

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 244**

51 Int. Cl.:

**C07D 309/06** (2006.01)

**C07D 407/12** (2006.01)

**C07D 409/12** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**A61K 31/35** (2006.01)

**A61P 7/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.12.2011 E 11818931 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2015 EP 2658851**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos adecuados para el tratamiento de dislipidemia**

30 Prioridad:

**28.12.2010 IN MU35562010**

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

**07.05.2015**

73 Titular/es:

**CADILA HEALTHCARE LIMITED (100.0%)  
Zydus Tower Satellite Cross Roads  
Ahmedabad 380 015, Gujarat, IN**

72 Inventor/es:

**PINGALI, HARIKISHORE;  
MAKADIA, PANKAJ;  
PANDYA, VRAJESH;  
KALAPATAPU, V. V. M. SAIRAM y  
JAIN, MUKUL R.**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 535 244 T3**

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

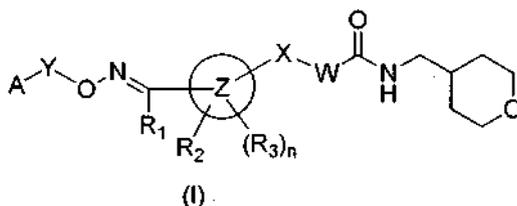
## DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos adecuados para el tratamiento de dislipidemia

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I), a sus formas tautoméricas, a sus estereoisómeros, a sus sales farmacéuticamente aceptables, a composiciones farmacéuticas contienen los mismos, a métodos para su preparación, al uso de estos compuestos en medicina y a los compuestos intermedios implicados en su preparación.

La presente invención se refiere a compuestos que se pueden usar para tratar enfermedades tales como hiperlipidemia y también tienen un efecto beneficioso en el colesterol.



Los compuestos de fórmula general (I) disminuyen la glucosa en sangre, disminuyen o modulan los niveles de triglicéridos y/o los niveles de colesterol y/o las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y elevan los niveles en plasma de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y por lo tanto son útiles para combatir diferentes afecciones médicas, donde tal disminución (y aumento) es beneficiosa. Por lo tanto, se podrían usar en el tratamiento y/o la profilaxis de obesidad, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, hipertensión, sucesos de enfermedad aterosclerótica, reestenosis vascular, diabetes y muchas otras afecciones relacionadas.

Los compuestos de fórmula general (I) son útiles para prevenir y reducir el riesgo de desarrollar aterosclerosis, que conduce a enfermedades y afecciones tales como enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, apoplejía, enfermedades cardíacas coronarias, enfermedades cerebrovasculares, enfermedades de los vasos periféricos, y trastornos relacionados.

Estos compuestos de fórmula general (I) son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos metabólicos definidos libremente como Síndrome X. Los rasgos característicos del Síndrome X incluyen resistencia inicial a la insulina seguido de hiperinsulinemia, dislipidemia y tolerancia alterada a la glucosa. La intolerancia a la glucosa puede conducir a diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM, diabetes de Tipo 2), que se caracteriza por hiperglucemia, que si no se controla puede conducir a complicaciones diabéticas o trastornos metabólicos causados por la resistencia a la insulina. La diabetes ya no se considera asociada únicamente al metabolismo de la glucosa, sino que afecta a parámetros anatómicos y fisiológicos, la intensidad de los cuales varía dependiendo del estadio/duración y gravedad del estado diabético. Los compuestos de la presente invención también son útiles en la prevención, detención o ralentización del desarrollo o la reducción del riesgo de los trastornos mencionados anteriormente junto con las enfermedades secundarias resultantes tales como enfermedades cardiovasculares, tales como arteriosclerosis, aterosclerosis; retinopatía diabética, neuropatía diabética y enfermedades renales que incluyen nefropatía diabética, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, síndrome nefrótico, nefrosclerosis hipertensiva y enfermedades renales en estadio final, tales como microalbuminuria y albuminuria, que pueden ser el resultado de hiperglucemia o hiperinsulinemia.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles como inhibidores de la aldosa reductasa; para mejorar las funciones cognitivas en demencia, y en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos tales como psoriasis, síndrome ovárico poliquístico (PCOS), cáncer, osteoporosis, resistencia a la leptina, inflamación y enfermedades inflamatorias del intestino, curación de heridas, xantoma, pancreatitis, distrofia miotónica, disfunción celular endotelial e hiperlipidemia.

50 **Antecedentes de la invención**

Los niveles de colesterol LDL elevados en plasma aumentan el riesgo cardiovascular y la reducción de los niveles de LDL podría disminuir el riesgo de CVD en un porcentaje comparable (PNAS, 2009, 106, 9546-9547). La eliminación del colesterol LDL del plasma se realiza a través de la acción de los receptores de LDL del hígado y los receptores de LDL son glicoproteínas de la superficie de las células que se unen a apolipoproteína B100 (apoB100) en las partículas de LDL con una alta afinidad y median su captación endocítica (Journal of Biological Chemistry, 2009, 284, 10561-10570). El defecto en la eliminación hepática del colesterol y los niveles elevados en plasma de colesterol LDL que resulta de las mutaciones causan hipercolesterolemia familiar. Tales mutaciones se identifican en

el receptor de LDL humano y posteriormente en la apolipoproteína-B (Nature Structural and Molecular Biology, 2007, 14, 413-419). Recientemente, se descubrieron mutaciones en ciertos subtipos del gen de la proproteína convertasa subtilisina tal como el subtipo nueve (en lo sucesivo en el presente documento "gen") que representan una tercera clase de mutaciones asociada a hipercolesterolemia autosómica dominante (ADH). El descubrimiento, etiología y funciones de este subtipo de gen se discuten con detalle en Nature Genetics, 2003, 34, 154-156, Trends in Biochemical Sciences, 2008, 33, 426-434 etc. Varias mutaciones con cambio de sentido (S127R, D129G, F216L, D374H, D374Y) están asociadas con hipercolesterolemia y aterosclerosis prematura (J Lipid Res. 2008, 49, 1333-1343). Las mutaciones con pérdida de función (R46L, L253F, A433T) conducen a una abundancia elevada de receptores, aumento de la eliminación del colesterol LDL de la circulación y reducción del riesgo cardiovascular (Nature Structural and Molecular Biology, 2007, 14, 413-419). El documento de Patente EP217999 divulga un compuesto tricíclico condensado que tiene actividad inhibitoria de la aldosa reductasa.

Los mecanismos moleculares detallados que explican la asociación del LDLR y el subtipo de gen particular y la degradación de los LDLR no está muy clara (Drug News Perspectives, 2008, 21, 323-330). Debido a la inhibición del reciclado de LDLR, el número de receptores de LDL en la superficie celular disminuye y esto aumenta los niveles en plasma de LDL (PNAS, 2009, 106, 9546-9547).

Se han informado diversos enfoques para inhibir este subtipo de gen particular, incluyendo silenciamiento génico mediante ARNiP u oligonucleótidos antisentido, mAb que interrumpen las interacciones proteína-proteína o mediante dipéptidos; todas las estrategias mencionadas anteriormente han mostrado una disminución del colesterol LDL que puede ser una terapia eficaz para el tratamiento de hipercolesterolemia (Biochemical Journal, 2009, 419, 577-584; PNAS, 2008, 105, 11915-11920; Journal of Lipid Research, 2007, 48, 763-767; PNAS, 2009, 106, 9820-9825). Sin embargo, se han informado muy pocos éxitos en el intento de inhibir este subtipo de gen usando moléculas pequeñas. Tales inhibidores de molécula pequeña tienen un beneficio clínico y terapéutico obvio sobre los demás enfoques que se han discutido anteriormente. Los presentes inventores divulgan en el presente documento nuevas moléculas pequeñas que han mostrado inhibir este gen particular en estudios *in vitro* y por lo tanto proporcionan un enfoque beneficioso alternativo para tratar pacientes con necesidad de tal terapia.

#### Realizaciones preferentes de la invención

Un objetivo importante de la presente invención es proporcionar nuevos derivados de oximina sustituidos representados por la fórmula general (I), sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, y composiciones farmacéuticas que contienen los mismos o las mezclas de los mismos.

En una realización de la presente invención se proporciona un proceso para la preparación de nuevos derivados de oximina sustituidos y sus derivados representados por la fórmula general (I), sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

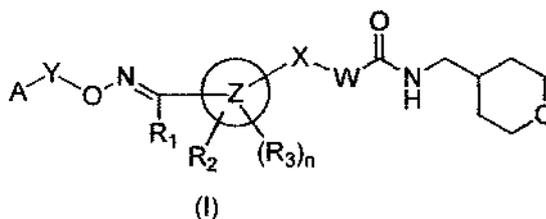
En una realización más de la presente invención se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula general (I), sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus mezclas junto con vehículos, disolventes, diluyentes y otros medios adecuados empleados habitualmente en la preparación de tales composiciones.

En una realización más de la presente invención se proporciona un proceso para el tratamiento de enfermedades tales como dislipidemia, hiperlipidemia, etc., mediante la provisión de una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus composiciones farmacéuticas adecuadas.

Las realizaciones anteriores y otras realizaciones se describen con detalle en lo sucesivo el presente documento.

#### Descripción detallada de la invención

Por lo tanto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I),



sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

'A' representa un grupo sencillo o condensado opcionalmente sustituido seleccionado entre grupos arilo, heterociclilo o cicloalquilo;

5

En una realización preferente, 'A' se selecciona entre grupos arilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos;

En una realización preferente adicional, el grupo arilo se puede seleccionar entre grupos aromáticos monocíclicos o bicíclicos sustituidos o sin sustituir;

10

En otra realización preferente más, el grupo arilo es un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

En una realización, cuando 'A' representa un grupo heterociclilo, el grupo heterociclilo se puede seleccionar entre grupos mono, bi o tricíclicos, aromáticos o no aromáticos, sencillos o condensados que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N o S;

15

En una realización preferente, el grupo heterociclilo se puede seleccionar entre piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolinilo, indolilo, azaindolilo, azaindolinilo, pirazolopirimidinilo, azaquinazolinilo, piridofuranilo, piridotienilo, tienopirimidilo, quinolinilo, pirimidinilo, pirazolilo, quinazolinilo, piridazinilo, triazinilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, ftalazinilo, naftilidinilo, purinilo, carbazolilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, tiazepinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzodihidrofuranilo, benzodihidrotienilo, pirazolopirimidonilo, azaquinazolinolilo, tienopirimidonilo, quinazonilo, pirimidonilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzotiazinilo, benzotiazinonilo, tienopiperidinilo y similares;

20

25

'Y' representa un enlace o grupos alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquenilo ( $C_2-C_6$ ) lineales o ramificados, sustituidos o sin sustituir o los grupos representados por  $-U(CH_2)_m-$  donde U representa O, S(O)<sub>0</sub>, NR<sub>4</sub>; 'm' representa números enteros de 2 a 4, 'o' representa números enteros de 0 a 2 y R<sub>4</sub> representa H, alquilo ( $C_1-C_6$ ) lineal o ramificado sustituido o sin sustituir;

30

'Z' representa un grupo sencillo o condensado opcionalmente sustituido seleccionado entre grupos arilo, heterociclilo o cicloalquilo;

35

En una realización preferente, 'Z' se selecciona entre grupos arilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos;

En una realización preferente adicional, el grupo arilo se puede seleccionar entre grupos aromáticos monocíclicos o bicíclicos sustituidos o sin sustituir;

40

En otra realización preferente más, el grupo arilo es un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

Cuando 'Z' representa un grupo heterociclilo, el grupo heterociclilo se puede seleccionar entre grupos aromáticos mono o bicíclicos sencillos o condensados que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N o S;

45

En otra realización preferente, cuando 'Z' representa un grupo heteroaromático, el grupo heteroaromático se puede seleccionar entre grupos piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolinilo, indolilo, azaindolilo, azaindolinilo, pirazolopirimidinilo, azaquinazolinilo, piridofuranilo, piridotienilo, tienopirimidilo, quinolinilo, pirimidinilo, pirazolilo, quinazolinilo, piridazinilo, triazinilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, ftalazinilo, naftilidinilo, purinilo, carbazolilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo. 'X' representa un enlace, o se puede seleccionar entre O, S(O)<sub>0</sub> o NR<sub>4</sub>; donde R<sub>4</sub> es como se ha definido anteriormente;

50

'W' representa grupos alquilo ( $C_1-C_6$ ), alquenilo ( $C_2-C_6$ ) lineales o ramificados, sustituidos o sin sustituir;

55

R<sub>1</sub> representa hidrógeno, grupos alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), alcoxialquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, arilo, heterociclilo, aralquilo, heterociclilalquilo, opcionalmente sustituidos;

R<sub>2</sub> representa hidrógeno, o los grupos seleccionados entre alquilo ( $C_1-C_6$ ), arilo, heterociclilo, aralquilo, heterociclilalquilo, alcoxi ( $C_1-C_6$ ), hidroxialquilo, tioalquilo ( $C_1-C_6$ ), amino, aminoalquilo, alquilamino, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido;

60

Alternativamente R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> cuando sea posible, pueden formar juntos un anillo de 4 a 7 miembros saturado o parcialmente saturado que contiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en N, O, y S(O)<sub>0</sub>;

65

R<sub>3</sub> representa independientemente en cada aparición hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), tioalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), derivados de sulfenilo, derivados de sulfonilo;

'n' representa números enteros de 0-3;

5 Cuando A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> o R<sub>4</sub> están sustituidos, los sustituyentes se puede seleccionar independientemente en cada aparición entre hidroxilo, oxo, halo, tiol, nitro, amino, ciano, formilo, o grupos sustituidos o sin sustituir seleccionados entre amidino, alquilo, haloalquilo, perhaloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, perhaloalcoxi, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, bicicloalquilo, bicicloalquenilo, alcoxi, alquenoxi, cicloalcoxi, arilo, ariloxi, aralquilo, aralcoxi, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterocicloxi, heterociclilalcoxi, heterociclilalcoxiacilo, acilo, aciloxi, acilamino, amino  
10 monosustituido o disustituido, arilamino, aralquilamino, ácido carboxílico y sus derivados tales como ésteres y amidas, carbonilamino, hidroxialquilo, aminoalquilo, alcoxialquilo, ariloxialquilo, aralcoxialquilo, alquiltio, tioalquilo, cicloalquiltio, ariltio, heterociciltio, alquilsulfinilo, cicloalquilsulfinilo, arilsulfinilo, heterocicilsulfinilo, alquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, arilsulfonilo, heterocicilsulfonilo, alquilsulfonilamino, cicloalquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, alquilsulfoniloxi, cicloalquilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi, heterocicilsulfoniloxi, alcoxycarbonilamino, ariloxycarbonilamino, aralquiloxy carbonilamino, aminocarbonilamino, alquilaminocarbonilamino, alcoxiamino, hidroxilamino, derivados de sulfinilo, derivados de sulfonilo, ácido sulfónico y sus derivados.

20 Cuando los sustituyentes de A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> o R<sub>4</sub> están además sustituidos, los sustituyentes se pueden seleccionar entre uno o más grupos descritos anteriormente.

