (9H, m), 7,72-7,83 (2H, m), 7,99 (1H, d, J = 3,0 Hz), 11,11 (1H, s a).

Ejemplo 633

Clorhidrato

(E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,16 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,79-2,86 (1H, m), 3,03-3,56 (6H, m), 4,36 (2H, sa), 4,53 (2H, sa), 5,11 (2H, s), 5,21 (2H, s), 6,93 (2H, dt, J = 9,4, 2,5 Hz), 7,07-7,12 (3H, m), 7,16 (2H, dt, J = 9,4, 2,5 Hz), 7,21 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,38-7,45 (2H, m), 7,51-7,67 (8H, m), 7,75 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,00 (1H, d, J = 3,2 Hz), 10,91 (1H, s a).

Ejemplo 634

Clorhidrato

(E)-3-[2-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

Pf: 189,6-190,9 °C (dec.)

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,16 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,31 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,82 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 3,09-3,52 (6H, m), 4,36 (2H, sa), 4,53 (2H, sa), 5,09 (2H, s), 5,11 (2H, s), 6,92-6,94 (4H, m), 7,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,10 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,53-7,60 (5H, m), 7,74 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,79-7,81 (1H, m), 7,94 (1H, d, J = 3,2 Hz), 10,73 (1H, s a).

Ejemplo 635

Clorhidrato

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

Pf: 181,4-182,3 °C

Ejemplo 636

Clorhidrato

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{[4-(fluorobencil)oxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,10 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,97-3,62 (6H, m), 4,34-4,36 (2H, m), 4,52-5,57 (6H, m), 5,05 (2H, s), 7,09 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,17-7,22 (4H, m), 7,28-7,34 (3H, m), 7,38-7,51 (5H, m), 7,57-7,63 (4H, m), 7,78 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,84 (1H, d, J = 1,7 Hz), 11,08 (1H, s a).

Ejemplo 637

Clorhidrato

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{[4-(fluorobencil)oxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,11 (3H, s), 2,97-3,65 (6H, m), 4,34-4,36 (2H, m), 4,52-4,57 (6H, m), 5,17 (2H, s), 7,12 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,16-7,22 (2H, m), 7,31 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,37-7,54 (8H, m), 7,58-7,67 (5H, m), 7,84-7,86 (2H, m), 11,28 (1H, s a).

Ejemplo 638

Clorhidrato

4-{{[6-[2-cloro-4-[(E)-3-(4-{2-fluoro-4-[(4-fluorofenoxi)metil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi]piridin-3-il}oxi]metil}benzotrilo

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,11 (3H, s), 3,09-3,22 (3H, m), 3,41-3,46 (2H, m), 3,60-3,62 (1H, m), 4,40-4,42 (2H, m), 4,54-4,56 (2H, m), 5,15 (2H, s), 5,23 (2H, s), 7,03-7,06 (2H, m), 7,10-7,17 (3H, m), 7,31 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,38-7,43 (2H, m), 7,49 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,62-7,67 (4H, m), 7,76-7,90 (5H, m), 11,29 (1H, s).

Ejemplo 639

Clorhidrato

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{2-fluoro-4-[(4-fluorofenoxi)metil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona



RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,10 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,12-3,14 (2H, m), 3,43-3,46 (2H, m), 3,54-3,56 (2H, m), 4,41-4,43 (2H, m), 4,55-4,57 (2H, m), 5,05 (2H, s), 5,15 (2H, s), 7,02-7,21 (7H, m), 7,28-7,32 (2H, m), 7,34 (1H, s), 7,39-7,44 (2H, m), 7,49 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,59 (1H, dd,  $J = 8,9, 3,1$  Hz), 7,63 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,79 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 7,84 (1H, s), 10,78 (1H, s).

5 Ejemplo 640  
Clorhidrato de  
4-([6-(2-cloro-4-((E)-3-[4-(3-fluoro-4-[(4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil]bencil)-piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi]metil]benzotriilo

10 Pf: 141,8-141,9 °C

Ejemplo 641  
Clorhidrato de  
15 4-([6-(2-cloro-4-((E)-3-(4-(3-fluoro-4-[(4-fluorofenoxi)metil]bencil)piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi]metil]benzotriilo

Pf: 218,0-220,5 °C

20 Ejemplo 642  
Clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-([5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(3-fluoro-4-[(4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25 Pf: 176,7-176,9 °C

Ejemplo 643  
Clorhidrato de  
30 4-([6-(2-cloro-4-((E)-3-(4-(3-fluoro-4-[(4-propilfenoxi)metil]bencil)piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi]metil]benzotriilo

35 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,87 (3H, t,  $J = 7,2$  Hz), 1,53-1,56 (2H, m), 2,10 (3H, s), 3,09-3,12 (3H, m), 3,35-3,57 (5H, m), 4,39-4,41 (2H, m), 4,53-4,55 (2H, m), 5,13 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,94 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,12 (3H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,30 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,39-7,54 (3H, m), 7,62-7,67 (5H, m), 7,82 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 7,84 (1H, s), 7,88 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 10,71 (1H, s).

Ejemplo 644  
Clorhidrato de  
40 (E)-3-[3-cloro-4-([5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(3-fluoro-4-[(4-fluorofenoxi)metil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

45 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,12 (3H, s), 3,00-3,18 (3H, m), 3,35-3,60 (3H, m), 4,38-4,40 (2H, m), 4,53-4,57 (2H, m), 5,15 (2H, s), 5,17 (2H, s), 7,04-7,08 (2H, m), 7,10-7,17 (3H, m), 7,30 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,38-7,53 (6H, m), 7,60-7,67 (4H, m), 7,83-7,86 (2H, m), 11,01 (1H, s).

Ejemplo 645  
Clorhidrato de  
50 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-([5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il]oxi)fenil]-1-[4-(3-fluoro-4-[(4-propilfenoxi)metil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

55 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0,87 (3H, t,  $J = 7,3$  Hz), 1,50-1,60 (2H, m), 2,10 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,03-3,09 (2H, m), 3,20-3,23 (1H, m), 3,37-3,47 (3H, m), 3,62-3,65 (2H, m), 4,37-4,40 (2H, m), 4,53-4,56 (2H, m), 5,06 (2H, s), 5,13 (2H, s), 6,94 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,07-7,15 (3H, m), 7,20 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,28-7,35 (3H, m), 7,45-7,52 (2H, m), 7,58-7,63 (4H, m), 7,79 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 7,84 (1H, s), 11,52 (1H, s).

Ejemplo 646  
Clorhidrato de  
60 4-([6-(4-[(E)-3-(4-(4-[(4-clorofenoxi)metil]bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi)piridin-3-il]oxi]metil]benzotriilo

Pf: 213,9-214,8 °C

Ejemplo 647  
Clorhidrato de  
65 4-([6-(2,6-dimetil-4-((E)-3-oxo-3-[4-(4-[(4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil]bencil)-piperazin-1-il]prop-1-en-1-il]fenoxi)piridin-3-il]oxi]metil]benzotriilo

Pf: 216,2-219,2 °C

Ejemplo 648

Clorhidrato

de

5 (E)-3-(3,5-dimetil-4-[[5-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-[4-(4-[[4-(propan-2-il)fenoxi]metil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,16 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,04 (6H, s), 2,82 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 3,04-3,60 (6H, m), 4,36 (2H, sa), 4,53 (2H, sa), 5,11 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,91-6,95 (2H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,14-7,22 (3H, m), 7,46-7,55 (5H, m), 7,60-7,64 (3H, m), 7,81 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,9 Hz), 9,13 (1H, d, J = 2,0 Hz), 11,23 (1H, s a).

Ejemplo 649

Clorhidrato

de

15 (2E)-3-[4-((5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-fenoxiprop-1-en-1-il]bencil})piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

Pf: 207,4-207,6 °C

20 Ejemplo 650

Clorhidrato

de

4-[[6-[[2,6-dimetil-4-[(1E)-3-oxo-3-(4-{4-[(1E)-3-fenoxiprop-1-en-1-il]bencil})piperazin-1-il]prop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il]oxi]metil]benzoniitrilo

25 RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2,12 (6H, s), 2,72 (2H, sa), 3,45-3,66 (3H, m), 4,15 (4H, sa), 4,72-4,78 (3H, m), 5,09 (2H, s), 6,48 (1H, dt, J = 16,1, 5,5 Hz), 6,68 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,75 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,86 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,95-7,00 (3H, m), 7,25-7,36 (5H, m), 7,47-7,70 (9H, m), 7,78 (1H, d, J = 2,7 Hz), 13,58 (1H, s a).

Ejemplo 651

30 Clorhidrato

de

(2E)-3-[4-((5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{3-metil-4-[(1E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil})piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

35 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,03 (6H, s), 2,23 (3H, s), 2,33 (3H, s), 3,07-3,52 (6H, m), 4,30 (2H, sa), 4,53 (2H, sa), 4,73 (2H, dd, J = 5,7, 1,1 Hz), 5,08 (2H, s), 6,43 (1H, dt, J = 15,9, 5,7 Hz), 6,89 (2H, dt, J = 9,3, 2,5 Hz), 6,98 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,00 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,10 (2H, dd, J = 8,7, 0,6 Hz), 7,17-7,25 (3H, m), 7,37 (2H, sa), 7,46-7,52 (5H, m), 7,58 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 3,2, 0,5 Hz), 10,59 (1H, s a).

