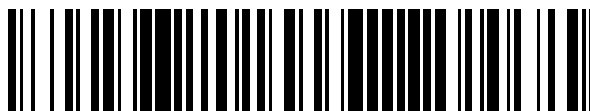


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 377**

51 Int. Cl.:

C07D 249/18 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07C 253/04 (2006.01)
C07C 255/42 (2006.01)
A01N 43/707 (2006.01)
A01N 37/34 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2008 E 08769452 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2015 EP 2155699**

54 Título: **Compuestos de ariloazol-2-il cianoetilamino, procedimiento de fabricación y procedimiento de utilización de los mismos**

30 Prioridad:

15.05.2007 US 930485 P

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

27.10.2015

73 Titular/es:

MERIAL, INC. (50.0%)
3239 Satellite Boulevard Bldg. 500
Duluth, GA 30096, US y
AVENTIS AGRICULTURE (50.0%)

72 Inventor/es:

SOLL, MARK, DAVID;
LE HIR DE FALLOIS, LOIC, PATRICK;
HUBER, SCOT, KEVIN;
LEE, HYOUNG, IK;
WILKINSON, DOUGLAS, EDWARD y
JACOBS, ROBERT, TOMS

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 549 377 T3

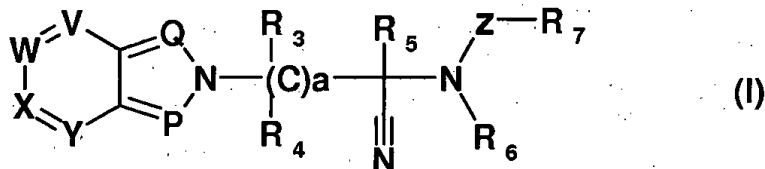
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 de ariloazol-2-il cianoetilamino, procedimiento de fabricación y procedimiento de utilización de los mismos

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La presente invención se refiere a nuevos derivados de ariloazol-2-il-cianoetilamino de fórmula (I):



en la que, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, P, Q, V, W, X, Y, Z, y a son como se define en la descripción, a composiciones de los mismos, a procedimientos para su preparación y sus usos como pesticidas.

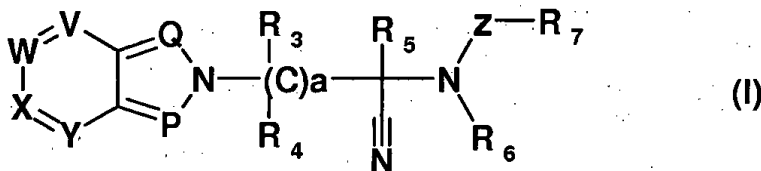
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] El control de parásitos, en particular los endoparásitos que parasitan animales, por medio de material activo que tienen un grupo cianoetilamino ha sido descrito por muchas patentes o solicitudes de patente, tales como las publicaciones de patente internacional WO 2003/104202, WO 2004/024704 (Patente de Estados Unidos 7.084.280), WO 2005/044784, WO 2005/121075 y WO 2006/043654, así como en el documento EP 953565 (Patente de Estados Unidos 6.239.077) y EP 1445251.

[0003] Sin embargo ninguna de las publicaciones anteriores describe que los compuestos de fórmula (I) poseen actividad como plaguicidas, en particular para el control de plagas de endoparásitos en o sobre animales y plagas de ectoparásitos sobre animales.

OBJETIVOS Y CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCIÓN

[0004] La presente invención proporciona nuevos derivados de arilo-azol-2-il-cianoetilamino de la fórmula (I):



P es C-R₁ o N;
Q es C-R₂ o N;
V es C-R₈ o N;
W es C-R₉ o N;
X es C-R₁₀ o N;
Y es C-R₁₁ o N;

R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁, ya sea juntos o independientemente uno de otro, son hidrógeno, amino, amido, ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquenilo, alquínilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, fenoxi, alcoxialcoxi, cicloalquilo, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino, alquilcarbonilamino, alquilaminoalcoxi, dialquilaminoalcoxi, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminoalquilo, formilo, HO₂C-, alquilo-O₂C-, arilo no sustituido o sustituido o fenoxi sustituido o no sustituido, en los que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo;