Los diversos grupos, radicales y sustituyentes usados en cualquier parte de la memoria descriptiva se describen en los siguientes párrafos.

25 En una realización preferente adicional, los grupos y radicales descritos anteriormente se pueden seleccionar entre:

- el grupo "alquilo" usado solo o junto con otros radicales, representa un radical lineal o ramificado que contiene de uno a seis carbonos, seleccionado entre metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, amilo, *t*-amilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, y similares;
- 30 - el grupo "alquenilo" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona entre un radical que contiene de dos a seis carbonos, más preferentemente grupos seleccionados entre vinilo, alilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo y similares; el grupo "alquenilo" incluye dienios y trienos de cadena lineal y ramificada;
- el grupo "cicloalquilo", o "alicíclico" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona entre un radical cíclico que contiene de tres a seis carbonos, más preferentemente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares;
- el grupo "cicloalquenilo" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona preferentemente entre ciclopropenilo, 1-ciclobutenilo, 2-ciclobutenilo, 1-ciclopentenilo, 2-ciclopentenilo, 3-ciclopentenilo, 1-ciclohexenilo, 2-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo y similares; el término "bicicloalquenilo" significa más de un grupo cicloalquenilo condensado conjuntamente;
- 40 - el grupo "alcoxi" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona entre grupos que contienen un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, unido directamente a un átomo de oxígeno, más preferentemente grupos seleccionados entre metoxi, etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *t*-butoxi, *iso*-butoxi, pentiloxi, hexiloxi, y similares;
- 45 - el grupo "cicloalcoxi" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona entre un radical cíclico que contiene de tres a siete carbonos, más preferentemente ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y similares; el término "bicicloalquiloxi" significa más de un grupo cicloalquilo condensado conjuntamente;
- el grupo "alquenoxi" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona entre grupos que contienen un radical alquenilo, como se ha definido anteriormente, unido a un átomo de oxígeno, más preferentemente seleccionado entre viniloxi, aliloxi, butenoxi, pentenoxi, hexenoxi, y similares;
- 50 - el grupo "haloalquilo" se selecciona entre un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, adecuadamente sustituido con uno o más halógenos; tal como perhaloalquilo, más preferentemente, perfluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) tal como fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, grupos metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo o hexilo mono o polihalosustituidos;
- 55 - el grupo "haloalcoxi" se selecciona entre un haloalquilo adecuado, como se ha definido anteriormente, unido directamente a un átomo de oxígeno, más preferentemente grupos seleccionados entre fluorometoxi, clorometoxi, fluoroetoxi, cloroetoxi y similares;
- el grupo "arilo" o "aromático" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona entre un sistema aromático adecuado que contiene uno, dos o tres anillos donde tales anillos pueden estar unidos conjuntamente de modo colgante o pueden estar condensados, más preferentemente los grupos se seleccionan entre fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indano, bifenilo, y similares;
- 60 - el grupo "ariloxi" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona entre grupos que contienen un radical arilo, como se ha definido anteriormente, unido directamente a un átomo de oxígeno, más preferentemente grupos seleccionados entre fenoxi, naftiloxi, tetrahidronaftiloxi, bifeniloxi, y similares;
- 65 - el grupo "heterociclilo" o "heterocíclico" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona entre radicales aromáticos o no aromáticos adecuados que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N o S.

- Los radicales no aromáticos pueden ser radicales mono, bi o tricíclicos saturados, parcialmente saturados o insaturados, que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno, más preferentemente seleccionado entre aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 4-oxopiperidinilo, 2-oxopiperazinilo, 3-oxopiperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 2-oxomorfolinilo, azepinilo, diazepinilo, oxapinilo, tiazepinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, benzopirano, benzopirano, benzodihidrofurano, benzodihidrotienilo, pirazolopirimidonilo, azaquinazolinóilo, tienopirimidonilo, quinazolinilo, pirimidonilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzotiazinilo, benzotiazinonilo, tienopiperidinilo, y similares; los radicales aromáticos se pueden seleccionar entre radicales heterocíclicos aromáticos mono, bi o tricíclicos sencillos o condensados adecuados que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N o S, más preferentemente los grupos se seleccionan entre piridilo, tienilo, furilo, pirroloilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, benzofurano, benzotienilo, indolinilo, indolilo, azaindolilo, azaindolinilo, pirazolopirimidinilo, azaquinazolinilo, piridofurano, piridotienilo, tienopirimidilo, quinolinilo, pirimidinilo, pirazolilo, quinazolinilo, piridazinilo, triazinilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, ftalazinilo, naftilidinilo, purinilo, carbazolilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo y similares;
- los grupos "heterocicloxi", "heterociclilalcoxi" se seleccionan entre grupos heterociclo, heterociclilalquilo adecuados, respectivamente, como se han definido anteriormente, unidos a un átomo de oxígeno;
  - el grupo "acilo" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona entre un radical que contiene de uno a ocho carbonos, más preferentemente seleccionado entre formilo, acetilo, propanoilo, butanoilo, *iso*-butanoilo, pentanoilo, hexanoilo, heptanoilo, benzoilo y similares, que puede estar sustituido;
  - el grupo "aciloxi" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona entre un grupo acilo adecuado, como se ha definido anteriormente, directamente unido a un átomo de oxígeno, más preferentemente tales grupos se seleccionan entre acetiloxi, propioniloxi, butanoiloxi, *iso*-butanoiloxi, benzoiloxi y similares;
  - el grupo "acilamino" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona entre un grupo acilo adecuado como se ha definido anteriormente, unido a un radical amino, más preferentemente tales grupos se seleccionan entre CH<sub>3</sub>CONH, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>CONH, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>CONH, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>CONH, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CONH y similares, que puede estar sustituido;
  - el grupo "amino monosustituido" usado solo o junto con otros radicales, representa un grupo amino sustituido con un grupo seleccionado entre grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido o arilalquilo como se han definido anteriormente, más preferentemente tales grupos se seleccionan entre metilamina, etilamina, *n*-propilamina, *n*-butilamina, *n*-pentilamina y similares;
  - el grupo "amino disustituido" usado solo o junto con otros radicales, representa un grupo amino, sustituido con dos radicales que pueden ser iguales o diferentes seleccionados entre grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, o arilalquilo, como se han definido anteriormente, más preferentemente los grupos se seleccionan entre dimetilamino, metiletilamino, dietilamino, fenilmetilamino y similares;
  - el grupo "arilamino" usado solo o junto con otros radicales, representa un grupo arilo, como se ha definido anteriormente, unido a través de un amino que tiene un enlace de valencia libre en el átomo de nitrógeno, más preferentemente los grupos se seleccionan entre fenilamino, naftilamino, N-metil anilino y similares;
  - el grupo "oxo" o "carbonilo" usado solo (-C=O-) o junto con otros radicales tales como alquilo, como se ha descrito anteriormente, por ejemplo "alquilcarbonilo", representa un radical carbonilo (-C=O-) sustituido con un radical alquilo, como se ha descrito anteriormente, tal como acilo o alcanóilo;
  - el grupo "ácido carboxílico", usado solo o junto con otros radicales, representa un grupo -COOH, e incluye derivados de ácido carboxílico tales como ésteres y amidas;
  - el grupo "éster" usado solo o junto con otros radicales, representa un grupo -COO-, e incluye derivados de ácido carboxílico, más preferentemente los restos éster se seleccionan entre alcóxicarbonilo, tal como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, y similares, que puede estar opcionalmente sustituido; un grupo ariloxicarbonilo tal como fenoxicarbonilo, naftiloxicarbonilo, y similares, que puede estar opcionalmente sustituido; un grupo aralcoxycarbonilo tal como benciloxicarbonilo, feniltoxicarbonilo, naftilmetoxicarbonilo, y similares, que puede estar opcionalmente sustituido; heteroariloxicarbonilo, heteroaralcoxycarbonilo, donde el grupo heteroarilo es como se ha definido anteriormente, que pueden estar opcionalmente sustituido; heterocicliloxycarbonilo, donde el grupo heterocíclico es como se ha definido anteriormente, que puede estar opcionalmente sustituido;
  - el grupo "amida" usado solo o junto con otros radicales, representa un radical aminocarbonilo (H<sub>2</sub>N-C=O), donde el grupo amino está mono o disustituido o sin sustituir, más preferentemente los grupos se seleccionan entre metil amida, dimetil amida, etil amida, dietil amida, y similares;
  - el grupo "aminocarbonilo" usado solo o junto con otros radicales, se puede seleccionar entre "aminocarbonilo", "aminocarbonilalquilo", "N-alquilaminocarbonilo", "N-arilaminocarbonilo", "N,N-dialquilaminocarbonilo", "N-alquil-N-arilaminocarbonilo", "N-alquil-N-hidroxiaminocarbonilo", y "N-alquil-N-hidroxiaminocarbonilalquilo", estando cada uno de los mismos opcionalmente sustituido. Los términos "N-alquilaminocarbonilo" y "N,N-dialquilaminocarbonilo" representan radicales aminocarbonilo, como se han definido anteriormente, que han sido sustituidos con un radical alquilo y con dos radicales alquilo, respectivamente. Son preferentes los "alquilaminocarbonilos inferiores" que tienen radicales alquilo inferior como se han descrito anteriormente unidos al radical aminocarbonilo. Los términos "N-arilaminocarbonilo" y "N-alquil-N-arilaminocarbonilo" indican radicales aminocarbonilo sustituidos, respectivamente, con un radical arilo, o un radical alquilo y uno arilo. El término "aminocarbonilalquilo" incluye radicales alquilo sustituidos con radicales aminocarbonilo;
  - el grupo "hidroxialquilo" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona entre un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más radicales hidroxilo, más preferentemente los grupos se seleccionan entre hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroxibutilo, hidroxipentilo, hidroxihexilo y similares;

- el grupo "aminoalquilo" usado solo o junto con otros radicales, representa un resto amino (-NH<sub>2</sub>) unido a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que puede estar sustituido, tal como aminoalquilo mono y disustituido. El término "alquilamino" usado en el presente documento, solo o junto con otros radicales, representa un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, unido a un grupo amino, que puede estar sustituido, tal como alquilamino mono y disustituido;
- el grupo "alcoxialquilo" usado solo o junto con otros radicales, representa un grupo alcoxi, como se ha definido anteriormente, unido a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, más preferentemente los grupos se puede seleccionar entre metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo y similares;
- el grupo "alquiltio" usado solo o junto con otros radicales, representa un sustituyente monovalente lineal o ramificado o cíclico que comprende un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, unido a través de un átomo de azufre divalente que tiene un enlace de valencia libre en el átomo de azufre, más preferentemente los grupos se puede seleccionar entre metiltio, etiltio, propiltio;
- el grupo "tioalquilo" usado solo o junto con otros radicales, representa un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, unido a un grupo de fórmula -SR', donde R' representa un grupo hidrógeno, alquilo o arilo, por ejemplo tiometilo, metiltiometilo, feniltiometilo y similares, que puede estar opcionalmente sustituido.
- el grupo "alcoxicarbonilamino" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona entre un grupo alcoxicarbonilo adecuado, como se ha definido anteriormente, unido a un grupo amino, más preferentemente metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, y similares;
- el grupo "ariltio" usado solo o junto con otros radicales, representa un sustituyente que comprende un grupo arilo como se ha definido anteriormente, unido a través de un átomo de azufre divalente que tiene un enlace de valencia libre en el átomo de azufre, más preferentemente los grupos se pueden seleccionar entre feniltio, naftiltio, tetrahidronaftiltio, indanetio, bifeniltio, y similares;
- el grupo "heterocicliiltio" usado solo o junto con otros radicales, representa un sustituyente que comprende un grupo heterocicliilo como se ha definido anteriormente, unido a través de un átomo de azufre divalente que tiene un enlace de valencia libre en el átomo de azufre, más preferentemente los grupos se pueden seleccionar entre aziridiniltio, azetidinitio, pirrolidiniltio, imidazolidiniltio, piperidiniltio, piperaziniltio, 2-oxopiperidiniltio, 4-oxopiperidiniltio, 2-oxopiperaziniltio, 3-oxopiperaziniltio, morfoliniltio, tiomorfoliniltio, 2-oxomorfoliniltio, azepiniltio, diazepiniltio, oxapiniltio, tiazepiniltio, oxazolidiniltio, tiazolidiniltio, dihidrotiofenotio, dihidropirantio, dihidrofurantio, dihidrotiazoltio, benzopiraniltio, benzopiranoniltio, benzodihidrofuraniltio, benzodihidrotieniltio, pirazolopirimidoniltio, azaquinazolinoiltio, tienopirimidoniltio, quinazoniltio, pirimidoniltio, benzoxaziniltio, benzoxazinoniltio, benzotiaziniltio, benzotiazinoniltio, tienopiperidiniltio, piridiltio, tieniltio, furiltio, pirroliltio, oxazoliltio, tiazoliltio, isotiazoliltio, imidazoliltio, isoxazoliltio, oxadiazoliltio, tiadiazoliltio, triazoliltio, tetrazoliltio, benzofuraniltio, benzotieniltio, indoliniltio, indoliltio, azaindoliltio, azaindoliniltio, pirazolopirimidiniltio, azaquinazolinitio, piridofuraniltio, piridotieniltio, tienopirimidiltio, quinoliniltio, pirimidiniltio, pirazoliltio, quinazoliniltio, piridaziniltio, triaziniltio, benzoimidazoliltio, benzotriazoliltio, ftalaziniltio, naftilidiniltio, puriniltio, carbazoliltio, fenotiaziniltio, fenoxaziniltio, benzoxazoliltio, benzotiazoliltio y similares;
- el grupo "alcoxicarbonilamino" usado solo o junto con otros radicales, se selecciona entre un grupo alcoxicarbonilo adecuado, como se ha definido anteriormente, unido a un grupo amino, más preferentemente metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, y similares;
- los grupos "aminocarbonilamino", "alquilaminocarbonilamino", "dialquilaminocarbonilamino" usados solos o junto con otros radicales, son un grupo carbonilamino (-CONH<sub>2</sub>), unido a amino (NH<sub>2</sub>), un grupo alquilamino o un grupo dialquilamino, respectivamente, donde el grupo alquilo es como se ha definido anteriormente;
- el grupo "amidino" usado solo o junto con otros radicales, representa un radical -C(=NH)-NH<sub>2</sub>; el grupo "alquilamidino" representa un radical alquilo, como se ha descrito anteriormente, unido a un grupo amidino;
- el grupo "alcoxiamino" usado solo o junto con otros radicales, representa un grupo alcoxi adecuado como se ha definido anteriormente, unido a un grupo amino;
- el grupo "hidroxiamino" usado solo o junto con otros radicales, representa un resto -NHOH, y puede estar opcionalmente sustituido con grupos adecuados seleccionados entre los que se han descrito anteriormente;
- el grupo "sulfenilo" o los "derivados de sulfenilo" usados solos o junto con otros radicales, representan un grupo divalente, -SO- o R<sub>x</sub>SO, donde R<sub>x</sub> es un grupo alquilo, arilo, heteroarilo, heterocicliilo, opcionalmente sustituido seleccionado entre los que se han descrito anteriormente;
- el grupo "sulfonilo" o los "derivados de sulfona" usados solos o junto con otros radicales, con otros términos tales como alquilsulfonilo, representa un radical divalente -SO<sub>2</sub>-, o R<sub>x</sub>SO<sub>2</sub>-, donde R<sub>x</sub> es como se ha definido anteriormente. Más preferentemente, los grupos se pueden seleccionar entre "alquilsulfonilo" donde radicales alquilo adecuados, seleccionados entre los que se han definido anteriormente, están unidos a un radical sulfonilo, tal como metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo y similares, "arilsulfonilo" donde un radical arilo, como se ha definido anteriormente, está unido a un radical sulfonilo, tal como fenilsulfonilo y similares. La expresión "terapia de combinación" significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una afección o trastorno terapéutico descrito en la presente divulgación. Tal administración incluye la administración conjunta de estos agentes terapéuticos de forma básicamente simultánea, tal como en una cápsula individual que tiene una proporción fija de los ingredientes activos o en cápsulas múltiples separadas para cada ingrediente activo. Además, tal administración también incluye el uso de cada tipo de agente terapéutico de forma secuencial. En cualquier caso, el régimen de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos en el tratamiento de las afecciones o trastornos descritos en el presente documento.
- La expresión "terapéuticamente eficaz" pretende calificar la cantidad de ingredientes activos usada en el tratamiento de una enfermedad o trastorno. Esta cantidad conseguirá el objetivo de reducir o eliminar dicha