Ejemplo 652

40 Clorhidrato

de

4-[[6-[[2-cloro-4-[(1E)-3-(4-{4-[(1E)-3-(4-metoxifenoxi)prop-1-en-1-il]bencil})piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi]piridin-3-il]oxi]metil]benzoniitrilo

Pf: 188,2-189,1 °C

45

Ejemplo 653

Clorhidrato

de

4-[[[(2E)-3-[4-((4-[(2E)-3-[3-cloro-4-((5-[(4-cianobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]prop-2-en-1-il]enoil)piperazin-1-il]metil]fenil]prop-2-en-1-il]oxibenzoniitrilo

50

Pf: 210,4-212,2 °C

Ejemplo 654

Clorhidrato

de

55 (2E)-3-[4-((5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{2-metil-4-[(1E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil})piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

60 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,04 (6H, s), 2,23 (3H, s), 2,43 (3H, s), 3,15-3,57 (6H, m), 3,75 (3H, s), 4,36 (2H, sa), 4,55 (2H, sa), 4,70 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,01 (2H, s), 6,57 (1H, dt, J = 15,6, 5,4 Hz), 6,73 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,88 (2H, dt, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,94 (2H, dt, J = 9,2, 2,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,20 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,35-7,38 (2H, m), 7,48-7,51 (5H, m), 7,56 (2H, dd, J = 9,0, 3,1 Hz), 7,78 (1H, d, J = 3,1 Hz), 10,34 (1H, s a).

Ejemplo 655

Clorhidrato

de

65 4-[[6-[[2-cloro-4-[(1E)-3-[4-((4-[(1E)-3-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]prop-1-en-1-il]bencil)-piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi]piridin-3-il]oxi]metil]benzoniitrilo

Pf: 204,7-206,2 °C

Ejemplo 656

Clorhidrato

de

5 4-({[6-(2-cloro-6-metil-4-((1*E*)-3-[4-(4-((1*E*)-3-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]prop-1-en-1-il)encil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

Pf: 162,7-163,3 °C

10 Ejemplo 657

Clorhidrato de 4-({[6-(4-((1*E*)-3-[4-(4-((1*E*)-3-[(5-Bromopiridin-2-il)oxi]prop-1-en-1-il)encil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il)-2-cloro-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

Pf: 145,0-145,8 °C

15

Ejemplo 658

Clorhidrato

de

4-({[6-(2-cloro-6-metil-4-((1

*E*)-3-[4-(4-((1

*E*)-3-[(5-metilpiridin-2-il)oxi]prop-1-en-1-il)encil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

20

Pf: 169,5-170,0 °C

Ejemplo 659

Clorhidrato

de

25 (2*E*)-3-[4-((5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-[4-((2*E*)-4-(4-metilfenoxi)but-2-en-2-il]encil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,04 (6H, s), 2,12 (3H, s), 2,23 (3H, s), 3,04-3,60 (6H, m), 4,35 (2H, sa), 4,53 (2H, sa), 4,75 (2H, d, J = 6,3 Hz), 5,08 (2H, s), 6,10 (1H, t, J = 6,3 Hz), 6,88 (2H, dt, J = 9,2, 2,4 Hz), 7,00 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,17-7,25 (3H, m), 7,46-7,52 (5H, m), 7,55-7,60 (5H, m), 7,80 (1H, d, J = 3,2 Hz), 11,21 (1H, s).

30

Ejemplo 660

Clorhidrato

de

35 (2*E*)-3-[4-((5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-[4-((1*E*)-2-metil-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]encil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,93 (3H, s), 2,03 (6H, s), 2,23 (3H, s), 3,06-3,57 (6H, m), 4,35 (2H, sa), 4,53 (2H, sa), 4,58 (2H, s), 5,08 (2H, s), 6,64 (1H, sa), 6,90 (2H, dt, J = 9,2, 2,4 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,17-7,24 (3H, m), 7,40 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,46-7,52 (5H, m), 7,56-7,60 (3H, m), 7,80 (1H, d, J = 2,9 Hz), 10,95 (1H, s a).

40

Ejemplo 661

Diclorhidrato

de

45 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-((5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]-1-(4-[4-(2-[[4-(propan-2-il)fenil]amino)etil]encil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,19 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,10 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,70-4,00 (13H, m), 4,20-4,40 (2H, m), 4,45-4,62 (2H, m), 5,56 (2H, s), 7,08 (1H, dd, J = 8,8, 0,5 Hz), 7,19 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,25-7,35 (7H, m), 7,37 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,48 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,54-7,62 (3H, m), 7,63 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 3,1, 0,5 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,0 Hz), 11,59 (1H, s a).

50

Ejemplo 662

Diclorhidrato

de

55 (E)-3-[3-cloro-4-((5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-(4-[4-(2-[[4-(propan-2-il)fenil]amino)etil]encil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,19 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,11 (3H, s), 2,70-4,00 (13H, m), 4,24-4,40 (2H, m), 4,45-4,61 (2H, m), 5,17 (2H, s), 7,11 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,25-7,69 (16H, m), 7,82-7,88 (2H, m), 11,57 (1H, s a).

60

Ejemplo 663

Clorhidrato

de

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-((5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]-1-(4-[4-(2-{metil[4-(propan-2-il)fenil]amino}etil)encil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

65

Pf: 184,2-186,2 °C

- 5 Ejemplo 664  
Diclorhidrato de  
(*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[(4-fluorofenil)(metil)amino]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona  
Pf: 204,6-208,5 °C
- 10 Ejemplo 665  
Diclorhidrato de  
(*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[(4-fluorofenil)amino]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona  
Pf: 206,3-207,8 °C
- 15 Ejemplo 666  
Diclorhidrato de  
(*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(4-fluorofenil)(metil)amino]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona  
20 Pf: 200,3-202,4 °C
- 25 Ejemplo 667  
Diclorhidrato de  
(*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(4-fluorofenil)amino]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona  
Pf: 193,7-194,9 °C
- 30 Ejemplo 668  
Diclorhidrato de  
4-({[6-(2-cloro-4-({*E*)-3-[4-(4-{2-[(4-fluorofenil)amino]etil}bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il}fenoxi)piridin-3-il]oxi}metil)benzonitrilo  
35 Pf: 211,2-211,9 °C
- 40 Ejemplo 669  
Diclorhidrato de  
4-({[6-(2-cloro-4-({*E*)-3-[4-(4-{2-[(4-metoxifenil)amino]etil}bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il}fenoxi)piridin-3-il]oxi}metil)benzonitrilo  
40 Pf: 219,5-222,3 °C
- 45 Ejemplo 670  
Diclorhidrato de  
(*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(4-metoxifenil)amino]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona  
Pf: 219,5-221,3 °C
- 50 Ejemplo 671  
Diclorhidrato de  
(*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(4-metoxifenil)amino]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona  
55 Pf: 217,5-218,4 °C
- 60 Ejemplo 672  
Clorhidrato de  
(*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-({4-[2-(4-metilfenoxi)etil]fenil}amino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona  
60 Pf: 191,3-192,5 °C
- 65 Ejemplo 673  
Diclorhidrato de  
(*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-([4-(2-([4-(propan-2-il)fenil]amino)etil]fenil]amin

o)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,19 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 1,45-1,71 (2H, m), 1,90-2,06 (2H, m), 2,10 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,72 (1H, t,  $J = 12,0$  Hz), 2,91 (1H, septeto,  $J = 6,8$  Hz), 2,98-3,07 (2H, m), 3,13 (1H, t,  $J = 12,2$  Hz), 3,30-4,00 (7H, m), 4,32-4,58 (2H, m), 5,06 (2H, s), 7,08 (1H, dd,  $J = 9,0, 0,5$  Hz), 7,19 (2H, d,  $J = 7,8$  Hz), 7,28-7,47 (12H, m), 7,59 (1H, dd,  $J = 9,0, 3,2$  Hz), 7,63 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 7,79 (1H, dd,  $J = 3,2, 0,5$  Hz), 7,83 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz).

Ejemplo 674

Clorhidrato

10 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-[4-({4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]fenil}amino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona

Pf: 171,7-174,5 °C

15 Ejemplo 675

Clorhidrato

20 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-[[2-(4-metoxifenoxi)quinolin-6-il]metil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Pf: 228,0-228,9 °C

Ejemplo 676

Clorhidrato

25 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-[4-({2-[4-(propan-2-il)fenoxi]quinolin-6-il]metil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,25 (6H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,11 (3H, s), 2,96 (1H, septeto,  $J = 6,8$  Hz), 3,00-3,80 (6H, m), 4,42-4,64 (4H, m), 5,17 (2H, s), 7,12 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,15-7,20 (2H, m), 7,25-7,55 (8H, m), 7,59-7,69 (3H, m), 7,72 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 7,82-7,90 (3H, m), 8,12 (1H, sa), 8,43 (1H, d,  $J = 8,8$  Hz), 11,22 (1H, s a).

Ejemplo 677

Clorhidrato

35 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-[(5-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]-1-(4-{{4-[2-(4-metilfenoxi)etoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,11 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,99-3,13 (3H, m), 3,40-3,54 (3H, m), 4,28-4,33 (6H, m), 4,53-4,56 (2H, m), 5,24 (2H, s), 6,87 (2H, d,  $J = 8,5$  Hz), 7,07-7,14 (5H, m), 7,31 (1H, d,  $J = 15,4$  Hz), 7,49-7,52 (3H, m), 7,64-7,67 (4H, m), 7,78 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz), 7,83 (1H, d,  $J = 3,2$  Hz), 7,85 (1H, s), 10,99 (1H, s a).

Ejemplo 678

Clorhidrato

40 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{{4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Pf: 190,3-191,9 °C

Ejemplo 679

Clorhidrato

50 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-[(5-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]-1-(4-{{4-[2-(4-clorofenoxi)etoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,11 (3H, s), 3,02-3,14 (3H, m), 3,34-3,55 (3H, m), 4,30-4,34 (6H, m), 4,52-4,56 (2H, m), 5,24 (2H, s), 7,00-7,04 (2H, m), 7,07-7,12 (3H, m), 7,28-7,37 (3H, m), 7,47-7,51 (3H, m), 7,62-7,68 (4H, m), 7,77 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 7,82 (1H, d,  $J = 2,9$  Hz), 7,84 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz), 10,80 (1H, s a).