R₃, R₄ y R₅, ya sea juntos o independientemente uno de otro, son hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxialquilo, alquiltioalquilo, haloalquilo, alquiloalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfoniloalquilo; cicloalquilo no sustituido o sustituido, en los que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en halógeno y alquilo; fenilo no sustituido o sustituido, en los que los sustituyentes pueden ser cada uno independientes uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano,

nitro, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino; o R₄ y R₅ junto con el carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo;

R₆ es hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alquiltiocarbonilo o bencilo no sustituido o sustituido, en el que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino;

R₇ es hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alquiltiocarbonilo o fenilo no sustituido o sustituido, en el que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo, haloalquilo, fenilo, fenoxi, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino;

hetarilo no sustituido o sustituido, en el que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino; o naftilo o quinolilo no sustituidos o sustituidos, en los que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y se seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino;

Z es un enlace directo, C(O), C(S) o S(O)_p;

a es 1, 2 o 3;

p es 0, 1 o 2.

[0005] Un objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos plaguicidas de la familia de ariloazol-2-il-cianoetilamino junto con procedimientos para su preparación.

[0006] Un segundo objetivo de la presente invención es proporcionar composiciones plaguicidas y procedimientos plaguicidas de uso del plaguicida ariloazol-2-il-cianoetilamino en el campo de control de plagas que son bien tolerados por especies de sangre caliente, peces y plantas, incluyendo, en particular, para el control de endo- y ectoparásitos que parasitan mamíferos, peces y aves.

[0007] Otro objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos con alta actividad y una mayor seguridad para el usuario y el medio ambiente, que se obtienen mediante la optimización de las propiedades químicas, físicas y biológicas, tales como la solubilidad, punto de fusión, estabilidad, parámetros electrónicos y estéricos, y similares.

[0008] Para los fines de esta solicitud, a menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, los siguientes términos tienen las definiciones citadas a continuación:

(1) Alquilo se refiere tanto a cadenas de carbono lineales como ramificadas; las referencias a grupos alquilo individuales son específicas para la cadena lineal (por ejemplo, butilo = *N*-butilo). En una realización de alquilo, el número de átomos de carbono es 1 a 20, en otra realización de alquilo, el número de átomos de carbono es 1-8 átomos de carbono y en otra realización adicional de alquilo, el número de átomos de carbono es de 1-4 átomos de carbono. Otros intervalos de número de átomos de carbono también se contemplan en función de la ubicación del grupo alquilo en la molécula;

(2) Alquenilo se refiere tanto a cadenas de carbono lineales como ramificadas que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. En una realización de alquenilo, el número de dobles enlaces es de 1-3, en otra realización de alquenilo, el número de dobles enlaces es uno. En una realización de alquenilo, el número de átomos de carbono es 2-20, en otra realización de alquenilo, el número de átomos de carbono es 2-8 y en otra realización de alquenilo, el número de átomos de carbono es 2-4. Otros intervalos de dobles enlaces carbono-carbono y número de carbonos se contemplan también en función de la ubicación del grupo alquenilo en la molécula;

(3) Alquinilo se refiere tanto a cadenas de carbono lineales como ramificadas que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. En una realización de alquinilo, el número de triples enlaces es 1-3; en otra realización de alquinilo, el número de triples enlaces es uno. En una realización de alquinilo, el número de átomos de carbono es 2-20, en otra realización de alquinilo, el número de átomos de carbono es 2-8 y en otra realización de alquinilo, el número de átomos de carbono es 2-4. Otros intervalos de dobles enlaces carbono-carbono y número de carbonos se contemplan también en función de la ubicación del grupo alquenilo en la molécula;

(4) Arilo se refiere a una estructura de anillo aromático C₆-C₁₀. En una realización de arilo, el grupo es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y fenilciclopropilo; en otra realización de arilo, el grupo es fenilo. Arilo se refiere a un arilo sustituido en dos sitios adyacentes.