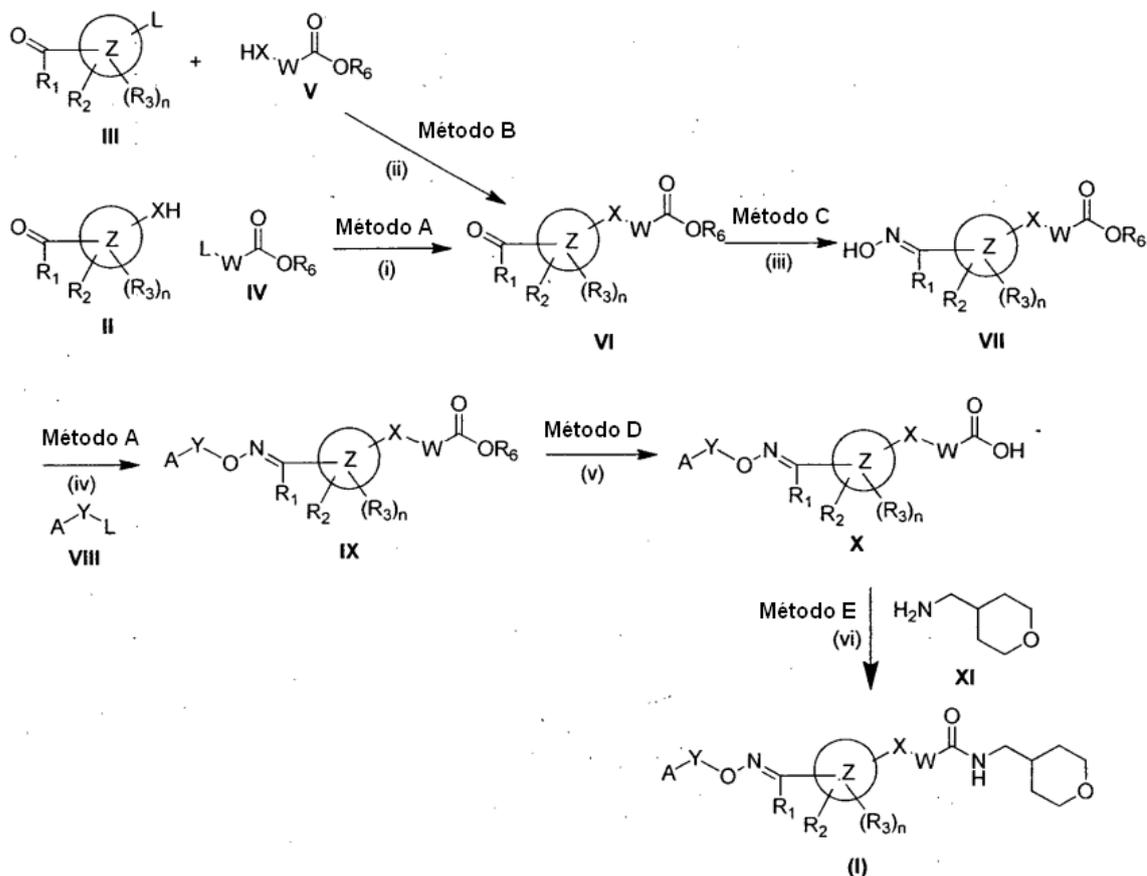
- 2-((5-(((4-cianobencil)oxi)imino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-((5-(((4-metoxibencil)oxi)imino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 3-(((6-(2-oxo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)etoxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-  
 5 iliden)amino)oxi)metil)benzoato de metilo;  
 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)quinolin-8-il)oxi)acetamida;  
 2-metil-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-(4-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)fenoxi)propanamida;  
 2-metil-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-(4-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)fenoxi)propanamida;  
 2-(4-(1-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)imino)etil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-(4-(1-((ciclohexilmetoxi)imino)etil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 10 2-(4-(1-((naftalen-2-ilmetoxi)imino)etil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-((5-(2-fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)piridin-2-il)oxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-((5-(2-fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)piridin-2-il)amino)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-  
 15 il)metil)acetamida;  
 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((3-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)metil)-1H-indol-5-il)oxi)acetamida;  
 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((3-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)-1H-indol-5-il)oxi)acetamida;  
 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((3-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)-1H-indol-5-il)oxi)acetamida;  
 2-((3-(2-fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)-1H-indol-5-il)oxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-  
 20 il)metil)acetamida;  
 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)pirimidin-2-il)propanamida;  
 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)pirimidin-2-il)propanamida;  
 3-(5-(2-fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)pirimidin-2-il)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)propanamida;  
 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)quinolin-8-il)oxi)acetamida;  
 2-((5-(2-fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)quinolin-8-il)oxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-  
 25 il)metil)acetamida;

La presente invención también divulga ciertos compuestos intermedios nuevos adecuados para la preparación de los compuestos de fórmula (I). Específicamente, la presente invención divulga

- 30 ácido 2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)piridin-2-il)oxi)acético;  
 ácido 2,2'-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)oxazol-2-il)azanodil)diacético;  
 ácido 2-((1-(4-(trifluorometil)bencil)-3-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)metil)-1H-indol-5-il)oxi)acético;  
 ácido 2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)quinolin-8-il)oxi)acético;  
 ácido 2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)piridin-2-il)amino)acético;  
 35 ácido 2-((5-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)metil)piridin-2-il)oxi)acético;  
 ácido 2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)piridin-2-il)oxi)acético;  
 ácido 2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)piridin-2-il)amino)acético;  
 ácido 2-((5-(1-((benciloxi)imino)propil)piridin-2-il)oxi)acético;  
 ácido 2-((5-(1-(((4-metilbencil)oxi)imino)propil)piridin-2-il)oxi)acético;  
 40 ácido 2-((5-(1-(((4-metoxibencil)oxi)imino)propil)piridin-2-il)oxi)acético;  
 ácido 2-((5-(1-(((4-fluorobencil)oxi)imino)propil)piridin-2-il)oxi)acético;  
 ácido 2-((5-(1-(((4-cianobencil)oxi)imino)propil)piridin-2-il)oxi)acético;  
 ácido 2-((5-(2-fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)piridin-2-il)oxi)acético;  
 45 ácido 2-((3-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)metil)-1H-indol-5-il)oxi)acético;  
 ácido 2-((3-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)-1H-indol-5-il)oxi)acético;  
 ácido 2-((3-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)-1H-indol-5-il)oxi)acético;  
 ácido 2-((3-(2-fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)-1H-indol-5-il)oxi)acético;  
 50 ácido 3-(5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)pirimidin-2-il)propanoico;  
 ácido 3-(5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)pirimidin-2-il)propanoico;  
 ácido 3-(5-(2-fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)pirimidin-2-il)propanoico;  
 ácido 2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)quinolin-8-il)oxi)acético;  
 ácido 2-((5-(2-fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)quinolin-8-il)oxi)acético.

- 55 Los nuevos compuestos de la presente invención se pueden preparar usando las reacciones y técnicas que se muestran en el siguiente esquema y se describen en esta sección. Las reacciones se llevan a cabo en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se efectúan. Los expertos en la materia entenderán que la naturaleza y el orden de las etapas sintéticas presentadas pueden variar con el fin de optimizar la formación de los compuestos de la presente invención. También entenderán bien que  
 60 se pueden proteger y desproteger uno o más reactantes para facilidad de la síntesis mediante técnicas conocidas por los expertos en la materia. También se entenderá que uno o más de los compuestos de la presente invención pueden existir en formas estereoisoméricas y/o diastereoisoméricas. Se pretende que tales estereoisómeros y/o diastereoisómeros así como sus antípodas ópticas estén dentro del alcance de la presente invención. También se entenderá que uno más de estos compuestos se pueden convertir en sus sales u otros derivados basándose en los  
 65 grupos específicos presentes en los compuestos, lo que comprenderán bien los expertos en la materia. También se pretende que tales sales y/o otros derivados, según sea el caso, estén dentro del alcance de la presente invención.

**Esquema 1:** los compuestos de fórmula general (I) donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente, se pueden preparar mediante las reacciones indicadas en el siguiente **Esquema 1** que comprende:



5

10

15

20

25

30

i. Los compuestos de fórmula general **VI** donde R<sub>6</sub> representa alquilo o aralquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> lineal o ramificado, y todos los demás símbolos son como se han definido anteriormente se pueden preparar por acoplamiento de los compuestos de fórmula general **II** donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente y los compuestos de fórmula general **IV** considerando que 'L' representa un grupo saliente adecuado y todos los demás símbolos son como se han definido anteriormente usando una base adecuada y un medio de reacción adecuado por medio de los métodos disponibles en la bibliografía para la reacción de sustitución nucleofílica convencional;

ii. alternativamente los compuestos de fórmula general **VI** donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente se pueden preparar por acoplamiento de los compuestos de fórmula **III** considerando que todos los símbolos son como se han definido anteriormente y los compuestos de fórmula general **V** donde todos los demás símbolos son como se han definido anteriormente usando una base adecuada y un medio de reacción adecuado por medio de los métodos disponibles en la bibliografía para la reacción de sustitución nucleofílica convencional;

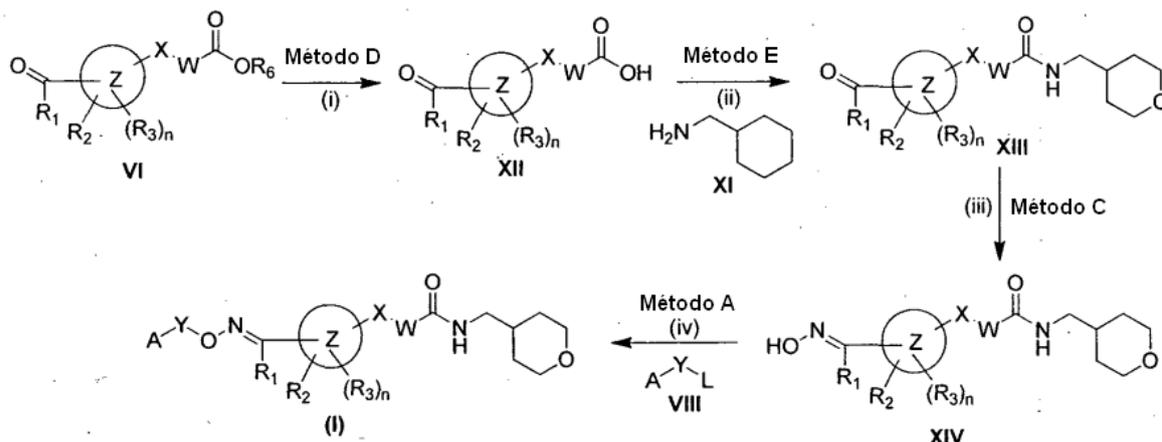
iii. los compuestos de fórmula general **VII** donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente se pueden preparar por reacción de los compuestos de fórmula general **VI** donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base adecuada y disolventes adecuados;

iv. los compuestos de fórmula **IX** donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente se pueden preparar por acoplamiento de los compuestos de fórmula **VII** donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente y los compuestos de fórmula general **VIII** donde 'L' representa un grupo saliente adecuado y todos los demás símbolos son como se han definido anteriormente usando una base adecuada y un medio de reacción adecuado;

v. los compuestos de fórmula general **X** donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente se pueden preparar mediante la hidrólisis de los compuestos de fórmula general **IX** donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente en condiciones adecuadas;

vi. los compuestos de fórmula **(I)** donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente se pueden preparar por acoplamiento de los compuestos de fórmula **X** donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente y (tetrahydro-2H-piran-4-yl)metanamina (**XI**) donde todos los símbolos son como se han definido usando métodos adecuados disponibles en la bibliografía para el acoplamiento de péptidos convencional.

**Esquema 2:** alternativamente, los compuestos de fórmula general (I) donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente, se pueden preparar mediante las reacciones indicadas en el siguiente **Esquema 2** que comprende:



5

i. Los compuestos de fórmula general **XII** donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente se pueden preparar mediante la hidrólisis de los compuestos de fórmula general **VI** donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente en condiciones adecuadas;

10 ii. los compuestos de fórmula **XIII** donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente se pueden preparar por acoplamiento de los compuestos de fórmula **XII** donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente y (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina (**XI**) donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente usando métodos adecuados disponibles en la bibliografía para el acoplamiento de péptidos convencional;

15 iii. los compuestos de fórmula general **XIV** donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente se pueden preparar por reacción de los compuestos de fórmula general **XIII** donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base adecuada y disolventes adecuados;

20 iv. los compuestos de fórmula **(I)** donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente se pueden preparar por acoplamiento de los compuestos de fórmula **XIV** donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente y los compuestos de fórmula general **VIII** donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente usando una base adecuada y un medio de reacción adecuado.

25 **Método A:** los compuestos de fórmulas **VI**, **IX** y **(I)** donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente se pueden preparar mediante materiales de partida apropiados como se describe en el **Esquema 1** y el **Esquema 2** usando una base o bases inorgánicas adecuadas tales como NaOH, KOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y similares o una base o bases orgánicas tales como piridina, trietil amina, diisopropil etilamina y similares. La reacción se puede llevar a cabo sin disolvente o en presencia de un disolvente o disolventes próticos adecuados tales como metanol, etanol, butanol y similares o un disolvente o disolventes apróticos adecuados tales como dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano y similares o las mezclas adecuadas de los mismos. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente o disolventes usados y el tiempo de reacción puede variar de 1 a 48 horas.