Ejemplo 680

Clorhidrato

60 4-[[{6-[2-cloro-4-[(E)-3-{{4-[2-(4-metoxifenoxi)quinolin-6-il]metil}piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il)oxi]metil]benzonitrilo

Pf: 232,0-234,1 °C

Ejemplo 681

Clorhidrato

65 (E)-3-[4-({5-[(2,3-diclorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-3-metilfenil]-1-(4-{{4-[2-(4-metilfenil)-2-oxoetoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Pf: 178,9-181,1 °C

Ejemplo 682

Clorhidrato

5 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[4-(propan-2-il)fenoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

de

Pf: 227,6-228,9 °C

10 Ejemplo 683

Clorhidrato

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-(4-clorofenoxi)bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

de

15 Pf: 227,1-228,0 °C

Ejemplo 684

Clorhidrato

20 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-(4-clorofenoxi)bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

de

Pf: 221,4-221,6 °C

Ejemplo 685

Clorhidrato

25 (E)-1-[4-(bifenil-4-ilmetil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-en-1-ona

de

Pf: 228,3-230,2 °C

30 Ejemplo 686

Clorhidrato

(E)-1-[4-(bifenil-4-ilmetil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

de

Pf: 225,0-227,1 °C

35

Ejemplo 687

Clorhidrato

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenil)etoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

de

40

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,11 (3H, s), 2,27 (3H, s), 3,00-3,14 (5H, m), 3,39-3,55 (3H, m), 4,19 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,27 (2H, sa), 4,52-4,55 (2H, m), 5,24 (2H, s), 7,02 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,12 (3H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,29 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,47-7,51 (3H, m), 7,62-7,68 (4H, m), 7,77 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,84 (1H, d, J = 1,7 Hz), 10,80 (1H, s a).

45

Ejemplo 688

Clorhidrato

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

de

50

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,11 (3H, s), 2,97-3,12 (5H, m), 3,33-3,54 (3H, m), 3,72 (3H, s), 4,17 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,28 (2H, sa), 4,52-4,55 (2H, m), 5,24 (2H, s), 6,86-6,89 (2H, m), 7,02 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,23-7,27 (2H, m), 7,29 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,45-7,51 (3H, m), 7,62-7,68 (4H, m), 7,77 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,82 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,71 (1H, s a).

55

Ejemplo 689

Clorhidrato

4-[[6-[2-cloro-6-metil-4-[(E)-3-oxo-3-(4-{4-[4-(propan-2-il)fenoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il)oxi]metil]benzonitrilo

de

60

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,21 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,11 (3H, s), 2,87-2,94 (1H, m), 3,01-3,17 (2H, m), 3,36-3,39 (2H, m), 3,55-3,58 (2H, m), 4,31-4,34 (2H, m), 4,53-4,56 (2H, m), 5,23 (2H, s), 6,99 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,12 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,28-7,33 (3H, m), 7,49 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,62-7,66 (4H, m), 7,81-7,89 (4H, m), 10,90 (1H, s).

65

Ejemplo 690

- Clorhidrato de  
(*E*)-3-[4-({5-[(2,3-difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenil]etoxi}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
- 5 Pf: 196,5-197,4 °C
- Ejemplo 691  
Clorhidrato de  
(*E*)-3-[4-({5-[(2,4-difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenil]etoxi}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
- 10 Pf: 195,2-198,7 °C
- RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,16 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,82 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 2,90-3,65 (8H, m), 4,18 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,32 (2H, sa), 4,52 (2H, sa), 5,14 (2H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,12-7,17 (4H, m), 7,27-7,34 (3H, m), 7,43 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,50-7,56 (4H, m), 7,60-7,66 (2H, m), 7,83 (1H, dd, J = 12,1, 1,8 Hz), 7,89 (1H, d, J = 3,2 Hz), 10,76 (1H, s a).
- Ejemplo 692  
Clorhidrato de  
4-{{[6-{4-(*E*)-3-[4-(4-clorofenoxi)bencil]piperazin-1-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il}oxi]metil}benzonitrilo
- 20 Pf: 231,9-233,7 °C
- Ejemplo 693  
Clorhidrato de  
4-{{[6-{4-((*E*)-3-[4-(bifenil-4-ilmetil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il)-2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il]oxi]metil}benzonitrilo
- 25 Pf: 231,3-231,5 °C
- Ejemplo 694  
Clorhidrato de  
(*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
- 30 Pf: 200,2-200,3 °C
- RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,11 (3H, s), 2,96-4,55 (17H, m), 5,17 (2H, s), 6,87 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,39-7,42 (2H, m), 7,46-7,53 (4H, m), 7,60-7,67 (3H, m), 7,84-7,84 (2H, m), 10,83 (1H, s a).
- Ejemplo 695  
Clorhidrato de  
(*E*)-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]-3-[2-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona
- 45 Pf: 224,8-225,5 °C (dec.)
- Ejemplo 696  
Clorhidrato de  
(*E*)-1-[4-(4-clorobencil)piperazin-1-il]-3-[2-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona
- 50 Pf: 222,2-224,2 °C (dec.)
- Ejemplo 697  
Clorhidrato de (*E*)-1-[4-(4-clorobencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-4-({5-[2-(3,4-diclorofenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-en-1-ona
- 55 Pf: 218,3-218,5 °C
- Ejemplo 698  
Clorhidrato de  
4-{{[6-(2-cloro-6-metil-4-((*E*)-3-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi}piridin-3-il]oxi]metil}benzonitrilo
- 60 Pf: 152,0-152,1 °C
- Ejemplo 699
- 65

- Clorhidrato de  
 4-(((6-(2-cloro-4-((*E*)-3-[4-(4-clorobencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo
- 5 Pf: 223,7-223,8 °C
- Ejemplo 700 de  
 Clorhidrato  
 (2*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-((5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]-1-(4-{4-[(1*E*)-3-metoxiprop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
- 10
- RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,10 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,06-3,57 (6H, m), 3,29 (3H, s), 4,06 (2H, dd, J = 5,5, 1,3 Hz), 4,34 (2H, sa), 4,52-4,55 (2H, m), 5,05 (2H, s), 6,45 (1H, dt, J = 16,1, 5,5 Hz), 6,64 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,09 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,28-7,34 (3H, m), 7,49 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,52-7,57 (4H, m), 7,59 (1H, dd, J = 9,3, 3,2 Hz), 7,63 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,79 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,93 (1H, s a).
- 15
- Ejemplo 701 de  
 Clorhidrato  
 4-(((6-(2,6-dimetil-4-((*E*)-3-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo
- 20 Pf: 224,7-226,0 °C
- Ejemplo 702 de  
 Clorhidrato  
 (*E*)-3-[3-cloro-4-((5-[(4-(difluorometoxi)bencil]oxi)piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
- 25 Pf: 216,1-216,5 °C
- 30 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,11 (3H, s), 2,34 (3H, s), 3,05-4,56 (10H, m), 5,11 (2H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,26 (1H, t, J = 74,0 Hz), 7,26-7,33 (3H, m), 7,48-7,53 (5H, m), 7,60-7,64 (2H, m), 7,81 (1H, sa), 7,85 (1H, sa), 11,62 (1H, s a).
- Ejemplo 703 de  
 Clorhidrato  
 4-(((6-(2-cloro-4-((*E*)-3-[4-(4-(3-hidroxi)propil)bencil]piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo
- 35 Pf: 191,6-193,1 °C
- 40
- Ejemplo 704 de  
 Clorhidrato  
 4-(((6-(2-cloro-4-[(1*E*)-3-(4-{4-[(1*E*)-3-hidroxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo
- 45
- RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,11 (3H, s), 3,04-3,61 (6H, m), 4,15 (2H, dd, J = 4,6, 1,5 Hz), 4,32 (2H, sa), 4,54 (2H, sa), 5,23 (2H, s), 6,48 (1H, dt, J = 16,0, 4,8 Hz), 6,60 (1H, dt, J = 16,0, 1,5 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 9,0, 0,5 Hz), 7,30 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,47-7,56 (5H, m), 7,62-7,66 (4H, m), 7,82 (1H, dd, J = 3,2, 0,5 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,88 (2H, dt, J = 8,3, 1,7 Hz), 11,12 (1H, s a).
- 50
- Ejemplo 705 de  
 Clorhidrato  
 4-(((6-(2-cloro-4-[(*E*)-3-(4-{3-fluoro-4-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)oxi]bencil}-piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo
- 55 Pf: 170,2-170,5 °C
- Ejemplo 706 de  
 Bromhidrato  
 (*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-((5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]-2-metil-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona
- 60 Pf: 205,5-206,5 °C
- Ejemplo 707 de  
 Bromhidrato
- 65



(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

Pf: 147,6-149,7 °C

5 Ejemplo 708  
Bromhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{2-[4-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona

10 Pf: 156,5-158,2 °C

Ejemplo 709  
Bromhidrato de  
15 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

Pf: 197,8-198,4 °C

20 Ejemplo 710  
Bromhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metil-1-(4-{2-[4-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona

25 Pf: 196,4-197,6 °C

Ejemplo 711  
Bromhidrato de  
30 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{2-[4-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona

Pf: 155,5-157,0 °C

35 Ejemplo 712  
Bromhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{2-[4-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona

Pf: 142,2-144,1 °C

40 Ejemplo 713  
Bromhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{2-[4-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona

45 Pf: 144,3-145,8 °C

Ejemplo 714  
Bromhidrato de  
50 (E)-1-(4-{2-[4-(4-acetilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-en-1-ona

55 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2,11 (3H, s), 2,51 (3H, s), 3,05-3,44 (8H, m), 4,31-4,57 (6H, m), 5,17 (2H, s), 7,03 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,12 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,29-7,53 (9H, m), 7,60-7,67 (3H, m), 7,83-7,85 (2H, m), 7,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 9,87 (1H, s a).

Ejemplo 715  
Bromhidrato de  
60 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{2-[4-(4-metilfenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

65 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,21 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,12 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,89 (1H, dd, J = 13,9, 5,4 Hz), 2,98 (1H, dd, J = 13,9, 6,6 Hz), 3,05-3,46 (6H, m), 4,35 (2H, sa), 4,54-4,56 (2H, m), 4,61-4,69 (1H, m), 5,17 (2H, s), 6,79 (2H, dt, J = 9,2, 2,4 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,12 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,30 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,37-7,53 (8H, m), 7,60-7,67 (3H, m), 7,84 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,85 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,85 (1H, s a).