(5) Alcoxi se refiere a -O-alquilo, en el que el alquilo es como se define en (1);

(6) Alcanoilo se refiere a formilo (-C(=O)H) y -C(=O)-alquilo, en el que alquilo es como se define en (1);

(7) Alcanoiloxi se refiere a -OC(=O)-alquilo, en el que alcanoilo es como se define en (6);

(8) Alcanoilamino se refiere a -NH₂-C(=O)-alquilo, en el que alcanoilo es como se define en (6) y el grupo amino (NH₂) puede estar sustituido por alquilo tal como se define en (1);

(9) Aminocarbonilo se refiere a -NH₂-C(=O), en el que el grupo amino (NH₂) puede estar sustituido por alquilo tal como se define en (1);

(10) Alcoxycarbonilo se refiere a -C(=O)-O-alquilo, en el que alcoxi es tal como se define en (5);

(11) Alquenoilo se refiere a -C(=O)-alquenilo, en el que alquenilo es tal como se define en (2);

(12) Alquinoilo se refiere a -C(=O)-alquinoilo, en el que alquinoilo es tal como se define en (3);

(13) Aroilo se refiere a -C(=O)-arilo, en el que arilo es tal como se define anteriormente;

(14) Ciclo como prefijo (por ejemplo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, cicloalquinoilo) se refiere a una estructura de anillo cíclico saturado o insaturado que tiene de tres a ocho átomos de carbono en el anillo, el alcance del cual pretende estar separado y distinto de la definición de arilo anteriormente. En una realización de ciclo, el intervalo de tamaños de anillo es de 4-7 átomos de carbono; en otra realización de ciclo, el intervalo de tamaños de anillo es 3-4. Otros intervalos de número de carbonos también se contemplan dependiendo de la ubicación del grupo ciclo en la molécula;

(15) Halógeno significa los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo. La designación de "halo" (por ejemplo, como se ilustra en el término haloalquilo) se refiere a todos los grados de sustituciones desde una sola sustitución a una sustitución perhalo (por ejemplo, como se ilustra con metilo como clorometilo (-CH₂Cl), diclorometilo (-CHCl₂), triclorometilo (-CCl₃));

(16) Heterociclo, heterocíclico o heterociclo se refieren a grupos cíclicos totalmente saturados o insaturados, incluyendo grupos aromáticos (es decir, "heterilo"), por ejemplo, sistemas anulares monocíclicos de 4 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 11 miembros, o tricíclicos de 10 a 15 miembros, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, en los que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillos.

[0009] Los grupos heterocíclicos monocíclicos de ejemplo incluyen pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinoilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido, sulfona tiamorfolinilo, 1,3- dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, triazolilo, triazinilo, y similares.

[0010] Los grupos heterocíclicos bicíclicos de ejemplo incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizínilo, benzofurilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tales como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo] o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4- oxo-quinazolinilo), tetrahidroquinolinilo y similares.

[0011] Los grupos heterocíclicos tricíclicos de ejemplo incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

[0012] A menos que se indique específicamente lo contrario o sea aparente por el contexto, "agente activo" o "principio activo" o "agente terapéutico", tal como se usa en esta memoria descriptiva, significa un compuesto de arilo-azol-2-il-cianoetilamino de la invención.

[0013] Los compuestos de la invención pretenden abarcar mezclas racémicas, estereoisómeros específicos y formas tautómeras del compuesto. Otro aspecto de la invención es una forma de sal del compuesto de la invención.

[0014] Otro aspecto de la invención son formas en estado sólido de los compuestos de la invención que consisten en formas cristalinas seleccionadas del grupo que consiste en cristales individuales, nanocristales, cocrystalos, complejos moleculares, hidratos, anhidratos, solvatos, desolvatos, clatratos y complejos de inclusión y formas no cristalinas seleccionadas del grupo que consiste en vidrio no cristalino y formas amorfas no cristalinas.