35 **Método B:** los compuestos de fórmula **VI** donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente se pueden preparar mediante el uso de materiales de partida apropiados como se describe en el **Esquema 1** usando una base o bases inorgánicas adecuadas tales como NaOH, KOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y similares o una base o bases orgánicas adecuadas tales como piridina, trietil amina, diisopropil etilamina y similares. Alternativamente, los compuestos de fórmula **VI** donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente también se pueden preparar usando un catalizador basado en paladio adecuado tal como acetato de paladio, Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> y similares y con o sin ligandos orgánicos tales como BINAP y similares. La reacción se puede llevar a cabo sin disolvente en presencia de un disolvente o disolventes próticos adecuados tales como metanol, etanol, butanol y similares o un disolvente o disolventes apróticos adecuados tales como dimetilformamida, tolueno, tetrahidrofurano, diclorometano y similares o las mezclas de los mismos. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente o disolventes usados y el tiempo de reacción puede variar de 1 a 48 horas.

45 **Método C:** los compuestos de fórmulas **VII** y **XIV** donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente se pueden preparar por reacción de las cetonas apropiadas como se describe en el **Esquema 1** y el **Esquema 2** con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base o bases tales como NaOH, NaOAc, piridina y similares. La

reacción se puede llevar a cabo en presencia de un disolvente o disolventes adecuados tales como metanol, etanol, butanol, agua y similares o las mezclas adecuadas de los mismos. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente o disolventes usados y el tiempo de reacción puede variar de 1 a 48 horas.

5 **Método D:** los compuestos de la fórmula **X** y **XII** donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente se pueden preparar por hidrólisis de los ésteres apropiados como se describe en el **Esquema 1** y el **Esquema 2** usando una base o bases adecuadas, por ejemplo, NaOH, LiOH, KOH y similares. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente o disolventes adecuados tales como metanol, etanol, THF, agua y similares o las mezclas de los mismos. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura en el intervalo de 20 °C a la temperatura de reflujo del disolvente o disolventes usados y el tiempo de reacción puede variar de 1 a 48 horas.

15 **Método E:** los compuestos de fórmulas **(I)** y **XIII** donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente se pueden preparar por reacción de acoplamiento del ácido apropiado y la amina adecuada como se describe en el **Esquema 1** y el **Esquema 2** en condiciones adecuadas tales como las que se describen en Tetrahedron, 2005, 61(46), 10827-10852 con modificaciones y alteraciones adecuadas que conocen bien los expertos en la materia. La reacción se puede llevar a cabo en presencia de un reactivo o reactivos tales como clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDCI) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), y similares. La reacción se puede llevar a cabo en un disolvente o disolventes adecuados tales como dimetilformamida, tetrahidrofurano, diclorometano y similares o las mezclas de los mismos.

La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura en el intervalo de 0 °C a la temperatura de reflujo del disolvente o disolventes usados y el tiempo de reacción puede variar de 1 a 48 horas.

25 La composición farmacéutica se proporciona empleando técnicas convencionales. Preferentemente, la composición está en forma de dosificación unitaria que contiene una cantidad eficaz del componente activo, es decir, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención.

30 La cantidad del componente activo, es decir, los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la presente invención, en la composición farmacéutica y la forma de dosificación unitaria de la misma puede variar o ajustarse ampliamente dependiendo del método de aplicación particular, la potencia del compuesto particular y la concentración deseada. Generalmente, la cantidad del compuesto activo variará de un 0,5 % a un 90 % en peso de la composición.

35 La invención se explica con mayor detalle mediante los ejemplos que se dan a continuación, que se proporcionan únicamente a modo de ilustración.

Los datos espectrales de RMN <sup>1</sup>H que se dan en los ejemplos (véase posteriormente) se registraron usando un espectrómetro de 400 MHz (Bruker AVANCE-400) y se informan en la escala δ. A menos que se mencione lo contrario, el disolvente usado para RMN es CDCl<sub>3</sub> usando tetrametilsilano como patrón interno.

40

### Ejemplo 1

#### **N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2-(4-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)fenoxi)acetamida**

##### 45 Etapa 1: 2-(4-propionilfenoxi)acetato de etilo

A una solución de 1-(4-hidroxifenil)propan-1-ona (33 g, 0,2200 moles) en DMF (165 ml), se añadieron carbonato potásico (60,7 g, 0,4400 moles) y bromoacetato de etilo (40,6 g, 0,2420 moles) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para producir 49 g (94 %) de producto en forma de un líquido espeso.

50 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub> δ 1,06 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,20 (t, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,96 (c, *J* = 7,4 Hz, 2H), 4,14 (c, *J* = 3,6 Hz, 2H), 4,88 (s, 2H), 7,02 (dd, *J* = 2,0 y 6,8 Hz, 2H), 7,92 (dd, *J* = 2,0 y 6,8 Hz, 2H).

##### 55 Etapa 2: 2-(4-(1-(hidroxiimino)propil)fenoxi)acetato de etilo

A una solución del producto de la etapa 1 (49 g, 0,2076 moles) en metanol (343 ml), se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (28,6 g, 0,4152 moles) y una solución de acetato sódico (34 g, 0,4152 moles) en agua (147 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para producir 40 g (76 %) de producto en forma de un sólido.

60 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub> δ 1,01 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 2,66 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,16 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,79 (s, 2H), 6,93 (dd, *J* = 5,2 y 2,8 Hz, 2H), 7,56 (dd, *J* = 6,8 y 2,0 Hz, 2H), 10,93 (s, 1H).

65

Etapa 3: 2-(4-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)fenoxi)acetato de etilo

A una solución del producto de la etapa 2 (18 g, 0,0723 moles) en DMF (54 ml), se añadieron carbonato de cesio (47 g, 0,1446 moles) y bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo (19 g, 0,0795 moles) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para producir 28 g (95 %) de producto en forma de un líquido espeso.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub> δ 1,05 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,19 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 2,73 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,16 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,80 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,93 (dd, *J* = 7,2 y 2,4 Hz, 2H), 7,56 (dd, *J* = 6,8 y 2,0 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H).

Etapa 4: ácido 2-(4-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)fenoxi)acético

A una solución del producto de la etapa 3 (28 g, 0,0683 moles) en THF (140 ml), se añadió una solución de hidróxido de litio (4,3 g, 0,1024 moles) en agua (140 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en agua, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para producir 23 g (88 %) de producto en forma de un sólido.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub> δ 1,05 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 2,73 (c, *J* = 7,4 Hz, 2H), 4,69 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,92 (dd, *J* = 2 y 6,8 Hz, 2H), 7,55 (dd, *J* = 2,4 y 7,2 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8 Hz, 2H).

Etapa 5: N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2-(4-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)fenoxi)acetamida

A una solución del producto de la etapa 4 (23 g, 0,0602 moles) en DMF (69 ml), se añadieron (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina (7,6 g, 0,0662 moles), HOBT (50 mg, cantidad catalítica), EDC.HCl (17,5 g, 0,0903 moles) y DMAP (50 mg, cantidad catalítica) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo : Hhexano (1 : 1) como eluyente para producir 16,5 g (57 %) de producto en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub> δ 1,10 (t, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,13-1,16 (m, 2H), 1,46-1,49 (m, 2H), 1,61-1,70 (m, 1H), 2,74 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,01 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,17-3,23 (m, 2H), 3,78-3,81 (dd, *J* = 11,4 y 2,6 Hz, 2H), 4,51 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,96 (dd, *J* = 6,8 y 2,0 Hz, 2H), 5,57-5,61 (m, 4H), 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,10 (t, *J* = 6,0 Hz, NH).

**Ejemplo 2****Ácido 2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)piridin-2-il)oxi)acético**Etapa 1: 2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)piridin-2-il)oxi)acetato de etilo

A una solución de 1-(6-cloropiridin-3-il)etanona (4,0 g, 0,0257 mol) en DMF (15 ml), se añadió carbonato de cesio (16,8 g, 0,051 mol) seguido de la adición de 2-hidroxiacetato de metilo (8,0 ml, 0,103 mmol) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a 80-90 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: 16 % de acetato de etilo en hexano) para producir 1,25 g (23 %) de producto en forma de un sólido blanquecino.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub> δ 2,55 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 5,02 (s, 2H), 7,04 (dd, *J* = 8,8 y 0,4 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 8,8 y 2,4 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

Etapa 2: 2-((5-(1-(hidroxiimino)etil)piridin-2-il)oxi)acetato de metilo

A una solución de 2-((5-(1-(hidroxiimino)etil)piridin-2-il)oxi)acetato de metilo (1,23 g, 0,059 mol) en etanol (10 ml), se añadieron una solución de acetato sódico (0,942 g, 0,0117 mol) y cloruro de hidroxilamonio (1,2 g, 0,0117 mol) en agua (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con agua enfriada en hielo y el sólido separado se filtró, se lavó con agua y se secó sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> al vacío para producir 1,15 g (88 %) del producto del título en forma de un sólido blanquecino.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub> δ 2,12 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 6,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,02 (dd, *J* = 8,4 y 2,4 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

Etapa 3: 2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)piridin-2-il)oxi)acetato de metilo

A una solución de 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (0,87 ml, 5,6 mmol) en DMF (10 ml), se añadió carbonato de cesio (3,35 g, 10,2 mmol) seguido de la adición de 2-((5-(1-(hidroxiimino)etil)piridin-2-il)oxi)acetato de metilo (1,15 g, 5,1 mmol) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura

durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para producir 2,0 g (94 %) de producto en forma de un líquido espeso.

5 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ 2,24 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,00 (dd, *J* = 8,8 y 2,4 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H).

Etapa 4: ácido 2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)piridin-2-il)oxi)acético

10 A una solución del producto de la etapa 3 (2,0 g, 5,2 mmol) en una mezcla de THF (12 ml), metanol (4 ml) y agua (4 ml), se añadió hidróxido de litio (440 mg, 10,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en agua, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para producir 1,7 g (88 %) del producto del título en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ 2,24 (s, 3H), 4,84 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,98 (dd, *J* = 8,8 y 2,8 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H).

**Ejemplo 3**

20 **N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((5-(1-(((4-(trifluorometil) bencil)oxi)imino)etil)piridin-2-il)oxi)acetamida**

A una solución del compuesto preparado en el ejemplo 3 (2,0 g, 5,43 mmol) en DMF (10 ml), se añadieron (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (625 mg, 5,43 mmol), HOBT (1,09 g, 8,14 mmol), EDC.HCl (1,25 g, 6,52 mmol) y N-etil morfolina (2,05 ml, 16,29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se trituró con hexano para producir 2,8 g (72 %) de producto en forma de un sólido de color blanco.

30 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub> δ 1,07-1,11 (m, 2H), 1,45-1,49 (m, 2H), 1,58-1,64 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,96 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,17-3,23 (m, 2H), 3,22 (dd, *J* = 11,4 y 2,6 Hz, 2H), 4,72 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,98-7,99 (m, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

**Ejemplo 4**

35 **N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)piridin-2-il)amino)acetamida**

Etapa 1: 2-((5-acetilpiridin-2-il)amino)acetato de etilo

40 A una mezcla de 1-(6-aminopiridin-3-il)etanona (700 mg, 5,15 mmol) y ácido perclórico (1,4 ml), se añadió una solución de glioxal (0,24 ml, 5,15 mmol) en metanol (14 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: 1,5 % de metanol en cloroformo) para producir 350 mg (33 %) de producto en forma de un sólido blanquecino.

45 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub> δ 2,43 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 4,12 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 6,62 (dd, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,8 y 2,4 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

Etapa 2: ácido 2-((5-acetilpiridin-2-il)amino)acético

50 A una solución del producto de la etapa 1 (1,1 g, 5,3 mmol) en una mezcla de THF (12 ml), metanol (4 ml) y agua (4 ml), se añadió hidróxido de litio (444 mg, 10,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en agua, se acidificó con HCl 1 N y se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se agitó durante 30 min y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para producir 1,0 g (98 %) del producto del título en forma de un sólido blanquecino.

55 RMN <sup>1</sup>H: CD<sub>3</sub>OD: δ 2,48 (s, 3H), 4,08 (s, 2H), 6,59 (dd, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,8 y 2,0 Hz, 1H), 8,65 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H).

Etapa 3: N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)piridin-2-il)amino)acetamida

60 A una solución del producto de la etapa 2 (1,4 g, 7,2 mmol) en DMF (10 ml), se añadieron (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (1,2 g, 7,94 mmol), HOBT (1,48 g, 10,8 mmol), EDC.HCl (1,16 g, 8,66 mmol) y N-etil morfolina (2,75 ml, 21,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno.

65 La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para producir 1,0 g de producto en bruto en forma de un aceite.

El producto en bruto se disolvió en etanol (10 ml) y se añadió una solución de acetato sódico (0,564 g, 6,8 mmol) y cloruro de hidroxilamonio (0,615 g, 6,8 mmol) en agua (5 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó al vacío para producir 420 mg de producto en forma de un aceite.

A una solución del producto obtenido anteriormente (450 mg, 1,47 mmol) en DMF (5 ml), se añadió carbonato de cesio (959 mg, 2,94 mmol) seguido de la adición de 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (350 mg, 1,47 mmol) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para producir 135 mg (58 %) producto en forma de un sólido blanquecino.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub> δ 1,22-1,25 (m, 2H), 1,47-1,50 (m, 2H), 1,57-1,62 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,95 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,16-3,22 (m, 2H), 3,78-3,81 (dd, *J* = 2,8 y 11,2 Hz, 2H), 3,85 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,55 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,65-7,68 (dd, *J* = 2,4 y 8,8 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,83 (t, *J* = 6,0 Hz, -NH), 8,19 (s, 1H).

### Ejemplo 5

#### **N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((4-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)fenil)amino)acetamida**

##### Etapa 1: N-(4-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)fenil)acetamida

A una solución de N-(4-(1-(hidroxiimino)propil)fenil)acetamida (6 g, 0,0291 moles) en DMF (60 ml), se añadieron carbonato de cesio (18,9 g, 0,0582 moles) y bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo (6,96 g, 0,0291 moles) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para producir 10 g (94 %) de producto en forma de un sólido.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub> δ 1,06 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,75 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 5,27 (s, 2H), 7,55-7,61 (m, 6H), 7,73 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 10,07 (s, 1H).

##### Etapa 2: O-(4-(trifluorometil)bencil)oxima de 1-(4-aminofenil)propan-1-ona

A una solución del producto de la etapa 1 (10 g, 0,0275 moles) en etanol (70 ml), se añadió una solución de hidróxido potásico (6,15 g, 0,1098 moles) en agua (30 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 80-90 °C durante 36 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y se extrajo con diclorometano. El extracto de diclorometano combinado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para producir 7,5 g (84 %) de producto en forma de un líquido.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub> δ 1,03 (t, *J* = 3,8 Hz, 3H), 2,66 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 6,51-6,56 (m, 2H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H).

##### Etapa 3: 2-((4-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)fenil)amino)acetato de etilo

A una solución del producto de la etapa 2 (3,5 g, 0,0097 moles) en DMF (35 ml), se añadieron carbonato potásico (4 g, 0,0291 moles) y bromoacetato de etilo (1,8 g, 0,0107 moles) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para producir 2,2 g (55 %) de producto en forma de un sólido.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub> δ 1,04 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,19 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,67 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,90 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,10 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,37 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H).