## Ejemplo 716

Bromhidrato

de

(E)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,21 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,03 (6H, s), 2,21 (3H, s), 2,89 (1H, dd, J = 13,8, 5,7 Hz), 2,99 (1H, dd, J = 13,8, 6,6 Hz), 3,05-3,39 (6H, m), 3,76 (3H, s), 4,35 (2H, sa), 4,55 (2H, sa), 4,62-4,67 (1H, m), 5,01 (2H, s), 6,79 (2H, dt, J = 9,3, 2,6 Hz), 6,94 (2H, dt, J = 9,3, 2,6 Hz), 6,99 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,19 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,35-7,50 (9H, m), 7,56 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,78 (1H, d, J = 3,2 Hz), 9,87 (1H, s a).

## Ejemplo 717

Bromhidrato

de

(E)-3-[4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,21 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,04 (6H, s), 2,21 (3H, s), 2,89 (1H, dd, J = 13,8, 5,7 Hz), 2,99 (1H, dd, J = 13,8, 6,7 Hz), 3,06-3,47 (6H, m), 4,35 (2H, sa), 4,53-4,56 (2H, m), 4,61-4,69 (1H, m), 5,08 (2H, s), 6,79 (2H, dt, J = 9,0, 2,4 Hz), 7,00 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,17-7,25 (3H, m), 7,39 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,44-7,52 (7H, m), 7,58 (1H, dd, J = 9,3, 3,2 Hz), 7,80 (1H, d, J = 3,2 Hz), 9,90 (1H, s a).

## Ejemplo 718

Bromhidrato

de

(E)-3-[5-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,34 (3H, s), 3,05-3,41 (8H, m), 4,20 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,37 (2H, sa), 4,55-4,58 (2H, m), 5,19 (2H, s), 6,92-6,95 (2H, m), 7,08-7,14 (4H, m), 7,24 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,38-7,53 (7H, m), 7,61-7,70 (3H, m), 7,91-7,92 (1H, m), 8,02 (1H, s), 9,92 (1H, s a).

## Ejemplo 719

Bromhidrato

de

(E)-3-[5-cloro-2-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-(propan-2-il)fenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

35 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,15 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,30 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,81 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 3,05-3,63 (8H, m), 4,18 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,37 (2H, sa), 4,55-4,58 (2H, m), 5,08 (2H, s), 6,82-6,85 (2H, m), 7,07-7,14 (4H, m), 7,19-7,25 (3H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,43-7,48 (4H, m), 7,59 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,68 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,86 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,01 (1H, s), 9,93 (1H, s a).

## Ejemplo 720

Bromhidrato

de

(E)-3-[5-cloro-2-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

45 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,21 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,33 (3H, s), 3,04-3,60 (8H, m), 4,17 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,36 (2H, sa), 4,55-4,58 (2H, m), 5,08 (2H, s), 6,79-6,83 (2H, m), 7,06-7,12 (4H, m), 7,19-7,25 (3H, m), 7,33 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,43-7,48 (4H, m), 7,59 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,67 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,86 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,01 (1H, s), 9,93 (1H, s a).

## Ejemplo 721

Bromhidrato

de

(E)-3-[2-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

55 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,15 (3H, s), 2,21 (3H, s), 3,04-3,42 (8H, m), 4,17 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,35 (2H, sa), 4,55 (2H, sa), 5,20 (2H, s), 6,80-6,82 (2H, m), 7,08 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,11 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,16 (1H, s), 7,29 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,36-7,44 (6H, m), 7,51-7,53 (1H, m), 7,61-7,67 (2H, m), 7,80 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,95-7,96 (2H, m), 9,83 (1H, s a).

## Ejemplo 722

Bromhidrato

de

(E)-3-[2-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-(propan-2-il)fenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

65 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,15 (6H, d, J = 7,1 Hz), 2,14 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,81 (1H, septeto, J = 7,1 Hz), 3,05-3,56 (8H, m), 4,18 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,36-4,55 (4H, m), 5,09 (2H, s), 6,82-6,85 (2H, m), 7,08 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,11-7,14 (3H, m), 7,20 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,29 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,33 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,45 (4H, sa), 7,60 (1H, dd, J = 8,8,

2,9 Hz), 7,80 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,90-7,91 (1H, m), 7,96 (1H, s), 9,86 (1H, s a).

## Ejemplo 723

5 Bromhidrato de (E)-3-[2-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-[2-(4-(propan-2-il)fenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,15 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,15 (3H, s), 2,81 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 3,05-3,38 (8H, m), 4,18 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,36-4,55 (4H, m), 5,20 (2H, s), 6,82-6,84 (2H, m), 7,10-7,16 (4H, m), 7,29 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,38-7,54 (7H, m), 7,61-7,67 (2H, m), 7,80 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,95-7,96 (2H, m), 9,84 (1H, s a).

## Ejemplo 724

15 Bromhidrato de (E)-3-[2-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-[4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,15 (3H, s), 3,05-3,48 (8H, m), 4,20 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,36-4,55 (4H, m), 5,20 (2H, s), 6,92-6,96 (2H, m), 7,07-7,16 (4H, m), 7,29 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,37-7,54 (7H, m), 7,61-7,68 (2H, m), 7,80 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,95-7,96 (2H, m), 9,87 (1H, s a).

## Ejemplo 725

20 Bromhidrato de (E)-1-(4-[4-[2-(4-fluorofenoxi)propil]bencil]piperazin-1-il)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]prop-2-en-1-ona

25 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,22 (3H, d, J = 5,9 Hz), 2,03 (6H, s), 2,90 (1H, dd, J = 13,9, 5,4 Hz), 2,99 (1H, dd, J = 13,9, 6,6 Hz), 3,05-3,38 (6H, m), 3,76 (3H, s), 4,35 (2H, sa), 4,56 (2H, sa), 4,62-4,71 (1H, m), 5,01 (2H, s), 6,90-6,96 (4H, m), 6,99 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,05-7,12 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,35-7,50 (9H, m), 7,57 (1H, dd, J = 9,3, 3,2 Hz), 7,78 (1H, d, J = 3,2 Hz), 9,88 (1H, s a).

## Ejemplo 726

30 Bromhidrato de (E)-3-[4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-[4-[2-(4-fluorofenoxi)propil]bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

35 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,22 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,03 (6H, s), 2,90 (1H, dd, J = 13,9, 5,6 Hz), 2,99 (1H, dd, J = 13,9, 6,7 Hz), 3,04-3,39 (6H, m), 4,35 (2H, sa), 4,55 (2H, sa), 4,62-4,70 (1H, m), 5,08 (2H, s), 6,89-6,94 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,05-7,11 (2H, m), 7,17-7,26 (3H, m), 7,39-7,52 (9H, m), 7,59 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 7,80 (1H, d, J = 3,2 Hz), 9,85 (1H, s a).

## Ejemplo 727

40 Bromhidrato de (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-[4-(4-[4-(propan-2-il)fenoxi]metil]bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

45 Pf: 197,0-199,1 °C

## Ejemplo 728

50 Bromhidrato de (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-[4-(propan-2-il)fenoxi]metil]bencil]piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

Pf: 166,7-168,8 °C

## Ejemplo 729

55 Bromhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metil-1-[4-(4-[4-(propan-2-il)fenoxi]metil]bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

Pf: 211,3-211,9 °C

## Ejemplo 730

60 Bromhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-[3-[4-(propan-2-il)fenoxil]propil]bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

65 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,16 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,99-2,05 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,76-3,48 (9H, m), 3,94 (2H, t, J =

6,4 Hz), 4,36 (2H, sa), 4,54-4,57 (2H, m), 5,17 (2H, s), 6,82-6,85 (2H, m), 7,11-7,14 (3H, m), 7,29-7,53 (9H, m), 7,59-7,67 (3H, m), 7,83-7,86 (2H, m), 9,88-9,96 (1H, m).

Ejemplo 731

5 Bromhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metil-1-[4-(4-{{4-(propan-2-il)fenoxi}metil}bencil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

Pf: 200,5-202,1 °C

10 Ejemplo 732

Bromhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{{4-(propan-2-il)fenoxi}metil}bencil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

15 Pf: 167,3-168,9 °C

Ejemplo 733

20 Bromhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-4-{{4-(propan-2-il)bencil}oxi}metil}bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,19 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,10 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,85-3,48 (7H, m), 4,38 (2H, sa), 4,52-4,56 (6H, m), 5,05 (2H, s), 7,08 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,18-7,24 (4H, m), 7,27-7,33 (5H, m), 7,46-7,51 (5H, m), 7,58-7,62 (2H, m), 7,78 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,84 (1H, d, J = 1,7 Hz), 9,89 (1H, s a).

Ejemplo 734

30 Bromhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-[4-{{4-(propan-2-il)bencil}oxi}metil}bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

35 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,19 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,11 (3H, s), 2,85-3,54 (7H, m), 4,39 (2H, sa), 4,52-4,56 (6H, m), 5,17 (2H, s), 7,12 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,22-7,32 (5H, m), 7,37-7,32 (8H, m), 7,60-7,66 (3H, m), 7,83-7,85 (2H, m), 9,93 (1H, s a).

Ejemplo 735

40 Bromhidrato de  
(E)-3-[5-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]-1-[4-(4-{{4-(propan-2-il)fenoxi}metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

45 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,16 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,34 (3H, s), 2,83 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 3,06-3,60 (6H, m), 4,40 (2H, sa), 4,55-4,58 (2H, m), 5,12 (2H, s), 5,19 (2H, s), 6,91-6,95 (2H, m), 7,11-7,17 (4H, m), 7,24 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,37-7,44 (2H, m), 7,50-7,70 (8H, m), 7,91-7,92 (1H, m), 8,02 (1H, s), 9,92 (1H, s a).