[0015] Se observa, además, que la invención no tiene la intención de abarcar dentro del alcance de la invención ningún producto descrito previamente, el proceso de elaboración del producto o el procedimiento de usar el producto, que cumpla los requisitos escritos de la descripción y capacidad de reproducción de la USPTO (35 USC 112, párrafo primero) o la OEP (artículo 83 de la CPE), de tal manera que el solicitante o solicitantes se reservan el derecho y por el presente manifiestan la renuncia de cualquier producto, procedimiento de fabricación del producto o procedimiento de uso del producto descritos previamente.

[0016] Cabe señalar que en esta descripción y en particular en las reivindicaciones y/o párrafos, términos tales como "comprende", "comprendido", "que comprende" y similares pueden tener el significado que se le atribuye en la

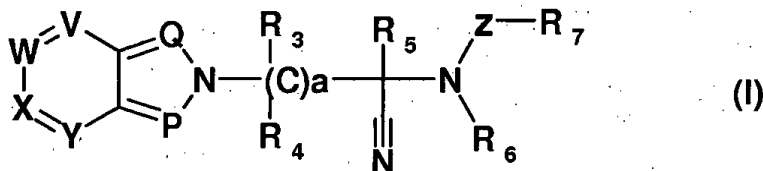
[0017] ley de patentes de Estados Unidos; por ejemplo, que puede significar "incluye", "incluido", "que incluye", y similares; y que términos tales como "que consiste esencialmente en" y "consiste esencialmente en" tendrán el significado que se les atribuye en la

[0018] ley de patentes de Estados Unidos, por ejemplo, permiten elementos no citados explícitamente, pero excluyen los elementos que se encuentran en la técnica anterior o que afectan a una característica básica o novedosa de la invención.

[0019] Estas y otras realizaciones se describen o son evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y están abarcadas por la misma.

5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0020] Un primer aspecto de la invención proporciona nuevos derivados de ariloazol-2-il-cianoetilamino de la fórmula (I):



20 P es C-R₁ o N;

Q es C-R₂ o N;

V es C-R₈ o N;

W es C-R₉ o N;

X es C-R₁₀ o N;

25 Y es C-R₁₁ o N;

R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁, ya sea juntos o independientemente uno de otro, son hidrógeno, amino, amido, ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, fenoxi, alcoxialcoxi, cicloalquilo, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino, alquilcarbonilamino, alquilaminoalcoxi, dialquilaminoalcoxi, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminoalquilo, formilo, HO₂C-, alquilo-O₂C-, arilo no sustituido o sustituido o fenoxi sustituido o no sustituido, en los que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo;

35 R₃, R₄ y R₅, ya sea juntos o independientemente uno de otro, son hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxialquilo, alquiltioalquilo, haloalquilo, alquiloalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfoniloxialquilo; cicloalquilo no sustituido o sustituido, en los que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en halógeno y alquilo; fenilo no sustituido o sustituido, en los que los sustituyentes pueden ser cada uno independientes uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino; o R₄ y R₅ junto con el carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo;

40 R₆ es hidrógeno, alquilo, alcóxialquilo, alquilcarbonilo, alquiltiocarbonilo o bencilo no sustituido o sustituido, en el que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino;

45 R₇ es hidrógeno, alquilo, alcóxialquilo, alquilcarbonilo, alquiltiocarbonilo o fenilo no sustituido o sustituido, en el que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo, haloalquilo, fenilo, fenoxi, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo alquilamino, di(alquil)amino; hetarilo no sustituido o sustituido, en el que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino; o naftilo o quinolilo no sustituidos o sustituidos, en los que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino;

Z es un enlace directo, C(O), C(S) o S(O)_p;

a es 1, 2 o 3; y

60 p es 0, 1 o 2.