##### Etapa 4: ácido 2-((4-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)fenil)amino)acético

A una solución del producto de la etapa 3 (2,2 g, 5,39 mmol) en THF (10 ml), se añadió una solución de hidróxido de litio (0,45 g, 10,77 mmol) en agua (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se neutralizó a pH 6 con HCl 1 N. El sólido separado se filtró, se lavó con agua y se secó sobre CaCl<sub>2</sub> al vacío para dar 1,64 g (82 %) del producto del título.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub> δ 1,04 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 2,66-2,71 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H).

##### Etapa 5: N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((4-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)fenil)amino)acetamida

A una solución del producto de la etapa 4 (6,5 g, 0,0171 moles) en DMF (40 ml), se añadieron clorhidrato de (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (2,6 g, 0,0171 moles), HOBT (2,31 g, 0,0171 moles), EDC.HCl (4,24 g,

0,0222 moles) y N-etil morfolina (5,9 g, 0,0513 moles) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando un 1 % de MeOH en cloroformo como eluyente para producir 1,22 g (15 %) de producto en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ 1,03 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,06-1,10 (m, 2H), 1,44 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,58-1,61 (m, 1H), 2,69 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,96 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,15-3,22 (m, 2H), 3,64 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3,77 (dd, *J* = 11,6 y 2,8 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,25 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,89 (t, *J* = 6:0 Hz, 1H).

### Ejemplo 6

#### Ácido 2,2'-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)oxazol-2-il)azanodiil)diacético

##### Etapa 1: 2,2'-((5-acetiloxazol-2-il)azanodiil)diacetato de dietilo

A una solución de 1-(2-aminooxazol-5-il)etanona (300 mg, 2,38 mmol) en DMF (2 ml), se añadió carbonato de cesio (1,16 g, 3,57 mmol) seguido de la adición de bromoacetato de etilo (794 mg, 4,76 mmol) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para producir 310 mg (44 %) de producto en forma de un líquido espeso.

RMN <sup>1</sup>H: δ 1,27 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H), 2,33 (s, 3H), 4,20-4,27 (m, 4H), 4,37 (s, 4H), 7,57 (s, 1H).

##### Etapa 2: 2,2'-((5-(1-(hidroxiimino)etil)oxazol-2-il)azanodiil)diacetato de dietilo

A una solución de 2,2'-((5-acetiloxazol-2-il)azanodiil)diacetato de dietilo (300 mg, 1,01 mmol) en etanol (6 ml), se añadió una solución de acetato sódico (165 mg, 2,01 mmol) y cloruro de hidroxilamonio (139 mg, 2,01 mmol) en agua (2 ml) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo se diluyó con agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para producir 252 mg (80 %) del producto del título en forma de un líquido espeso.

RMN <sup>1</sup>H: δ 1,25-1,37 (m, 6H), 2,45 (s, 3H), 4,18-4,29 (m, 4H), 4,37 (s, 4H), 7,57 (s, 1H).

##### Etapa 3: 2,2'-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)oxazol-2-il)azanodiil)diacetato de dietilo

A una solución de 1-(bromometil)-4-(trifluorometil)benceno (200 mg, 0,84 mmol) en DMF (2 ml), se añadió carbonato de cesio (408 mg, 1,26 mmol) seguido de la adición de 2,2'-((5-(1-(hidroxiimino)etil)oxazol-2-il)azanodiil)diacetato de dietilo (262 mg, 0,84 mmol) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: 15 % de acetato de etilo en hexano) para producir 295 mg (75 %) de producto en forma de un líquido espeso.

RMN <sup>1</sup>H: δ 1,25-1,36 (m, 6H), 2,04 (s, 3H), 4,19 (c, *J* = 7,2 Hz, 4H), 4,32 (s, 4H), 5,22 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H).

##### Etapa 4: ácido 2,2'-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)oxazol-2-il)azanodiil)diacético

A una solución del producto de la etapa 3 (295 mg, 0,62 mmol) en una mezcla de THF (6 ml), metanol (2 ml) y agua (2 ml), se añadió hidróxido de litio (105 mg, 1,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se acidificó con HCl 1 N. El sólido de color blanco separado se filtró y se lavó con agua y se secó sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> al vacío para dar 250 mg (82 %) del producto del título en forma de un sólido blanquecino.

RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub> δ 2,06 (s, 3H), 4,16 (s, 4H), 5,23 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H).

### Ejemplo 7

#### 2,2'-((5-(1-(((4-(Trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)oxazol-2-il)azanodiil)bis(N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida).

A una solución del compuesto preparado en el ejemplo 6 (250 mg, 0,60 mmol) en DMF (2 ml), se añadieron (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (138 mg, 1,20 mmol), HOBT (121 mg, 0,90 mmol), EDC.HCl (138 mg, 0,72 mmol) y N-etil morfolina (227 ml, 1,80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2-5 horas en una

atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se trituró con hexano para producir 180 mg (49 %) de producto en forma de un sólido de color blanco.

5 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ 1,04-1,14 (m, 4H), 1,47-1,50 (m, 4H), 1,58-1,62 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,96 (t, *J* = 6,2 Hz, 4H), 3,18 (t, *J* = 10,8 Hz, 4H), 3,76 (dd, *J* = 11,0 Hz y 3,0 Hz, 4H), 4,08 (s, 4H), 5,20 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H).

### Ejemplo 8

10

#### Ácido 2-((1-(4-(trifluorometil)bencil)-3-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)metil)-1H-indol-5-il)oxi)acético

##### Etapa 1: 2-((1H-indol-5-il)oxi)acetato de etilo

15 A una solución de 5-hidroxiindol (4,56 g, 0,034 moles) en DMF (20 ml), se añadieron carbonato potásico (9,43 g, 0,068 moles), y bromoacetato de etilo (6,29 g, 0,0377 moles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para producir 6,2 g (82 %) de producto en forma de un sólido.

20 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ 1,20 (t, *J* = 3,6 Hz, 3H), 4,13 (c, *J* = 8,6 Hz, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,31 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,74 (dd, *J* = 8,8 y 2,4 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 5,6 y 2,8 Hz, 2H), 10,95 (s a, 1H).

##### Etapa 2: 2-((3-((hidroxiimino)metil)-1H-indol-5-il)oxi)acetato de etilo

25 A DMF (1,74 g, 0,023 moles) enfriado a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno, se añadió en porciones oxicluro de fósforo (3,5 g, 0,022 moles) y se agitó durante 15 min. A esto se añadió una solución del producto de la etapa 1 (2,5 g, 0,011 mol) en dicloroetano (18 ml) a 0 °C y se calentó a 80 °C durante 2 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en agua, se basificó con NaOH y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (eluyente: 40 % de EtOAc en hexano) para producir 900 mg (31 %) de producto en forma de un sólido.

30 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub> δ 1,22 (t, *J* = 1,82 Hz, 3H), 4,15 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,77 (s, 2H), 6,91 (dd, *J* = 8,8 y 2,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 9,88 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 12,06 (s a, 1H).

##### Etapa 3: 2-((3-((hidroxiimino)metil)-1H-indol-5-il)oxi)acetato de etilo

35 A una solución del producto de la etapa 2 (880 mg, 3,56 mmol) en metanol (6 ml) y agua (3 ml), se añadieron clorhidrato de hidroxilamina (491 mg, 7,12 mmol), y acetato sódico (584 mg, 7,12 moles) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando 40 % de EtOAc en hexano como eluyente para producir 280 mg (27 %) de producto en forma de un sólido.

40 RMN <sup>1</sup>H: δ 1,21 (t, *J* = 4,0 Hz, 3H), 4,14 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 4,70 (s, 2H), 6,83 (dd, *J* = 8,8 y 2,4 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 11,30 (s a, 1H).

45

##### Etapa 4: 2-((1-(4-(trifluorometil)bencil)-3-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)metil)-1H-indol-5-il)oxi)acetato de etilo

50 A una solución del producto de la etapa 3 (280 mg, 1,068 mmol) en DMF (2 ml), se añadieron carbonato de cesio (1,0 g, 3,2 mmol), bromuro de 4-trifluorometilbencilo (510 mg, 2,13 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna usando 15 % de EtOAc en hexano como eluyente para producir 350 mg (56 %) de producto en forma de un sólido.

55 RMN <sup>1</sup>H: δ 1,16 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 4,11 (c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,69 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 5,54 (s, 2H), 6,85 (dd, *J* = 8,8 y 2,4 Hz, 1H), 7,35-7,40 (m, 4H), 7,68 (d, *J* = 2,4 Hz, 4H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,44 (s, 1H).

##### Etapa 5: ácido 2-((1-(4-(trifluorometil)bencil)-3-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)metil)-1H-indol-5-il)oxi)acético

60 A una solución del producto de la etapa 4 (350 mg, 0,605 mmol) en THF (2 ml) y agua (2 ml), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (38 mg, 0,908 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo, se acidificó con HCl diluido y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida para producir 250 mg (77 %) de producto en forma de un sólido.

65 RMN <sup>1</sup>H: δ 4,61 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,84 (dd, *J* = 9,2 y 2,8 Hz, 1H), 7,36 (t, 3H), 7,42 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 12,98 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H).

**Ejemplo 9****N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((1-(4-(trifluorometil)bencil)-3-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)metil)-1H-indol-5-il)oxi)acetamida**

5 A una solución del compuesto preparado en el ejemplo 8 (250 mg, 0,454 mmol) en DMF (2 ml), se añadieron clorhidrato de (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina (83 mg, 0,545 mmol), HOBT (catalizador), EDC.HCl (130 mg, 0,681 mmol) y N-etil morfolina (0,173 ml, 1,362 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 5 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada en hielo y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna para producir 200 mg (68 %) de producto en forma de un sólido de color blanco.

10 RMN <sup>1</sup>H: δ 1,01-1,11 (m, 2H), 1,42 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,61-1,67 (m, 1H), 2,67 (t, J = 1,8 Hz, 2H), 2,98-3,15 (m, 2H), 3,71 (dd, J = 14,0 y 2,8 Hz, 2H), 4,45 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,89 (dd, J = 8,8 y 2,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 8,2 Hz, 4H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,08 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H).

**Ejemplo 10**

20 2-(2-Metil-4-(2-fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.  
RMN <sup>1</sup>H: δ 1,2 (m, 2H), 1,5 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 2,2 (s, 3H), 3,2 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,3 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 3,9 (dd, J = 11,6 y 3,6 Hz, 2H), 4,1 (s, 2H), 4,6 (s, 2H), 5,2 (s, 2H), 6,6 (t, NH), 6,7 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,1-7,2 (m, 5H), 7,3 (m, 3H), 7,5 (s, 1H), 7,6 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

**Ejemplo 11**

25 2-(4-(2-Fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.  
RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ 1,02-1,13 (m, 2H), 1,43-1,46 (m, 2H), 1,58-1,65 (m, 1H), 2,97 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,15-3,20 (m, 2H), 3,75 (dd, J = 11,4 y 2,6 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 6,89 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,12-7,16 (m, 3H), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,55-7,61 (m, 4H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,80 (t, NH).

**Ejemplo 12**

35 2-(4-(2-Fenil-1-(((3-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida  
RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ 1,11-1,06 (m, 2H), 1,46-1,43 (m, 2H), 1,64-1,59 (m, 1H), 2,99 (t, J = 12,8 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 21,6 Hz, 2H), 3,78 (d, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,15 (t, J = 3,8 Hz, 3H), 7,22 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 8,8 Hz, 3H), 7,67 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 8,10 (t, J = 11,6 Hz, 1H).

**Ejemplo 13**

40 2-(4-(2-(Piridin-4-il)-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.  
RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ 1,05-1,10 (m, 2H), 1,45 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,65-1,71 (m, 1H), 2,98 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,14-3,20 (m, 2H), 3,75-3,78 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,07 (s, -NH), 8,40 (d, J = 4,4 Hz, 2H).

**Ejemplo 14**

50 2-(4-(2-Morfolino-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.  
RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ 1,05-1,16 (m, 2H), 1,48 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,62-1,68 (m, 1H), 2,36 (s a, 4H), 3,01 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 3,46 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,78-3,81 (dd, J = 11,6 y 2,4 Hz, 2H), 4,51 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,11 (t, NH).

**Ejemplo 15**

55 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-(4-(2-tiomorfolino-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)fenoxi)acetamida.  
RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ 1,09-1,18 (m, 2H), 1,46-1,49 (m, 2H), 1,60-1,65 (m, 1H), 2,47-2,49 (m, 4H), 2,61-2,63 (m, 4H), 2,99 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,17-3,23 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,78-3,81 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,92 (dd, J = 7,0 y 1,8 Hz, 2H), 7,59-7,65 (m, 4H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,09 (t, NH).

**Ejemplo 16**

65 2-(2-Metil-4-(2-(tiofen-3-il)-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.  
RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ 1,04-1,14 (m, 2H), 1,44 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,58-1,67 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,98 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,15-3,21 (m, 2H), 3,76-3,79 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 5,31 (s, 2H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,89 (m,

1H), 7,11 (s, 1H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,43 (dd,  $J = 8,6$  y  $1,8$  Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,70 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,90 (t, NH).

#### Ejemplo 17

5 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-(4-(((4-(trifluorometil) bencil)oxi)imino)metil)fenoxi)acetamida.  
 RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  1,05-1,16 (m, 2H), 1,46-1,49 (m, 2H), 1,62-1,98 (m, 1H), 2,99 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,17-3,24 (m, 2H), 3,78-3,81 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,97-6,99 (dd,  $J = 2,0$  y  $8,8$  Hz, 2H), 7,54 (dd,  $J = 2,0$  y  $8,8$  Hz, 2H), 7,60 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,73 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 8,12 (t, NH), 8,29 (s, 1H).

#### Ejemplo 18

15 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-(4-(1-(((4-(trifluorometil) bencil)oxi)imino)etil)fenoxi)acetamida.  
 RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  1,12-1,07 (m, 2H), 1,45-1,44 (m, 2H), 1,48 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,99 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,22-3,16 (m, 2H), 3,80-3,77 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,96-6,93 (dd,  $J = 2,0$  y  $6,8$  Hz, 2H), 7,60-7,56 (m, 4H), 7,71 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 8,10 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H).

#### Ejemplo 19

20 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-(((4-(trifluorometil) bencil)oxi)imino)metil)piridin-2-il)oxi)acetamida.  
 RMN  $^1\text{H}$ :  $\delta$  1,24-1,35 (m, 2H), 1,54-1,58 (m, 2H), 1,73-1,81 (m, 1H), 3,21 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,31-3,37 (m, 2H), 3,93-3,97 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,42 (s, NH), 6,83 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,49 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,61 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,95 (dd,  $J = 8,4$  y  $2,4$  Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,20 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H).

#### Ejemplo 20

30 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((4-(1-(((4-(trifluorometil) bencil)oxi)imino)etil)fenil)amino)acetamida.  
 RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  1,06-1,15 (m, 2H), 1,44 (d,  $J = 12,8$  Hz, 2H), 1,60 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,94 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,16-3,22 (m, 2H), 3,64 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,77-3,80 (m, 2H), 5,22 (s,  $^1\text{H}$ ), 6,23 (t,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 6,51 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,38 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,58 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,71 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,88 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H).