Ejemplo 736

50 Bromhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{{2-[(4-fluorofenil)amino]etil}bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

Pf: 194,9-196,6 °C

Ejemplo 737

55 Bromhidrato de  
(E)-3-[5-cloro-2-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{{4-(propan-2-il)fenoxi}metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

60 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,16 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,30 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,83 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 3,07-3,40 (6H, m), 4,40-4,58 (4H, m), 5,08 (2H, s), 5,12 (2H, s), 6,91-6,95 (2H, m), 7,07-7,25 (7H, m), 7,33 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,53-7,61 (5H, m), 7,68 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,86-7,87 (1H, m), 8,01 (1H, s), 9,91 (1H, s a).

Ejemplo 738

65 Bromhidrato de  
(E)-3-[2-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{{4-(propan-2-il)fenoxi}metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1,16 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,15 (3H, s), 2,83 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 3,09-3,58 (6H, m), 4,41-

4,57 (4H, m), 5,12 (2H, s), 5,20 (2H, s), 6,93 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,10-7,17 (4H, m), 7,31 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,38-7,44 (2H, m), 7,50-7,68 (7H, m), 7,81 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,95 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,98 (1H, s), 9,97 (1H, s a).

Ejemplo 739

5 Bromhidrato de  
4-([6-(2-cloro-5-metil-4-((E)-3-oxo-3-[4-(4-[[4-(propan-2-il)fenoxi]metil]bencil)-piperazin-1-il]prop-1-en-1-il]fenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

10 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,16 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,34 (3H, s), 2,83 (1H, septeto, J = 6,8 Hz), 3,06-3,63 (6H, m), 4,41-4,58 (4H, m), 5,12 (2H, s), 5,26 (2H, s), 6,91-6,95 (2H, m), 7,10-7,18 (4H, m), 7,24 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,56 (4H, s), 7,61-7,70 (4H, m), 7,87-7,90 (3H, m), 8,02 (1H, s), 10,00 (1H, s a).

Ejemplo 740

15 Bromhidrato de  
(2E)-3-[4-((5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-metoxiprop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,03 (6H, s), 3,05-3,52 (6H, m), 3,30 (3H, s), 4,06 (2H, dd, J = 5,5, 1,3 Hz), 4,37 (2H, sa), 4,55 (2H, sa), 5,08 (2H, s), 6,46 (1H, dt, J = 16,4, 5,5 Hz), 6,65 (1H, d, J = 16,4 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,18-7,25 (3H, m), 7,46-7,52 (7H, m), 7,57-7,60 (3H, m), 7,80 (1H, d, J = 3,2 Hz), 9,87 (1H, s a).

Ejemplo 741

25 Bromhidrato de  
4-([6-{4-[(E)-3-{4-[4-(2-hidroxietil)bencil]piperazin-1-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi]piridin-3-il]oxi)metil]benzonitrilo

30 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,03 (6H, s), 2,77 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,05-3,07 (3H, m), 3,39-3,41 (3H, m), 3,63 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,34-4,37 (2H, m), 4,55-4,57 (2H, m), 5,22 (2H, s), 7,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,34 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,43-7,50 (5H, m), 7,60-7,64 (3H, m), 7,82-7,88 (3H, m), 9,90 (1H, s).

Ejemplo 742

35 Bromhidrato de  
(E)-3-(3,5-dimetil-4-[[5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-(4-{4-(2-hidroxietil)bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

40 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,04 (6H, s), 2,77 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,08-3,10 (3H, m), 3,38-3,41 (3H, m), 3,63 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,36-4,38 (2H, m), 4,54-4,56 (2H, m), 5,45 (2H, s), 7,06 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,46-7,49 (5H, m), 7,66 (1H, dd, J = 8, 9, 2,9 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,98 (2H, d, J = 6,3 Hz), 8,89 (2H, d, J = 6,3 Hz), 10,03 (1H, s).

Ejemplo 743

45 Bromhidrato de  
(2E)-3-[4-((5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il]oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-metoxiprop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

50 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2,03 (6H, s), 3,06-3,42 (6H, m), 3,30 (3H, s), 3,75 (3H, s), 4,06 (2H, dd, J = 5,6, 1,2 Hz), 4,37 (2H, sa), 4,56 (2H, sa), 5,01 (2H, s), 6,46 (1H, dt, J = 15,9, 5,6 Hz), 6,65 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,94 (2H, dt, J = 9,4, 2,6 Hz), 6,99 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,37 (2H, dt, J = 9,4, 2,6 Hz), 7,47-7,50 (5H, m), 7,55-7,59 (3H, m), 7,78 (1H, d, J = 3,2 Hz), 9,91 (1H, s a).

Ejemplo 744

55 Bromhidrato de (E)-3-[4-((5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi)-3-metoxifenil]-1-(4-{4-(2-hidroxietil)bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Pf: 206,8-207,6 °C

Ejemplo 745

60 Bromhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-[[5-[[4-(difluorometoxi)bencil]oxi]piridin-2-il]oxi]-5-metilfenil]-1-(4-{4-(propan-2-iloxi)bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

Pf: 176,7-178,2 °C

65 RMN de  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1,28 (6H, d, J = 6,1 Hz), 2,11 (3H, s), 3,03-4,57 (10H, m), 4,66 (1H, septeto, J = 6,1 Hz), 5,10 (2H, s), 7,01 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,24 (1H, t, J = 74,0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,41-7,52 (5H, m), 7,60-7,63 (2H, m), 7,80 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,84 (1H, sa), 9,75 (1H, s a).

- 5 Ejemplo 746  
Etanodioato de  
(*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona  
Pf: 211,3-211,7 °C
- 10 Ejemplo 747  
Etanodioato de  
(*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-2-metilprop-2-en-1-ona  
Pf: 196,8-197,0 °C
- 15 Ejemplo 748  
Etanodioato de  
(*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-2-metil-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)]prop-2-en-1-ona  
20 Pf: 198,6-198,8 °C
- 25 Ejemplo 749  
Etanodioato de  
(*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-2-metilprop-2-en-1-ona  
Pf: 201,4-201,6 °C
- 30 Ejemplo 750  
Etanodioato de  
(*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-2-metil-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxil)etil]bencil}piperazin-1-il)]prop-2-en-1-ona  
35 Pf: 199,2-199,6 °C
- 40 Ejemplo 751  
Etanodioato de  
(*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-2-metilbut-2-en-1-ona  
40 Pf: 236,1-236,6 °C
- 45 Ejemplo 752  
Etanodioato de  
(*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-2-metilbut-2-en-1-ona  
Pf: 234,4-235,2 °C
- 50 Ejemplo 753  
Etanodioato de  
(*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-5-il)oxi}-5-metilfenil]-2-metil-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)]but-2-en-1-ona  
55 Pf: 233,5-233,9 °C
- 60 Ejemplo 754  
Etanodioato de  
(*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona  
60 Pf: 174,1-175,0 °C
- 65 Ejemplo 755  
Etanodioato de  
(*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-

1-il]but-2-en-1-ona

Pf: 167,3-169,4 °C

5 Ejemplo 756

(2Z)-But-2-endioato

de

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-etenilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 RMN de <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2,11 (3H, s), 2,93-4,05 (10H, m), 5,17 (2H, s), 5,31 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,88 (1H, d, J = 17,6 Hz), 6,11 (2H, s), 6,76 (1H, dd, J = 17,6, 11,0 Hz), 7,11 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,29 (1H, d, J = 15,4 Hz), 7,37-7,55 (8H, m), 7,60-7,66 (3H, m), 7,83-7,85 (2H, m).

Ejemplo 757

15 A una solución de ácido (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoico (212 mg) en DMF (7,0 ml) se le añadieron 1-{4-[2-(3-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazina (190 mg), HOBT (89 mg) y WSC (112 mg) a temperatura ambiente, después la mezcla resultante se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se basificó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 1/4 a 0/1 y después MeOH/AcOEt = 1/9) para proporcionar (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-[2-(3-metoxifenoxi)etil]bencil)-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (387 mg) en forma de un material amorfo e incoloro. A una solución de ese material amorfo (387 mg) en AcOEt (7,0 ml) se le añadió HCl acuoso 6 M (0,088 ml) a temperatura ambiente, y después la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se retiró por filtración, y el cristal en bruto se recrystalizó en EtOH-H<sub>2</sub>O para proporcionar clorhidrato de

25 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-[2-(3-metoxifenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona en forma de un polvo incoloro (333 mg).

Pf: 201,5-202,0 °C

30 Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 757 usando materiales de partida adecuados.

Ejemplo 758

Etanodioato

de

35 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-[4-(2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil)bencil]piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

Pf: 193,3-193,5 °C

40 Ejemplo 759

Bromhidrato de (E)-1-[4-(4-clorobencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metilprop-2-en-1-ona

Pf: 212,4-213,0 °C

45 Ejemplo 760

Bromhidrato

de

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

50 Pf: 188,2-188,5 °C

Ejemplo 761

Bromhidrato

de

55 (E)-1-[4-(4-clorobencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]but-2-en-1-ona

Pf: 194,5-195,2 °C.

Ejemplo 762

Clorhidrato

de

60 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[2-(4-clorofenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

Pf: 217,7-218,4 °C

Ejemplo 763

Clorhidrato

de

65 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[2-(4-clorofenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-metoxibencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

Pf: 192,9-193,4 °C

Ejemplo 764

Clorhidrato

5 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[2-(4-clorofenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-{4-[4-(trifluorometoxi)bencil]piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

de

Pf: 202,4-203,2 °C

10 Ejemplo 765

Clorhidrato

(E)-1-[4-(4-clorobencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-4-({5-[2-(4-clorofenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-en-1-ona

de

Pf: 220,0-220,9 °C

15

Ejemplo 766

Clorhidrato

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[2-(4-metilfenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

de

20 Pf: 219,7-220,0 °C

Ejemplo 767

Clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[2-(3,4-diclorofenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25

Pf: 208,3-209,7 °C

Ejemplo 768

Clorhidrato

30 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

de

Pf: 194,2-195,0 °C

35 Ejemplo 769

Clorhidrato

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metil-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

de

40 Pf: 205,8-205,9 °C

Ejemplo 770

Bromhidrato de (E)-1-[4-(4-clorobencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metilprop-2-en-1-ona

45

Pf: 209,3-209,6 °C

Ejemplo 771

Bromhidrato

50 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

de

Pf: 228,2-228,5 °C

55 Ejemplo 772

Bromhidrato de (E)-1-[4-(4-clorobencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metilbut-2-en-1-ona

60 Pf: 227,5-228,3 °C

Ejemplo 773

Bromhidrato de (E)-1-[4-(4-clorobencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metilbut-2-en-1-ona

65 Pf: 242,4-243,1 °C



## Ejemplo 774

Bromhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-2-metil-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

5 Pf: 240,4-240,9 °C

## Ejemplo 775

Bromhidrato

(E)-1-[4-(4-clorobencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]but-2-en-1-ona

10 Pf: 205,8-206,5 °C

## Ejemplo 776

Bromhidrato

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

15 Pf: 156,4-158,6 °C

## Ejemplo 111

20 A una solución de

(E)-3-[3-cloro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (419 mg) y cloruro de *p*-clorobencilo (129 mg) en DMF (5,0 ml) se le añadió NaH (41,6 mg, 60 % en aceite mineral) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 1/0 a 9/1) para proporcionar (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (501 mg) en forma de un material amorfo e incoloro. A una solución de ese material amorfo (501 mg) en EtOH (10 ml) se le añadió HCl acuoso 6 M (0,129 ml) a temperatura ambiente, después la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se retiró por filtración, y el precipitado se secó a 50 °C a presión reducida para proporcionar clorhidrato de

35 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (486 mg) en forma de un cristal incoloro.  
Pf: 220,1-220,3 °C

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo 111 usando materiales de partida adecuados.

## Ejemplo 118

Clorhidrato

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-[(5-[(4-(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

45 Pf: 221,1-228,2 °C

## Ejemplo 119

Clorhidrato

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

50 Pf: 223,9-224,5 °C

## Ejemplo 180

Clorhidrato

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3,4-diclorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

55 Pf: 218,1-220,1 °C

## Ejemplo 181

Clorhidrato

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

60 Pf: 223,1-224,0 °C.

65 Ensayo farmacológico

Efecto antiproliferativo en células cancerosas (*in vitro*)

5 La inhibición del crecimiento en líneas celulares cancerosas de próstata humana resistentes a bicalutamida establecida a partir de LNCaPFGC (LNCaP-Bic) (Hobisch A, et al. *Prostate*. 2006; 66(4):413-20.) se determinó mediante un ensayo WST-8 de acuerdo con el método de Singh AK, et al. (*Cancer Lett*. 1 de octubre de 1996; 101(1): 109-15.). En este método, se sembraron células LNCaP-Bic en medio RPMI 1640 que contenía suero bovino fetal al 10 % en una microplaca de 96 pocillos y se incubaron a 31 °C durante 24 horas en presencia de dióxido de carbono al 5 %. Después, se añadió el compuesto de ensayo y las células se incubaron durante 5 más. Después de la incubación, se añadió un volumen de 15 µl de WST-8 (2-(2-metoxi-4-nitrofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disulfenil)-2H-tetrazolio, sal monosódica).

10 Después de la incubación durante ese periodo, la reacción de color se detuvo añadiendo 15 µl de una solución al 1 % de SDS (dodecil sulfato sódico) y se determinó la densidad óptica en la longitud de onda de medición de 450 nm y en la longitud de onda de referencia de 630 nm, y se calculó la diferencia. La actividad de crecimiento celular en cada pocillo se definió como el valor determinado por la sustracción del OD en el pocillo de control que no contenía células (la diferencia en la absorbancia entre 450 nm y 630 nm) de aquel del pocillo de ensayo.

15 La concentración inhibidora del 50 % (CI<sub>50</sub> (nM)) del compuesto de ensayo se determinó comparando la actividad de crecimiento celular en el pocillo que contenía el compuesto de ensayo con la del control que no contenía compuesto de ensayo.

20 La inhibición de crecimiento en una línea celular (LNCaP.FGC) de próstata humana (carcinoma) (van Bokhoven A, et al. *Prostate*. 2003; 57(3): 205-25.) también se determinó por el método anterior.

25 La inhibición de crecimiento en una línea celular (VcaP) de próstata humana (adenocarcinoma) (Korenchuk S, et al. *In Vivo*. 2001; 15(2): 163-8.) también se determinó por el método anterior.

La inhibición de crecimiento en una línea celular (DU 145) de próstata humana (carcinoma) (van Bokhoven A, et al. *Prostate*. 2003; 57(3): 205-25.) también se determinó por el método anterior.

30 La inhibición de crecimiento en una línea celular (PC-3) de próstata humana (adenocarcinoma) (van Bokhoven A, et al. *Prostate*. 2003; 57(3): 205-25.) también se determinó por el método anterior.

En la Tabla 2 se muestran los resultados.

35 La inhibición de crecimiento de una línea celular cáncer de mama humano (MDA-MB-468) se determinó mediante el método de sulforrodamina B basado en el método de Skehan P. et al. (*J Natl Cancer Inst*. 4 jul 1990; 82(13): 1107 - 12). En el estudio, se sembraron células MDA-MB-468 en medio DMEM que contenía suero bovino fetal al 10 % en una microplaca de 96 pocillos. Después de 24 h de incubación a 37 °C en presencia de dióxido de carbono al 5 %, se añadió el compuesto de ensayo y las células se incubaron durante 5 más. Después de la incubación, se añadió una solución de ácido tricloroacético para producir la concentración final del 10 % y las células se dejaron reposar a 4 °C durante 1 hora para que se fijaran. Después, las células se lavaron con agua para retirar el medio y ácido tricloroacético y se secaron al aire. Las células secas se almacenaron a 4 °C hasta que se tiñeron con sulforrodamina B. En cada pocillo, se añadió una solución de ácido acético al 1 % que contenía 0,4 % de sulforrodamina B y se dejaron reposar de 20 a 30 minutos a temperatura ambiente. Después de descartar el sobrenadante, cada pocillo se lavó con una solución de ácido acético al 1 %, y se añadió una solución 10 mM de tris (*tris*-hidroxiaminometano) mientras se agitaba para eluir el tinte recogido en las células. Después, se determinó la densidad óptica en la longitud de onda de medición de 492 nm y en la longitud de onda de referencia de 690 nm, y se calculó la diferencia. La actividad de crecimiento celular en cada pocillo se definió como el valor determinado por la sustracción del OD en el pocillo de control que no contenía células (la diferencia en la absorbancia entre 492 nm y 690 nm) de aquel del pocillo de ensayo.

40

45

50 La concentración inhibidora del 50 % (CI<sub>50</sub> (nM)) del compuesto de ensayo se determinó comparando la actividad de crecimiento celular en el pocillo que contenía el compuesto de ensayo con la del control que no contenía compuesto de ensayo.

En la Tabla 3 se muestran los resultados.

55 La inhibición del crecimiento en una línea celular de cáncer hepático humano (HuH-7) también se determinó por el método anterior.

En la Tabla 4 se muestran los resultados.

60 Efecto antitumoral sobre células de cáncer de próstata, LNCaP-Bic (*in vivo*)

65 Se trasplantaron células de cáncer de próstata humano (LNCaP-Bic) en ratones nude (6 machos/grupo) y se examinó el efecto inhibidor de la invención sobre su crecimiento. En el estudio, la suspensión de células tumorales con Matrigel se inoculó a 0,12 ml/cuerpo (2,4 x 10<sup>6</sup> células/cuerpo) en el espacio subcutáneo de la región axilar derecha para preparar ratones portadores de tumores. Cuando el diámetro del tumor alcanzó 5 mm o más, los animales se

distribuyeron en grupos en base al volumen del tumor. El compuesto de ensayo se administró por vía oral en forma de una suspensión en goma arábica al 5 %, una vez al día, durante 14 días consecutivos. El grupo de control recibió goma arábica al 5 %. Se midieron los volúmenes tumorales al día siguiente de la última administración. Se extirparon los tumores y el peso en húmedo del tumor se midió usando una balanza electrónica. La relación del peso de tumor en el grupo tratado con respecto al grupo de control (T/C%) se calculó como índice para el efecto.

$$T/C\% = (\text{peso de tumor medio en el grupo de tratamiento} / \text{peso de tumor medio en el grupo de control}) \times 100.$$

10 En la Tabla 5 se muestran los resultados.

La sangre heparinizada se recogió de la poscava con anestesia de éter dietílico. Los niveles de PSA en plasma se midieron usando ELISA. La relación de los niveles de PSA en plasma en el grupo tratado con respecto al grupo de control (T/C%) se calculó como índice para el efecto.

15  $T/C\% = (\text{niveles de PSA en plasma medios en el grupo de tratamiento} / \text{niveles de PSA en plasma medios en el grupo de control}) \times 100.$

En la Tabla 6 se muestran los resultados.