#### Ejemplo 21

35 2-((5-(1-(((4-Cianobencil)oxi)imino)etil)piridin-2-il)oxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.  
 RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  1,06-1,10 (m, 2H), 1,44-1,47 (m, 2H), 1,62-1,68 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,95 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,15-3,22 (m, 2H), 3,76-3,80 (dd,  $J = 2,8$  y  $11,6$  Hz, 2H), 4,71 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 6,91 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,57 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,83 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 7,95-8,01 (m, 2H), 8,32 (s, 1H).

#### Ejemplo 22

40 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((5-(1-(((4-(trifluorometil) bencil)oxi)imino)propil)piridin-2-il)oxi)acetamida.  
 RMN  $^1\text{H}$ :  $\delta$  1,14 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 1,24-1,34 (m, 2H), 1,55-1,58 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 1H), 2,76 (c,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 3,23 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,30-3,37 (m, 2H), 3,93-3,97 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,44 (s, NH), 6,81 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,61 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,94 (dd,  $J = 8,6$  y  $2,2$  Hz, 1H), 8,35 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H).

#### Ejemplo 23

50 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((5-(1-(((4-(trifluorometil) bencil)oxi)imino)propil)piridin-2-il)amino)acetamida.  
 RMN  $^1\text{H}$ :  $\delta$  1,03 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 1,07-1,11 (m, 2H), 1,47-1,51 (m, 2H), 1,57-1,63 (m, 1H), 2,68 (c,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,94 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,16-3,23 (m, 2H), 3,78 (dd,  $J = 11,2$  y  $2,4$  Hz, 2H), 3,86 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,55 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,12 (t,  $J = 6,0$  Hz, NH), 7,58 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,64 (dd,  $J = 9,0$  y  $2,6$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,83 (t,  $J = 6,0$  Hz, NH), 8,18 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H).

#### Ejemplo 24

60 2-((5-(1-((Benciloxi)imino)propil)piridin-2-il)oxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.  
 RMN  $^1\text{H}$ :  $\delta$  1,11 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 1,24-1,35 (m, 2H), 1,54-1,58 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 1H), 2,72 (c,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 3,21 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,31-3,37 (m, 2H), 3,93-3,96 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,45 (s, NH), 6,80 (dd,  $J = 8,8$  y  $0,4$  Hz, 1H), 7,29-7,41 (m, 5H), 7,96 (dd,  $J = 8,8$  y  $2,4$  Hz, 1H), 8,35 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H).

#### Ejemplo 25

65 2-((5-(1-(((4-Metilbencil)oxi)imino)propil)piridin-2-il)oxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.  
 RMN  $^1\text{H}$ :  $\delta$  1,10 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,25-1,36 (m, 2H), 1,56-1,59 (m, 2H), 1,73-1,84 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,72 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 3,22 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,32-3,38 (m, 2H), 3,94-3,98 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 6,47 (s, NH),

6,82 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,17 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,29 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,98-8,00 (m, 1H), 8,35 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H).

#### Ejemplo 26

5 2-((5-(1-(((4-Metoxibencil)oxi)imino)propil)piridin-2-il)oxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.  
RMN  $^1\text{H}$ :  $\delta$  1,10 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 1,24-1,35 (m, 2H), 1,54-1,56 (m, 2H), 1,73-1,80 (m, 1H), 2,69 (c,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 3,21 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,31-3,37 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,93-3,96 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,45 (s a, NH), 6,81 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,88-6,91 (m, 2H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,96 (dd,  $J = 8,8$  y 2,4 Hz, 1H), 8,34 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H).

10

#### Ejemplo 27

15 2-((5-(1-(((4-Fluorobencil)oxi)imino)propil)piridin-2-il)oxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.  
RMN  $^1\text{H}$ :  $\delta$  1,11 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 1,24-1,35 (m, 2H), 1,54-1,58 (m, 2H), 1,73-1,81 (m, 1H), 2,71 (c,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 3,21 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,31-3,37 (m, 2H), 3,93-3,96 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,45 (s a, NH), 6,81 (dd,  $J = 8,8$  y 0,4 Hz, 1H), 7,01-7,07 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 2H), 7,95 (dd,  $J = 8,8$  y 2,4 Hz, 1H), 8,34 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H).

#### Ejemplo 28

20 2-((5-(1-(((4-Cianobencil)oxi)imino)propil)piridin-2-il)oxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.  
RMN  $^1\text{H}$ :  $\delta$  1,16 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H), 1,25-1,35 (m, 2H), 1,55-1,59 (m, 2H), 1,72-1,81 (m, 1H), 2,75 (c,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 3,21 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,31-3,38 (m, 2H), 3,93-3,97 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,44 (s a, NH), 6,82 (dd,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,65 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,93 (dd,  $J = 8,4$  y 2,4 Hz, 1H), 8,35 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H).

25

#### Ejemplo 29

30 2-(2-Metil-4-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)butil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.  
RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  0,87 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H), 1,07-1,15 (m, 2H), 1,41-1,48 (m, 4H), 1,60-1,67 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,72 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 3,00 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,16-3,22 (t,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 3,77-3,80 (dd,  $J = 11,2$  y 11,2 Hz, 2H), 4,51 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,80 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,36-7,38 (dd,  $J = 8,8$  y 8,4 Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,72 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,93 (t,  $J = 5,8$  Hz, 1H).

#### Ejemplo 30

35

2-(4-(2-Metoxi-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.  
RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  1,07-1,04 (m, 2H), 1,15-1,13 (m, 2H), 1,66-1,62 (m, 1H), 3,00 (t, 2H), 3,16-3,17 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,80-3,77 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 6,95-6,93 (dd,  $J = 2$  y 7,2 Hz, 2H), 7,55-7,52 (m, 2H), 7,59 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,72 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 8,09 (t,  $J = 5,9$  Hz, 1H).

40

#### Ejemplo 31

45 2-(4-(2-Hidroxi-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.  
RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  1,05-1,15 (m, 2H), 1,46 (d,  $J = 12,8$  Hz, 2H), 1,62-1,68 (m, 1H), 2,99 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,17 (t,  $J = 10,8$  Hz, 2H), 3,77-3,81 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,60 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 5,15 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 6,93 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,55 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,59 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7,71 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 8,09 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H).

#### Ejemplo 32

50 2-(2-Metil-4-(1-(((4-metilbencil)oxi)imino)-2-feniletil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.  
RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  1,03-1,16 (m, 2H), 1,43 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,97 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,1-3,20 (m, 2H), 3,75-3,79 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 6,74 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,10-7,16 (m, 5H), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,24 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,40 (dd,  $J = 8,6$  y 2,2 Hz, 1H), 7,50 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,91 (t,  $J = 6,0$  Hz, NH).

55

#### Ejemplo 33

60 2-(4-(1-(((4-Metilbencil)oxi)imino)-2-feniletil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.  
RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  1,06-1,16 (m, 2H), 1,43 (d,  $J = 12,8$  Hz, 2H), 1,59-1,66 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,96 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,14 (m, 2H), 3,75-3,78 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,89 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,11-7,16 (m, 5H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,24 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,59 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 8,07 (t,  $J = 5,8$  Hz, NH).

#### Ejemplo 34

65 2-(4-(1-(((4-Fluorobencil)oxi)imino)-2-feniletil)-2-metilfenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.  
RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  1,21-1,36 (m, 2H), 1,54-1,57 (m, 2H), 1,72-1,79 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 3,23 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H),

3,31-3,37 (m, 2H), 3,93 (dd,  $J = 11,2$  y  $3,6$  Hz, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,68 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 6,98 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,13-7,32 (m, 7H), 7,39 (dd,  $J = 8,8$  y  $2,0$  Hz, 1H), 7,52 (s, 1H).

#### Ejemplo 35

5 2-(4-(1-(((4-Fluorobencil)oxi)imino)-2-feniletil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.  
 RMN  $^1\text{H}$ :  $\delta$  1,24-1,35 (m, 2H), 1,54-1,57 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 1H), 3,23 (t,  $J = 6,2$  Hz, 2H), 3,29-3,36 (m, 2H), 3,92-3,96 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,85 (d,  $J = 12$  Hz, 2H), 6,98-7,03 (m, 2H), 7,13-7,24 (m, 5H), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,58-7,61 (m, 2H).

#### Ejemplo 36

15 2-(4-(1-(((4-Clorobencil)oxi)imino)-2-feniletil)-2-metilfenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.  
 RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  1,03-1,14 (m, 2H), 1,43 (d,  $J = 12,8$  Hz, 2H), 1,59-1,65 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,97 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,15-3,20 (m, 2H), 3,75-3,79 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 6,75 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,12-7,15 (m, 3H), 7,19-7,22 (m, 2H), 7,35-7,43 (m, 5H), 7,58 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 7,90 (t,  $J = 5,8$  Hz, NH).

#### Ejemplo 37

20 2-(4-(1-(((4-Clorobencil)oxi)imino)-2-feniletil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.  
 RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  1,05-1,13 (m, 2H), 1,43 (d,  $J = 11,6$  Hz, 2H), 1,61-1,63 (m, 1H), 2,96 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,14 (t,  $J = 10,8$  Hz, 2H), 3,75-3,78 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 6,89 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,12-7,15 (m, 3H), 7,19-7,23 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 4H), 7,58 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 8,06 (t,  $J = 5,8$  Hz, NH).

#### Ejemplo 38

25 2-(2-Metil-4-(2-fenil-1-(((4-(trifluorometoxi)bencil)oxi)imino)etil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.  
 RMN  $^1\text{H}$ :  $\delta$  1,25-1,37 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,71-1,80 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 3,25 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,31-3,37 (m, 2H), 3,93-3,97 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,70 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,14-7,24 (m, 7H), 7,33 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,51 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H).

#### Ejemplo 39

35 2-(4-(2-Fenil-1-(((4-(trifluorometoxi)bencil)oxi)imino)etil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.  
 RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  1,02-1,13 (m, 2H), 1,43 (d,  $J = 12,8$  Hz, 2H), 1,58-1,65 (m, 1H), 2,96 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,14-3,20 (m, 2H), 3,75-3,78 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,89 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,13-7,14 (m, 3H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,33 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,47 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,59 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 8,06 (t,  $J = 5,8$  Hz, NH).

#### Ejemplo 40

40 2-(4-(1-(((4-Metoxibencil)oxi)imino)-2-feniletil)-2-metilfenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.  
 RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  1,03-1,14 (m, 2H), 1,43-1,47 (m, 2H), 1,59-1,64 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,97 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,14-3,20 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,75-3,79 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,74 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H), 7,10-7,13 (m, 3H), 7,17-7,21 (m, 2H), 7,29-7,32 (m, 2H), 7,40 (dd,  $J = 8,6$  y  $2,2$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 7,91 (t,  $J = 6,0$  Hz, NH).

#### Ejemplo 41

50 2-(4-(1-(((4-Metoxibencil)oxi)imino)-2-feniletil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.  
 RMN  $^1\text{H}$ : DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  1,03-1,13 (m, 2H), 1,43-1,46 (m, 2H), 1,59-1,65 (m, 1H), 2,96 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,14-3,20 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,75-3,78 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 6,89 (dd,  $J = 8,8$  y  $2,0$  Hz, 4H), 7,10-7,13 (m, 3H), 7,18-7,21 (m, 2H), 7,29 (dd,  $J = 11,2$  y  $2,8$  Hz, 2H), 7,58 (d,  $J = 10,0$  Hz, 2H), 8,06 (t,  $J = 6,0$  Hz, NH).

#### Ejemplo 42

55 2-(4-(1-(((4-(Metilsulfonil)bencil)oxi)imino)propil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.  
 RMN  $^1\text{H}$ :  $\delta$  1,04-1,16 (m, 5H), 1,45-1,49 (m, 2H), 1,61-1,70 (m, 1H), 2,72 (c,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 2,99 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 3,17-3,23 (m, 5H), 3,77-3,81 (dd,  $J = 11,4$  y  $2,6$  Hz, 2H), 4,51 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 6,95-6,98 (m, 2H), 7,55-7,59 (m, 2H), 7,62 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,91 (dd,  $J = 6,8$  y  $1,6$  Hz, 2H), 8,08 (t,  $J = 5,8$  Hz, NH).

#### Ejemplo 43

65 2-(4-(2-Fenil-1-((piridin-2-ilmetoxi)imino)etil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.  
 RMN  $^1\text{H}$ :  $\delta$  1,27-1,35 (m, 2H), 1,53-1,57 (m, 2H), 1,72-1,79 (m, 1H), 3,21 (t,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,29-3,36 (m, 2H), 3,92 (dd,  $J = 11,0$  y  $3,4$  Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 5,39 (s, 2H), 6,58 (s a, NH), 6,82-6,86 (m, 2H), 7,16-7,28 (m, 7H), 7,60-7,64 (m, 3H), 8,56-8,58 (m, 1H).

**Ejemplo 44**

2-(4-(1-((2-(1H-indol-1-il)etoxi)imino)propil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.

5 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ 0,83 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 1,08-1,12 (m, 2H), 1,45-1,49 (m, 2H), 1,60-1,68 (m, 1H), 2,49-2,53 (m, 2H), 3,00 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,20 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,78-3,81 (dd, *J* = 11,4 y 2,6 Hz, 2H), 4,36-4,38 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H), 4,48-4,51 (m, 4H), 6,41 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,97-7,01 (m, 1H), 7,08 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,51-7,56 (m, 3H), 8,10 (t, NH).

**Ejemplo 45**

10 2-(4-(1-(((5-etilpirimidin-2-il)oxi)imino)propil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.

15 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ 1,07-1,20 (m, 8H), 1,47-1,50 (dd, *J* = 12,8 y 12,8 Hz, 2H), 1,65-1,66 (m, 1H), 2,56-2,61 (c, 2H), 2,86-2,92 (c, 2H), 3,02 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,18-3,28 (m, 2H), 3,78-3,81 (dd, *J* = 11,2 y 11,2 Hz, 2H), 4,55 (s, 2H), 7,03-7,06 (m, 2H), 7,73-7,76 (m, 2H), 8,13 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 8,54 (s, 2H).

**Ejemplo 46**

2-(4-(1-(((5-Metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi)imino)propil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.

20 RMN <sup>1</sup>H: δ 1,07 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,25-1,37 (m, 2H), 1,56-1,64 (m, 2H), 1,75-1,81 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,71 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,23 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,32 (t, *J* = 11,8 Hz, 2H), 3,94 (dd, *J* = 11,0 y 3,8 Hz, 2H), 4,51 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,62 (s a, NH), 6,88-6,92 (m, 2H), 7,40-7,45 (m, 3H), 7,59-7,63 (m, 2H), 7,99-8,02 (m, 2H).

**Ejemplo 47**

25 2-(4-(1-(((3-(terc-Butil)-1-(*p*-tolil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)imino)propil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.

30 RMN <sup>1</sup>H: δ 1,06 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,27-1,34 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,58-1,60 (m, 2H), 1,78-1,80 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,69 (c, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,24 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,32 (t, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,94 (dd, *J* = 11,0 y 3,4 Hz, 2H), 4,52 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,62 (s, NH), 6,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H).

**Ejemplo 48**

35 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxi)acetamida.

40 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ 1,08 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 1,44 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,48 (m, 1H), 1,75 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,66 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,98 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,01 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,16-3,21 (m, 2H), 3,80 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,74 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,77-6,80 (dd, *J* = 2,8 y 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7,69-7,73 (dd, *J* = 4 y 8 Hz, 3H), 8,09 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H).

**Ejemplo 49**

2-(((5-(((4-Clorobencil)oxi)imino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.

45 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ 1,09-1,15 (m, 2H), 1,45 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,61-1,69 (m, 1H), 1,69-7,75 (m, 2H), 2,63-2,68 (m, 4H), 2,99 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,15-3,22 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,73 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,78-6,81 (dd, *J* = 2,8 y 8,8 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8 Hz, 4H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,08 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H).

**Ejemplo 50**

50 2-(((5-(((4-Cianobencil)oxi)imino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.

55 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ 1,07-1,30 (m, 2H), 1,44-1,48 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,72-1,75 (m, 2H), 2,66 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,69-2,72 (m, 2H), 2,99 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,16-3,22 (m, 2H), 3,76-3,80 (c, *J* = 2,6 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,74 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,77-6,8 (dd, *J* = 2,4 y 8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 8,08 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H).

**Ejemplo 51**

2-(((5-(((4-Metoxibencil)oxi)imino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.

60 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-*d*<sub>6</sub>, δ 1,09-1,16 (m, 2H), 1,46-1,49 (dd, *J* = 1,6 y 12,8 Hz, 2H), 1,64-1,74 (m, 3H), 2,61-2,66 (m, 4H), 2,99 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,18-3,24 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,78-3,82 (dd, *J* = 2,4 y 11,2 Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 6,75 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,80-6,83 (dd, *J* = 2,8 y 8,8 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,08 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H).

**Ejemplo 52**

3-(((6-(2-Oxo-2-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)etoxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-iliden)amino)oxi)metil)benzoato de metilo.

5 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub>, δ 1,08-1,15 (m, 2H), 1,45-1,49 (dd, J = 1,6 y 12,8 Hz, 2H), 1,64-1,66 (m, 1H), 1,72 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,65-2,71 (m, 4H), 2,99 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,17-3,20 (m, 2H), 3,78-3,81 (dd, J = 2,4 y 11,2 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,48 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,75 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,79-6,82 (dd, J = 2,8 y 8,8 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,88-7,91 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,06 (t, J = 6,0 Hz, 1H).

**Ejemplo 53**

Ácido 2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)encil)oxi)imino)etil)quinolin-8-il)oxi)acético.

15 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub>, δ 2,36 (s, 3H), 4,78 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41-7,44 (m, 1H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,64-7,66 (m, 2H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,86 (d, J = 2,8 Hz, 1H).

**Ejemplo 54**

N-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)encil)oxi)imino)etil)quinolin-8-il)oxi)acetamida.

20 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub>, δ 1,09-1,16 (m, 2H), 1,44 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,61-1,64 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 3,04 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,16-3,23 (m, 2H), 3,77 (dd, J = 2,8 y 11,6 Hz, 2H), 4,77 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 4,4 y 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,77 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,34 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,39 (dd, J = 1,6 y 8,8 Hz, 1H), 8,89 (dd, J = 1,6 y 4,0 Hz, 1H).

**Ejemplo 55**

2-Metil-N-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-(4-(1-(((4-(trifluorometil)encil)oxi)imino)propil)fenoxi)propanamida.

25 RMN <sup>1</sup>H: δ 1,14 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,23-1,34 (m, 2H), 1,50-1,51 (m, 2H), 1,57 (s, 6H), 1,72-1,77 (m, 1H), 2,74 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,29-3,36 (m, 2H), 3,91-3,95 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,68 (t, J = 5,8 Hz, NH), 6,86-6,90 (m, 2H), 7,49-7,55 (m, 4H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

**Ejemplo 56**

2-Metil-N-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-(4-(1-(((4-(trifluorometil)encil)oxi)imino)etil)fenoxi)propanamida.

35 RMN <sup>1</sup>H: δ 1,23-1,34 (m, 2H), 1,51-1,56 (comp, 8H), 1,71-1,77 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 3,17 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,29-3,36 (m, 2H), 3,92-3,95 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 6,71 (t, J = 5,6 Hz, NH), 6,86-6,90 (m, 2H), 7,49-7,55 (m, 4H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

**Ejemplo 57**

2-(4-(1-(((Tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)imino)etil)fenoxi)-N-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.

40 RMN <sup>1</sup>H: DMSO, δ 1,09-1,16 (m, 2H), 1,23-1,31 (m, 2H), 1,50 (dd, J = 12,8 y 1,6 Hz, 2H), 1,61 (dd, J = 12,8 y 2 Hz, 2H), 1,62-1,66 (m, 1H), 1,67-1,96 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 3,01 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,18-3,24 (m, 2H), 3,26-3,29 (m, 2H), 3,78-3,86 (m, 4H), 3,97 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,97 (dd, J = 7,2 y 2,4 Hz, 2H), 7,60 (dd, J = 6,8 y 2,0 Hz, 2H), 8,12 (t, J = 5,8 Hz, 1H).

**Ejemplo 58**

2-(4-(1-(((Ciclohexilmetoxi)imino)etil)fenoxi)-N-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.

50 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub>, δ 0,95-0,98 (m, 2H), 1,09-1,21 (m, 5H), 1,48 (dd, J = 12,8 y 1,6 Hz, 2H), 1,64-1,74 (m, 7H), 2,14 (s, 3H), 3,01 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,18-3,24 (m, 2H), 3,82 (dd, J = 11,2 y 2,4 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,94-6,98 (m, 2H), 7,57-7,60 (m, 2H), 8,12 (t, J = 6 Hz, 1H).

**Ejemplo 59**

2-(4-(1-(((Naftalen-2-ilmetoxi)imino)etil)fenoxi)-N-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida.

55 RMN <sup>1</sup>H: DMSO-d<sub>6</sub>, δ 1,05-1,16 (m, 2H), 1,46 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,63-1,68 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 3,01 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,16-3,23 (m, 2H), 3,78-3,82 (dd, J = 11,2 y 2,4 Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 6,97 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,49-7,52 (m, 2H), 7,54-7,56 (dd, J = 8,8 y 1,6 Hz, 1H), 7,59-7,61 (dd, J = 6,8 y 1,6 Hz, 2H), 7,89-7,93 (m, 4H), 8,11 (t, J = 5,8 Hz, 1H).

60 Los siguientes compuestos se pueden preparar mediante procedimientos similares a los que se han descrito anteriormente con las variaciones apropiadas de reacciones, condiciones de reacción y cantidades de reactivos que están dentro del alcance de los expertos en la materia.

65

**Ejemplo 60**

Ácido 2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)piridin-2-il)amino)acético

5 **Ejemplo 61**

Ácido 2-((5-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)metil)piridin-2-il)oxi)acético

**Ejemplo 62**

10

Ácido 2-((5-(1-(((4-cianobencil)oxi)imino)etil)piridin-2-il)oxi)acético

**Ejemplo 63**

15

Ácido 2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)piridin-2-il)oxi)acético

**Ejemplo 64**

20

Ácido 2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)piridin-2-il)amino)acético

**Ejemplo 65**

Ácido 2-((5-(1-((benciloxi)imino)propil)piridin-2-il)oxi)acético

25 **Ejemplo 66**

Ácido 2-((5-(1-(((4-metilbencil)oxi)imino)propil)piridin-2-il)oxi)acético

**Ejemplo 67**

30

Ácido 2-((5-(1-(((4-metoxibencil)oxi)imino)propil)piridin-2-il)oxi)acético

**Ejemplo 68**

35

Ácido 2-((5-(1-(((4-fluorobencil)oxi)imino)propil)piridin-2-il)oxi)acético

**Ejemplo 69**

40

Ácido 2-((5-(1-(((4-cianobencil)oxi)imino)propil)piridin-2-il)oxi)acético

**Ejemplo 70**

Ácido 2-((5-(2-fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)piridin-2-il)oxi)acético

45 **Ejemplo 71**

2-((5-(2-Fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)piridin-2-il)oxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida

**Ejemplo 72**

50

Ácido 2-((5-(2-fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)piridin-2-il)amino)acético

**Ejemplo 73**

55

2-((5-(2-Fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)piridin-2-il)amino)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida

**Ejemplo 74**

60

N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((3-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)metil)-1H-indol-5-il)oxi)acetamida

**Ejemplo 75**

Ácido 2-((3-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)metil)-1H-indol-5-il)oxi)acético

65

**Ejemplo 76**

N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((3-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)-1H-indol-5-il)oxi)acetamida

5 **Ejemplo 77**

Ácido 2-((3-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)-1H-indol-5-il)oxi)acético

**Ejemplo 78**

10

N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((3-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)-1H-indol-5-il)oxi)acetamida

**Ejemplo 79**

15

Ácido 2-((3-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)-1H-indol-5-il)oxi)acético

**Ejemplo 80**

20

2-((3-(2-Fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)-1H-indol-5-il)oxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida

**Ejemplo 81**

Ácido 2-((3-(2-fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)-1H-indol-5-il)oxi)acético

25

**Ejemplo 82**

N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)pirimidin-2-il)propanamida

**Ejemplo 83**

30

Ácido 3-(5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)pirimidin-2-il)propanoico

**Ejemplo 84**

35

N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)pirimidin-2-il)propanamida

**Ejemplo 85**

40

Ácido 3-(5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)pirimidin-2-il)propanoico

**Ejemplo 86**

3-(5-(2-Fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)pirimidin-2-il)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)propanamida

45

**Ejemplo 87**

Ácido 3-(5-(2-fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)pirimidin-2-il)propanoico

**Ejemplo 88**

50

N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)quinolin-8-il)oxi)acetamida

**Ejemplo 89**

55

Ácido 2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)quinolin-8-il)oxi)acético

**Ejemplo 90**

60

2-((5-(2-Fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)quinolin-8-il)oxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida

**Ejemplo 91**

Ácido 2-((5-(2-fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)quinolin-8-il)oxi)acético

65

Los compuestos de la presente invención redujeron el LDL, los triglicéridos y colesterol total. Esto se demostró mediante experimentos animales *in vitro* así como *in vivo*. A) Demostración de la eficacia *in vitro* de los compuestos

## ES 2 535 244 T3

El ensayo de unión *in vitro* que se describe a continuación en el presente documento es un ensayo de unión de fase sólida cuantitativo para determinar la eficacia de los compuestos. Se revistieron previamente placas con un dominio LDLR-AB recombinante, que se une al gen proproteína convertasa del subtipo nueve. Se añadió el compuesto de ensayo a diferentes concentraciones al gen subtipo y se añadieron al LDLR inmovilizado en los pocillos. La cantidad de gen unido se mide por unión con un anticuerpo monoclonal anti-His marcado biotinilado, seguido de unión con peroxidasa de rábano conjugada con un sustrato de estreptavidina. El color se cuantificó mediante un lector de ELISA a 450 nm que refleja la cantidad relativa de "gen" que se une al LDLR en presencia y ausencia del inhibidor. Se calcularon los valores de CE<sub>50</sub> mediante análisis de regresión no lineal usando el software Prism de GraphPad. Cada punto de concentración representa valores por duplicado.

5

10

Ejemplo N°	Concentración (µM)	% de inhibición
1	1	29
	10	35
	100	57
3	1	28
	10	41
	100	54
4	1	34
	10	39
	100	51
5	1	34
	10	40
	100	50
10	1	3
	5	18
	10	35
	100	51
11	1	20
	5	23
	10	49
	100	61
12	1	19
	10	55
	100	79
13	1	22
	10	32
	100	48
14	1	15
	10	31
	100	41
15	1	25
	10	37
	100	39
16	1	10
	5	21
	10	35
	100	61
17	1	13
	10	19
	100	44
18	1	16
	10	38
	100	63
19	10	40
	100	46
20	1	20

ES 2 535 244 T3

Ejemplo N°	Concentración (µM)	% de inhibición
	10	34
	100	57
21	100	15
22	1	29
	10	46
	100	46
23	1	30
	10	42
	100	47
24	1	24
	10	28
	100	52
25	1	28
	10	34
	100	50
26	1	45
	10	45
	100	52
27	1	10
	10	15
	100	29
28	100	23
30	100	36
31	1	15
	10	20
	100	29
32	1	14
	10	35
	100	48
33	1	10
	10	10
	100	28
34	1	7
	10	13
	100	32
35	1	22
	10	13
	100	25
36	1	6
	10	9
	100	36
37	1	20
	10	26
	100	28
38	10	19
	100	38
39	10	33
	100	42
40	10	20
	100	47
41	1	10

Ejemplo N°	Concentración (µM)	% de inhibición
	100	19
42	10	9
	100	51
43	10	15
	100	27
48	1	17
	10	42
	100	64
49	10	7
	100	11

## B) Actividad de reducción de LDL-C en ratones C57 con dieta alta en grasas

5 La reducción de LDL-C *in vivo* para el compuesto de ensayo se sometió a ensayo en ratones C57 que se mantuvieron con una dieta alta en grasas durante 4 semanas y se extrajo sangre mediante el método de punción de seno retro-orbital con ligera anestesia de éter en el día 0 (pretratamiento). Los animales se agrupan basándose en los niveles de LDL-C, después de administrarse un tratamiento de 4-6 semanas con vehículo o compuesto de ensayo por vía oral a una dosis de 30 mpk dosificada una vez al día. Tras completar el tratamiento en el día 28 de tratamiento, se extrajo sangre para medir los niveles de LDL-C. Se calculó el porcentaje de cambio de LDL-C en el grupo de compuesto de ensayo frente al grupo de vehículo.

Ejemplo N°	Dosis	% de cambio frente al control del vehículo	
		LDL-C	TC
1	30 mg	-48,8 ± 4,2	-11,8 ± 2,7
3	30 mg	-74,6 ± 2,0	-33,6 ± 2,0
18	30 mg	-75,2 ± 3,5	-41,6 ± 1,9
22	30 mg	-64,6 ± 4,1	-21,5 ± 2,8
31	30 mg	-30,6 ± 3,6	-3,5 ± 3,4

15 En ciertos casos, puede ser apropiado administrar al menos uno de los compuestos que se describen en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, éster, o profármaco del mismo junto con otro agente terapéutico. Se pueden atribuir varias razones para el uso de una terapia de combinación dependiendo de las necesidades del paciente. A modo de ejemplo, si uno de los efectos secundarios que experimenta un paciente tras recibir uno de los compuestos del presente documento es hipertensión, entonces puede ser apropiado administrar un agente antihipertensivo junto con el agente terapéutico inicial. O, únicamente a modo de ejemplo, el beneficio experimentado por un paciente puede aumentar por administración de uno de los compuestos que se describen en el presente documento con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene un efecto terapéutico. Los expertos en la materia conocen bien diversos casos tales y se puede prever el uso de la terapia de combinación para la totalidad de tales situaciones. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se va a tratar, el beneficio global experimentado por el paciente puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

25 Algunos ejemplos específicos no limitantes de posibles terapias de combinación incluyen el uso de ciertos compuestos que se divulgan en el presente documento con los agentes que se encuentran en las siguientes clasificaciones farmacoterapéuticas que se indican posteriormente. No se pretende que estas listas sean cerradas, sino que en su lugar sirvan como ejemplos ilustrativos comunes de las áreas terapéuticas pertinentes en la actualidad. Además, los regímenes de combinación pueden incluir una diversidad de vías de administración y deberían incluir administración oral, intravenosa, intraocular, subcutánea, dérmica, y tópica inhalada.