20

Tabla 2

Compuesto de ensayo	CI <sub>50</sub> (nM),				
	LNCaP-Bic	LNCaP.FGC	VcaP	DU 145	PC-3
Compuesto de Ejemplo 1	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de Ejemplo 392	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de Ejemplo 408	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de Ejemplo 427	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de Ejemplo 429	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de Ejemplo 430	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de Ejemplo 432	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de Ejemplo 435	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de Ejemplo 438	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de Ejemplo 440	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de Ejemplo 447	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de Ejemplo 448	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de Ejemplo 451	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de Ejemplo 452	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de Ejemplo 454	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de Ejemplo 466	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de Ejemplo 507	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de Ejemplo 558	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de Ejemplo 593	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de Ejemplo 594	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de Ejemplo 595	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de Ejemplo 600	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de Ejemplo 601	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de Ejemplo 608	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de Ejemplo 611	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de Ejemplo 613	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de Ejemplo 621	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de Ejemplo 657	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de Ejemplo 669	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de Ejemplo 777	<10	<10	<10	<10	<10

Tabla 3

Compuesto de ensayo	Cl <sub>50</sub> (nM),
Compuesto de Ejemplo 123	<10
Compuesto de Ejemplo 289	<10
Compuesto de Ejemplo 321	<10
Compuesto de Ejemplo 359	<10
Compuesto de Ejemplo 408	<10
Compuesto de Ejemplo 411	<10
Compuesto de Ejemplo 430	<10
Compuesto de Ejemplo 432	<10
Compuesto de Ejemplo 435	<10
Compuesto de Ejemplo 438	<10
Compuesto de Ejemplo 448	<10
Compuesto de Ejemplo 454	<10
Compuesto de Ejemplo 485	<10
Compuesto de Ejemplo 487	<10
Compuesto de Ejemplo 534	<10
Compuesto de Ejemplo 608	<10
Compuesto de Ejemplo 614	<10
Compuesto de Ejemplo 616	<10
Compuesto de Ejemplo 618	<10
Compuesto de Ejemplo 640	<10
Compuesto de Ejemplo 641	<10
Compuesto de Ejemplo 648	<10
Compuesto de Ejemplo 706	<10
Compuesto de Ejemplo 708	<10
Compuesto de Ejemplo 725	<10
Compuesto de Ejemplo 746	<10
Compuesto de Ejemplo 765	<10
Compuesto de Ejemplo 777	<10
Compuesto de Ejemplo 779	<10
Compuesto de Ejemplo 781	<10

Tabla 4

Compuesto de ensayo	Cl <sub>50</sub> (nM),
Compuesto de Ejemplo 315	<10
Compuesto de Ejemplo 358	<10
Compuesto de Ejemplo 384	<10
Compuesto de Ejemplo 391	<10
Compuesto de Ejemplo 402	<10
Compuesto de Ejemplo 407	<10
Compuesto de Ejemplo 408	<10
Compuesto de Ejemplo 428	<10
Compuesto de Ejemplo 430	<10
Compuesto de Ejemplo 432	<10
Compuesto de Ejemplo 435	<10
Compuesto de Ejemplo 438	<10
Compuesto de Ejemplo 443	<10
Compuesto de Ejemplo 445	<10
Compuesto de Ejemplo 448	<10
Compuesto de Ejemplo 449	<10
Compuesto de Ejemplo 454	<10
Compuesto de Ejemplo 482	<10
Compuesto de Ejemplo 542	<10
Compuesto de Ejemplo 558	<10
Compuesto de Ejemplo 596	<10
Compuesto de Ejemplo 600	<10
Compuesto de Ejemplo 608	<10
Compuesto de Ejemplo 647	<10
Compuesto de Ejemplo 675	<10
Compuesto de Ejemplo 688	<10
Compuesto de Ejemplo 692	<10
Compuesto de Ejemplo 751	<10

Compuesto de ensayo	Cl <sub>50</sub> (nM),
Compuesto de Ejemplo 757	<10
Compuesto de Ejemplo 777	<10

Tabla 5

Compuesto de ensayo	T/C (%) (10 mg/kg/día)
Compuesto de Ejemplo 408	<50
Compuesto de Ejemplo 429	<50
Compuesto de Ejemplo 430	<50
Compuesto de Ejemplo 432	<50
Compuesto de Ejemplo 435	<50
Compuesto de Ejemplo 438	<50
Compuesto de Ejemplo 440	<50
Compuesto de Ejemplo 777	<50

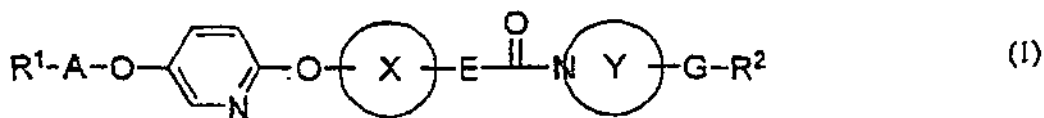
Tabla 6

Compuesto de ensayo	T/C (%) (10 mg/kg/día)
Compuesto de Ejemplo 408	<50
Compuesto de Ejemplo 429	<50
Compuesto de Ejemplo 430	<50
Compuesto de Ejemplo 432	<50
Compuesto de Ejemplo 435	<50
Compuesto de Ejemplo 438	<50
Compuesto de Ejemplo 440	<50
Compuesto de Ejemplo 777	<50

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1) o una sal del mismo;

[Fórmula 1]



5 donde

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente arilo o anillo heterocíclico insaturado, cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes,

10 A es alquileo inferior,

El anillo X es arileno opcionalmente sustituido,

E es un enlace o alquenileno inferior, la fórmula estructural parcial:



15 es heterocicloalquileo opcionalmente sustituido que contiene uno o más átomos de nitrógeno, uno de los mismos está unido al grupo carbonilo adyacente,

G es -NH-G<sub>2</sub>-, -N(alquilo inferior)-G<sub>2</sub>-, -NH-CH<sub>2</sub>-G<sub>2</sub>-, -N(alquilo inferior)-CH<sub>2</sub>-G<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-G<sub>2</sub>-, donde G<sub>2</sub> de dicho G une a R<sup>2</sup>,

20 G<sub>2</sub>-R<sup>2</sup> es enlace-R<sup>2</sup>, fenileno-O<sub>3</sub>-R<sup>2</sup>, fenileno-G<sub>4</sub>-O-R<sup>2</sup>, fenileno-G<sub>5</sub>-O-R<sup>2</sup>, fenileno-G<sub>6</sub>-N(alquilo inferior)-R<sup>2</sup> o quinolindil-O-R<sup>2</sup>, donde el fenileno de dicho fenileno-G<sub>3</sub>-R<sup>2</sup>, fenileno-G<sub>4</sub>-O-R<sup>2</sup>, fenileno-G<sub>5</sub>-NH-R<sup>2</sup> y fenileno-G<sub>6</sub>-N(alquilo inferior)-R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo inferior,

25 G<sub>3</sub>-R<sup>2</sup> es enlace-R<sup>2</sup>, -O-alquileo inferior-R<sup>2</sup>, alquileo inferior-O-alquileo inferior-R<sup>2</sup> o -O-alquileo inferior-CO-R<sup>2</sup>, G<sub>4</sub>-O- es enlace-O-, alquileo inferior-O-, alquenileno inferior-O-, -O-alquileo inferior-O- o -CO-alquileo inferior-O-, y G<sub>5</sub> y G<sub>6</sub> son cada uno alquileo inferior,

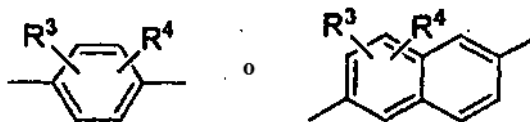
donde: "alquilo inferior" incluye grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono; "alquileo inferior" incluye grupos alquileo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, y "alquenileno inferior" incluye un grupo alquileo lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 dobles enlaces y de 2 a 6 átomos de carbono.

30 2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o una sal del mismo; donde

R<sup>1</sup> es fenilo, piridilo, benzotiazolilo o tiazolilo, cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, la fórmula estructural parcial:



35 es la siguiente fórmula:



donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes, y son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior,

la fórmula estructural parcial:



40 es piperazindiilo, piperidindiilo, pirrolidindiilo, diazepandiilo u oxadiazepandiilo, cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, y R<sup>2</sup> es:

45 (i) arilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, metilendioxi, trimetileno, tetrametileno, pirrolilo, alquilcarbonilo inferior, alquilsulfonilo

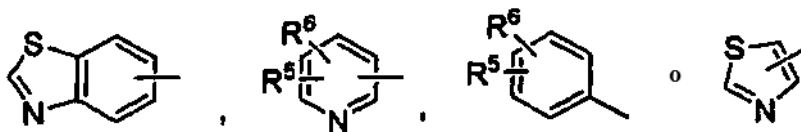
inferior, alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más halógenos, alcoxi inferior que puede estar sustituido con uno o más halógenos, cicloalquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, alquenilo inferior, hidroxialquenilo inferior, alcoxi inferior alquenilo inferior, hidroxialquilo inferior, amino que puede estar sustituido con uno o más alquilo inferior, e hidroxialcoxi inferior,

(ii) anillo heterocíclico insaturado que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más halógenos, y alcoxi inferior,

donde: "alcoxi inferior" incluye grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y grupos cicloalquilalcoxi que tienen de 4 a 7 átomos de carbono.

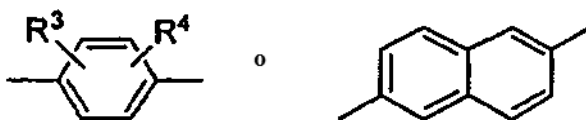
3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2 o una sal del mismo; donde

R<sup>1</sup> es la siguiente fórmula:



donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son iguales o diferentes, y son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alcoxi inferior que puede estar sustituido con uno o más halógenos, o alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más halógenos,

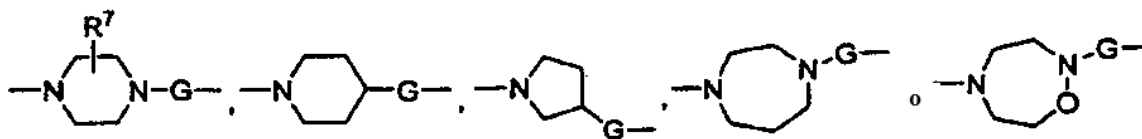
la fórmula estructural parcial: es la siguiente fórmula:



y, la fórmula estructural parcial:



es la siguiente fórmula:



o en el que R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo inferior.

4. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3 o una sal del mismo; donde R<sup>2</sup> es:

(i) fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, metilendioxi, trimetileno, tetrametileno, pirrolilo, alquilcarbonilo inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más halógenos, alcoxi inferior que puede estar sustituido con uno o más halógenos, cicloalquilo inferior, alcoxi inferior alquilo inferior, alquenilo inferior, hidroxialquenilo inferior, alcoxi inferior alquenilo inferior, hidroxialquilo inferior, amino que puede estar sustituido con uno o más alquilo inferior, e hidroxialcoxi inferior,

(ii) naftilo,

(iii) piridilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más halógenos, y alcoxi inferior,

- (iv) benzoxazolilo que puede estar sustituido con uno o más halógenos,  
 (v) benzotiazolilo que puede estar sustituido con uno o más alquilos inferiores, o  
 (vi) quinolilo.

5. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 4 o una sal del mismo;

donde

G es -NH-O<sub>2</sub>-, -N(alquilo inferior)-CH<sub>2</sub>-G<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-G<sub>2</sub>-, donde G<sub>2</sub> de dicho G une a R<sup>2</sup>,

10 G<sub>2</sub>-R<sup>2</sup> es fenileno-G<sub>3</sub>-R<sup>2</sup>, fenileno-G<sub>4</sub>-O-R<sup>2</sup>, fenileno-G<sub>5</sub>-O-R<sup>2</sup>, fenileno-G<sub>6</sub>-N(alquilo inferior)-R<sup>2</sup> o quinolindiiil-O-R<sup>2</sup>, donde el fenileno de dicho fenileno-G<sub>3</sub>-R<sup>2</sup>, fenileno-G<sub>4</sub>-O-R<sup>2</sup>, fenileno-G<sub>5</sub>-NH-R<sup>2</sup> y fenileno-G<sub>6</sub>-N(alquilo inferior)-R<sup>2</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo inferior.

15 6. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 4 o una sal del mismo, donde G de la fórmula general (1) es metileno.

7. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o una sal del mismo, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

20 (2E)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)-1,4-diazepan-1-il]prop-2-en-1-ona,  
 25 4-{2-[4-({4-[(E)-{3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-[(4-(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-il}metil)fenil]etoxi}benzonitrilo,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-etoxifenoxi)etoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona.  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbenciloxi)piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,  
 30 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-[(4-{(propan-2-il)bencil}oxi)piridin-2-il}oxi]fenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazil]piperazin-il]prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,  
 (E)-1-[4-(4-{2-[(4-clorobencil)oxi]etil}bencil)piperazin-1-il]-3-(3,5-dimetil-4-({5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il}oxi)fenil)prop-2-en-1-ona,  
 35 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-etenilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[(3S)-4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-bencil}-3-metilpiperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,  
 40 4-(((6-{4-[(E)-3-(2-[4-(2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil)-1,2,5-oxadiazepan-5-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi)metil)benzonitrilo,  
 (2E)-3-[4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{3-metil-4-[(1E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 45 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-({5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona.  
 50 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona.  
 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 55 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 60 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(6-cloropiridin-3-il)metoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 65 (E)-3-(3-cloro-5-metil-4-({5-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il}oxi)fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,





l]oxi} metil)benzonitrilo,  
 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{2-(4-metoxifenoxi)qui-nolin-6-il}metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{2-(4-metoxi-fenil)etoxi}bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 4-(((6-{4-[(E)-3-[4-(4-clorofenoxi)bencil]piperazin-1-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi]piridin-3-il}oxi)metil)benzonitrilo,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-(4-{2-(4-metil-fenoxi)etil}bencil]piperazin-1-il)but-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{2-(4-metilfenoxi)etil}bencil]piperazin-1-il)but-2-en-1-ona,  
 (E)-1-(4-{2-(4-fluorofenoxi)propil}bencil]piperazin-1-il)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{2-(4-fluorofenoxi)etil}bencil]piperazin-1-il)but-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{2-(4-fluorofenoxi)etil}bencil]piperazin-1-il)-2-metilbut-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{2-(3-metoxifenoxi)etil}bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-1-[4-(4-clorobencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-4-({5-[(2-(4-clorofenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-en-1-ona),  
 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{2-(4-metilfenoxi)etil}bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona, y  
 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona.

8. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en

(2E)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)-1,4-diazepan-1-il]prop-2-en-1-ona,  
 4-{2-[4-({4-[(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-il}metil)fenil]etoxi}benzonitrilo,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{2-(4-etoifenoxi)etoxi}bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(dimetilami-no)fenoxi]etil}bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-(propan-2-il)bencil]oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,  
 (E)-1-[4-(4-{2-[(4-clorobencil)oxi]etil}bencil]piperazin-1-il)-3-(3,5-dimetil-4-({5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il}oxi)fenil)prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-etenilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[(3S)-4-{2-(4-fluorofenoxi)etil}-bencil]-3-metilpiperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 4-(((6-{4-[(E)-3-(2-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil)-1,2,5-oxadiazepan-5-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi]piridin-3-il}oxi)metil)benzonitrilo,  
 (2E)-3-[4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{3-metil-4-[(1E)-3-(4-metil-fenoxi)prop-1-en-1-il]bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 clorhidrato de  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{2-(4-clorofenoxi)etil}bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-(4-{2-(4-metil-fenoxi)etil}bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 clorhidrato de  
 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{2-(4-clorofenoxi)etil}bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{2-(4-metoxi-fenoxi)etil}bencil]piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 clorhidrato de  
 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{2-(4-fluorofenoxi)etil}bencil]piperazin-1-il)

- prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)  
5 )prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)  
prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-  
10 il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)]prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de  
15 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(6-cloropiridin-3-il)metoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)]prop-2-en-1-ona,  
20 clorhidrato de  
(E)-3-(3-cloro-5-metil-4-{{5-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)]prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de  
25 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(2-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)  
30 )prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)  
prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)  
35 )prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)  
prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)]prop-2-en-1-ona,  
40 clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)  
prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de  
45 (E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metoxifenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-cloro-2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
50 clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2,3-difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de  
(E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)]prop-2-en-1-ona,  
55 clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de  
60 [6-({5-[(2,3-difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)naftalen-2-il][4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)]metanona,  
clorhidrato de  
4-{{[(6-4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi]piridin-3-il)oxi]metil}benzotrilo,  
clorhidrato de  
65 4-{{[6-(2-fluoro-4-[(E)-3-oxo-3-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)]prop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-

- il]oxi}metil}benzonitrilo,  
clorhidrato de  
(E)-3-(3,5-dimetil-4-[[5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-(4-{4-[2-(3-etoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
5 clorhidrato de  
(E)-3-(3,5-dimetil-4-[[5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de  
(E)-3-(3,5-dimetil-4-[[5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
10 clorhidrato de  
(E)-3-{3,5-dimetil-4-[[5-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de  
(E)-3-(3,5-dimetil-4-[[5-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
15 clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-((S-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de  
(E)-3-[4-((S-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{2-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de  
25 4-(((6-(2-cloro-6-metil-4-[(E)-3-oxo-3-{4-[4-(2-[[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il)oxi)metil}benzonitrilo,  
clorhidrato de 4-(((6-{4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]-3-fluorobencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo,  
clorhidrato de  
30 4-(((6-(4-((E)-3-[4-(2-fluoro-4-[2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi)piridin-3-il)oxi)metil}benzonitrilo,  
clorhidrato de  
4-(((6-(2-cloro-4-[(E)-3-(4-{4-[3-(4-fluorofenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo,  
35 clorhidrato de  
4-(((6-(2-cloro-6-metil-4-[(E)-3-(4-{4-[3-(4-metilfenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il)oxi)metil}benzonitrilo,  
clorhidrato de 4-(((6-(2-cloro-4-[(E)-3-[4-(3-fluoro-4-[[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi]piridin-3-il)oxi)metil}benzonitrilo,  
clorhidrato de  
40 4-(((6-(2-cloro-4-[(E)-3-(4-{3-fluoro-4-[[4-fluorofenoxi]metil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo,  
clorhidrato de  
4-(((6-(2,6-dimetil-4-[(E)-3-oxo-3-[4-(4-[[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil]bencil}piperazin-1-il)prop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il)oxi)metil}benzonitrilo,  
45 clorhidrato de  
(E)-3-(3,5-dimetil-4-[[5-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-[4-(4-[[4-(propan-2-il)fenoxi]metil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de  
4-(((6-(4-((1E)-3-[4-(4-((1E)-3-[[5-(5-bromopiridin-2-il)oxi]prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-cloro-6-metilfenoxi)piridin-3-il)oxi)metil}benzonitrilo, clorhidrato de  
50 4-(((6-(2-cloro-4-[(E)-3-[4-(4-{2-[[4-metoxifenil]amino]etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il)oxi)metil}benzonitrilo,  
clorhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-4-((S-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{2-(4-metoxifenoxi)quinolin-6-il]metil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de (E)-3-(3-cloro-5-metil-4-[[5-[[4-(trifluorometil]bencil]oxi]piridin-2-il)oxi]fenil)-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
clorhidrato de  
4-(((6-(4-[(E)-3-[4-[4-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi]piridin-3-il)oxi)metil}benzonitrilo,  
60 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-((S-[[4-metilbencil]oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]-2-metil-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona,  
bromhidrato de  
(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-((S-[[4-metilbencil]oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona,  
65 bromhidrato de

- (E)-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]prop-2-en-1-ona,  
 etanodioato de  
 5 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona,  
 etanodioato de  
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-2-metilbut-2-en-1-ona,  
 clorhidrato de  
 10 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(3-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 clorhidrato de  
 (E)-1-[4-(4-clorobencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-4-({5-[2-(4-clorofenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-en-1-ona,  
 15 clorhidrato de  
 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,  
 clorhidrato de  
 20 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona, y  
 clorhidrato de  
 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona.
- 25 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por una fórmula general (1) o una sal del mismo de acuerdo con la Reivindicación 1, y un vehículo farmacológicamente aceptable.
10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 9 para prevenir y/o tratar el cáncer.
- 30 11. Un compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo de acuerdo con la Reivindicación 1 para su uso en la composición farmacéutica.
12. Un compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo de acuerdo con la Reivindicación 1 para su uso como una composición farmacéutica.
- 35 13. Uso de un compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo de acuerdo con la Reivindicación 1 para la producción de una composición farmacéutica.