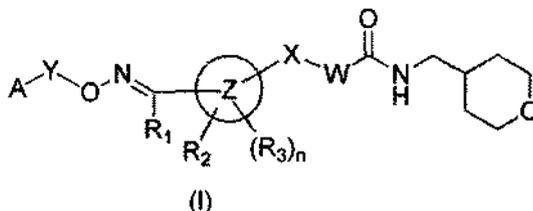
35 Para el tratamiento de trastornos metabólicos, los compuestos que se divulgan en el presente documento se pueden administrar con un agente seleccionado entre el grupo que comprende: insulina, derivados y miméticos de insulina, secretágonos de insulina, sensibilizadores de insulina, agentes de biguanida, inhibidores de la alfa-glucosidasa, ligandos receptores de sulfonilurea insulíntrópicos, meglitinidas, GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1), análogos de GLP-1, inhibidores de la DPPIV (dipeptidil peptidasa IV), inhibidores de GPR-119, inhibidores del cotransportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT2), moduladores de PPAR, agonistas de PPAR.δ, de tipo no glitazona, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fármacos reductores de colesterol, inhibidores de la renina,

agentes antitrombóticos y antiplaquetarios y agentes antiobesidad.

Para el tratamiento de trastornos metabólicos, los compuestos que se divulgan en el presente documento se pueden administrar con un agente seleccionado entre el grupo que comprende: insulina, metformina, Glipizida, gliburida, 5 Amarilo, gliclazida, meglitinidas, nateglinida, repaglinida, miméticos de amilina (por ejemplo, pramlintida), acarbosa, miglitol, voglibosa, Exendina-4, vildagliptina, Liraglutida, naliglutida, saxagliptina, pioglitazona, rosiglitazona, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina, lovastatina, pravastatina, fluvastatina, cerivastatina, rosuvastatina, pitavastatina y similares), fármacos reductores de colesterol (por ejemplo, fibratos que incluyen: fenofibrato, benza fibrato, clofibrato, gemfibrozilo y similares); inhibidores de la 10 absorción del colesterol tales como Ezetimiba, eflucimiba, etc.

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de fórmula (I)



5

sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, donde

'A' representa un grupo sencillo o condensado opcionalmente sustituido seleccionado entre grupos arilo, heterociclilo o cicloalquilo; 'Y' representa un enlace o grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueniilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineales o ramificados, sustituidos o sin sustituir o los grupos representados por '-U(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-' donde U representa O, S(O)<sub>0</sub>, NR<sub>4</sub>; 'm' representa números enteros de 2 a 4, 'o' representa números enteros de 0 a 2 y R<sub>4</sub> representa H, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) lineal o ramificado sustituido o sin sustituir; 'Z' representa un grupo sencillo o condensado opcionalmente sustituido seleccionado entre grupos arilo, heterociclilo o cicloalquilo; 'X' representa un enlace, o se selecciona entre O, S(O)<sub>0</sub> o NR<sub>4</sub>; donde R<sub>4</sub> es como se ha definido anteriormente; 'W' representa grupos alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueniilo (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) lineales o ramificados, sustituidos o sin sustituir; R<sub>1</sub> representa hidrógeno, grupos, opcionalmente sustituidos, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxilalquilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, arilo, heterociclilo, aralquilo, heterocicilalquilo; R<sub>2</sub> representa hidrógeno, o los grupos seleccionados entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), arilo, heterociclilo, aralquilo, heterocicilalquilo, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), hidroxialquilo, tioalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), amino, aminoalquilo, alquilamino, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, cuando sea posible, pueden formar juntos un anillo de 4 a 7 miembros saturado o parcialmente saturado que contiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que comprende N, O, y S(O)<sub>0</sub>; R<sub>3</sub> representa independientemente en cada aparición hidrógeno, halógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), tioalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), derivados de sulfenilo, derivados de sulfonilo; 'n' representa números enteros de 0-3.

25

2. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 donde 'A' se selecciona entre grupos arilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos.

3. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 y 2 donde, cuando 'A' representa un grupo arilo, los grupos arilo se seleccionan entre grupos aromáticos monocíclicos o bicíclicos sustituidos o sin sustituir.

30

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 donde el grupo arilo es un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde, cuando 'A' representa un grupo heterociclilo, el grupo heterociclilo se selecciona entre grupos aromáticos o no aromáticos mono, bi o tricíclicos sencillos o condensados que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N o S.

35

6. El compuesto como se reivindica en 5 donde el grupo heterociclilo se selecciona entre los grupos piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolinilo, indolilo, azaindolilo, azaindolinilo, pirazolopirimidinilo, azaquinazolinilo, piridofuranilo, piridotienilo, tienopirimidilo, quinolinilo, pirimidinilo, pirazolilo, quinazolinilo, piridazinilo, triazinilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, ftalazinilo, naftilidinilo, purinilo, carbazolilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, tiazepinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano, dihidrotiazol, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzodihidrofuranilo, benzodihidrotienilo, pirazolopirimidonilo, azaquinazolinilo, tienopirimidonilo, quinazolonilo, pirimidonilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzotiazinilo, benzotiazinonilo, tienopiperidinilo.

45

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 donde Z representa grupos arilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos.

50

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 donde el grupo arilo se selecciona entre grupos aromáticos monocíclicos o bicíclicos sustituidos o sin sustituir.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 donde el grupo arilo es un grupo fenilo opcionalmente sustituido.

55

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 donde el grupo heterociclilo se selecciona entre grupos aromáticos mono o bicíclicos sencillos o condensados que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre

O, N o S.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 donde el grupo heterocíclico aromático se selecciona entre los grupos piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indolinilo, indolilo, azaindolilo, azaindolinilo, pirazolopirimidinilo, azaquinazolinilo, piridofuranilo, piridotienilo, tienopirimidilo, quinolinilo, pirimidinilo, pirazolilo, quinazolinilo, piridazinilo, triazinilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, ftalazinilo, naftilidinilo, purinilo, carbazolilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo.
12. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionados entre
- N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-(4-(1-(((4-(trifluorometil)encil)oxi)imino)propil)fenoxi)acetamida;  
 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)encil)oxi)imino)etil)piridin-2-il)oxi)acetamida;  
 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)encil)oxi)imino)etil)piridin-2-il)amino)acetamida;  
 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-(4-(1-(((4-(trifluorometil)encil)oxi)imino)propil)fenil)amino)acetamida;  
 2,2'-((5-(1-(((4-(trifluorometil)encil)oxi)imino)etil)oxazol-2-il)azanodiiil)bis(N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida);  
 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((1-(4-(trifluorometil)encil)-3-(((4-(trifluorometil)encil)oxi)imino)metil)-1H-indol-5-il)oxi)acetamida;  
 2-(2-metil-4-(2-fenil-1-(((4-(trifluorometil)encil)oxi)imino)etil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-(4-(2-fenil-1-(((4-(trifluorometil)encil)oxi)imino)etil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-(4-(2-fenil-1-(((3-(trifluorometil)encil)oxi)imino)etil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-(4-(2-(piridin-4-il)-1-(((4-(trifluorometil)encil)oxi)imino)etil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-(4-(2-morfolino-1-(((4-(trifluorometil)encil)oxi)imino)etil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-(4-(2-tiomorfolino-1-(((4-(trifluorometil)encil)oxi)imino)etil)fenoxi)acetamida;  
 2-(2-metil-4-(2-(tiofen-3-il)-1-(((4-(trifluorometil)encil)oxi)imino)etil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-(4-(((4-(trifluorometil)encil)oxi)imino)metil)fenoxi)acetamida;  
 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-(4-(1-(((4-(trifluorometil)encil)oxi)imino)etil)fenoxi)acetamida;  
 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((5-(((4-(trifluorometil)encil)oxi)imino)metil)piridin-2-il)oxi)acetamida;  
 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((4-(1-(((4-(trifluorometil)encil)oxi)imino)etil)fenil)amino)acetamida;  
 2-((5-(1-(((4-(cianobencil)oxi)imino)etil)piridin-2-il)oxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida);  
 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)encil)oxi)imino)propil)piridin-2-il)oxi)acetamida;  
 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)encil)oxi)imino)propil)piridin-2-il)amino)acetamida;  
 2-((5-(1-(((benciloxi)imino)propil)piridin-2-il)oxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida);  
 2-((5-(1-(((4-metilbencil)oxi)imino)propil)piridin-2-il)oxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-((5-(1-(((4-metoxibencil)oxi)imino)propil)piridin-2-il)oxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-((5-(1-(((4-fluorobencil)oxi)imino)propil)piridin-2-il)oxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-((5-(1-(((4-cianobencil)oxi)imino)propil)piridin-2-il)oxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-(2-metil-4-(1-(((4-(trifluorometil)encil)oxi)imino)butil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-(4-(2-metoxi-1-(((4-(trifluorometil)encil)oxi)imino)etil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-(4-(2-hidroxi-1-(((4-(trifluorometil)encil)oxi)imino)etil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-(2-metil-4-(1-(((4-metilbencil)oxi)imino)-2-feniletil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-(4-(1-(((4-metilbencil)oxi)imino)-2-feniletil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-(4-(1-(((4-fluorobencil)oxi)imino)-2-feniletil)-2-metilfenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-(4-(1-(((4-fluorobencil)oxi)imino)-2-feniletil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-(4-(1-(((4-clorobencil)oxi)imino)-2-feniletil)-2-metilfenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-(4-(1-(((4-clorobencil)oxi)imino)-2-feniletil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-(2-metil-4-(2-fenil-1-(((4-(trifluorometoxi)encil)oxi)imino)etil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-(4-(2-fenil-1-(((4-(trifluorometoxi)encil)oxi)imino)etil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-(4-(1-(((4-metoxibencil)oxi)imino)-2-feniletil)-2-metilfenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-(4-(1-(((4-metoxibencil)oxi)imino)-2-feniletil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-(4-(1-(((4-(metilsulfonil)encil)oxi)imino)propil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-(4-(2-fenil-1-((piridin-2-il)metoxi)imino)etil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-(4-(1-((2-(1H-indol-1-il)etoxi)imino)propil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-(4-(1-(((5-etilpirimidin-2-il)oxi)imino)propil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-(4-(1-(((5-metil-2-feniloxazol-4-il)metoxi)imino)propil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-(4-(1-(((3-(terc-butil)-1-(p-tolil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)imino)propil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((5-(((4-(trifluorometil)encil)oxi)imino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxi)acetamida;  
 2-((5-(((4-clorobencil)oxi)imino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-((5-(((4-cianobencil)oxi)imino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-((5-(((4-metoxibencil)oxi)imino)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)oxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 3-(((6-(2-oxo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)etoxi)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-iliden)amino)oxi)metil)benzoato de metilo;

- 5 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)quinolin-8-il)oxi)acetamida;  
 2-metil-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-(4-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)fenoxi)propanamida;  
 2-metil-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-(4-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)fenoxi)propanamida;  
 2-(4-(1-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)imino)etil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-(4-(1-((ciclohexilmetoxi)imino)etil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-(4-(1-((naftalen-2-ilmetoxi)imino)etil)fenoxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-((5-(2-fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)piridin-2-il)oxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;  
 2-((5-(2-fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)piridin-2-il)amino)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;
- 10 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((3-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)metil)-1H-indol-5-il)oxi)acetamida;  
 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((3-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)-1H-indol-5-il)oxi)acetamida;  
 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((3-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)-1H-indol-5-il)oxi)acetamida;  
 2-((3-(2-fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)-1H-indol-5-il)oxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;
- 15 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)pirimidin-2-il)propanamida;  
 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3-(5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)pirimidin-2-il)propanamida;  
 3-(5-(2-fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)pirimidin-2-il)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)propanamida;  
 N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)quinolin-8-il)oxi)acetamida;  
 2-((5-(2-fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)quinolin-8-il)oxi)-N-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)acetamida;
- 20

13. Compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente para su uso en el tratamiento de hiperlipidemia y dislipidemia.

- 25 14. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación precedente junto con uno o más agentes farmacéuticamente activos seleccionados entre el grupo que comprende insulina, derivados y miméticos de insulina, secretágotos de insulina, sensibilizadores de insulina, agentes de biguanida, inhibidores de la alfa-glucosidasa, ligandos receptores de sulfonilurea insulino-trópicos, meglitinidas, GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1), análogos de GLP-1, inhibidores de la DPP-4 (dipeptidil peptidasa IV), activadores de GPR-119, inhibidores del cotransportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT2), moduladores de PPAR, agonistas de PPAR. delta. de tipo no glitazona, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, fármacos reductores de colesterol, inhibidores de la renina, agentes antitrombóticos y antiplaquetarios y agentes antiobesidad o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 30

- 35 15. Compuestos seleccionados entre

- ácido 2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)piridin-2-il)oxi)acético;  
 ácido 2,2'-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)oxazol-2-il)azanodiil)diacético;  
 ácido 2-((1-(4-(trifluorometil)bencil)-3-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)metil)-1H-indol-5-il)oxi)acético;  
 40 ácido 2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)quinolin-8-il)oxi)acético;  
 ácido 2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)piridin-2-il)amino)acético;  
 ácido 2-((5-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)metil)piridin-2-il)oxi)acético;  
 ácido 2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)piridin-2-il)oxi)acético;  
 ácido 2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)piridin-2-il)oxi)acético;  
 45 ácido 2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)piridin-2-il)amino)acético;  
 ácido 2-((5-(1-((benciloxi)imino)propil)piridin-2-il)oxi)acético;  
 ácido 2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)piridin-2-il)oxi)acético;  
 ácido 2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)piridin-2-il)oxi)acético;  
 50 ácido 2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)piridin-2-il)oxi)acético;  
 ácido 2-((5-(2-fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)piridin-2-il)oxi)acético;  
 ácido 2-((5-(2-fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)piridin-2-il)amino)acético;  
 ácido 2-((3-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)metil)-1H-indol-5-il)oxi)acético;  
 ácido 2-((3-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)-1H-indol-5-il)oxi)acético;  
 55 ácido 2-((3-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)-1H-indol-5-il)oxi)acético;  
 ácido 2-((3-(2-fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)-1H-indol-5-il)oxi)acético;  
 ácido 3-(5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)pirimidin-2-il)propanoico;  
 ácido 3-(5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)pirimidin-2-il)propanoico;  
 ácido 3-(5-(2-fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)pirimidin-2-il)propanoico;  
 60 ácido 2-((5-(1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)propil)quinolin-8-il)oxi)acético;  
 ácido 2-((5-(2-fenil-1-(((4-(trifluorometil)bencil)oxi)imino)etil)quinolin-8-il)oxi)acético;

16. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.