[0021] En una realización del primer aspecto de la invención se proporciona un nuevo derivados ariloazol-2-il-cianoetilamino de la fórmula (I), en la que

P es C-R₁ o N;

65 Q es C-R₂ o N;

V es C-R₈ o N;

W es C-R₉ o N;

X es C-R₁₀ o N;

Y es C-R₁₁ o N;

5 R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁, ya sea juntos o independientemente uno de otro, son hidrógeno, amino, amido, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆ -tio, ariltio, alcoxi C₁-C₆, fenoxi, alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, haloalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfino, haloalquil C₁-C₆ -sulfino, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino, alquil C₁-C₆ -carboxilamino, alquil C₁-C₆-amino-alcoxi C₁-C₆, dialquil C₁-C₆-aminoalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆ -aminoalquilo C₁-C₆, dialquil C₁-C₆-aminoalquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, formilo, HO₂C-, alquilo C₁-C₆-O₂C-, arilo no sustituido o sustituido o fenoxi sustituido o no sustituido, en los que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, ariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, haloalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfino, haloalquil C₁-C₆ sulfino, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo;

15 R₃, R₄ y R₅, ya sea juntos o independientemente uno de otro, son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tioalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-sulfinalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-sulfonalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-sulfonilalquilo C₁-C₆; cicloalquilo C₃-C₇ no sustituido o sustituido, en los que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en halógeno y alquilo C₁-C₆; fenilo no sustituido o sustituido, en los que los sustituyentes pueden ser cada uno independientes uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, ariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, haloalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfino, haloalquil C₁-C₆-sulfino, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino; o

R₄ y R₅ junto con el carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo;

25 R₆ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-tiocarbonilo o bencilo no sustituido o sustituido, en el que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, ariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, haloalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfino, haloalquil C₁-C₆-sulfino, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino;

30 R₇ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-tiocarbonilo o fenilo no sustituido o sustituido, en el que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, fenoxi, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, ariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, haloalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfino, haloalquil C₁-C₆-sulfino, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino; hetarilo no sustituido o sustituido, en el que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, ariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, haloalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfino, haloalquil C₁-C₆-sulfino, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino; o naftilo o quinolilo no sustituidos o sustituidos, en los que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y se seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, ariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, haloalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfino, haloalquil C₁-C₆-sulfino, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino;

Z es un enlace directo, C(O), C(S) o S(O)_p;

45 a es 1, 2 o 3; y

p es 0, 1 o 2.

[0022] En otra realización del primer aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) anterior son compuestos en los que:

50 P y Q son N;

V es C-R₈;

W es C-R₉;

X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

55 R₃, R₄ y R₆ son H;

R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁, ya sea juntos o independientemente uno de otro, son hidrógeno, amino, amido, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆ -tio, ariltio, alcoxi C₁-C₆, fenoxi, alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, haloalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfino, haloalquil C₁-C₆ -sulfino, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino, alquil C₁-C₆ -carboxilamino, alquil C₁-C₆-amino-alcoxi C₁-C₆, dialquil C₁-C₆-aminoalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆ -aminoalquilo C₁-C₆, dialquil C₁-C₆-aminoalquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, formilo, HO₂C-, alquilo C₁-C₆-O₂C-, arilo no sustituido o sustituido o fenoxi sustituido o no sustituido, en los que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, ariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, haloalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfino, haloalquil C₁-C₆-sulfino, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo;

R₅ es metilo o alquilo C₁-C₃;

R₇ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-tiocarbonilo o fenilo no sustituido o sustituido, en el que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, fenoxi, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, ariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, haloalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfino, haloalquil C₁-C₆-sulfino, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino; hetarilo no sustituido o sustituido, en el que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, ariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, haloalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfino, haloalquil C₁-C₆-sulfino, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino; o naftilo o quinolilo no sustituido o sustituido, en el que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y se seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, ariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, haloalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfino, haloalquil C₁-C₆-sulfino, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino;

Z es un enlace directo, C(O), C(S) o S(O)_p;

a es 1;

p es 0 ó 1.

[0023] En otra realización del primer aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) anterior son compuestos en los que:

P y Q son N;

V es C-R₈;

W es C-R₉;

X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁, ya sea juntos o independientemente uno de otro, son hidrógeno, amino, amido, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, ariltio, alcoxi C₁-C₆, fenoxi, alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₇, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, haloalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfino, haloalquil C₁-C₆-sulfino, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino, alquil C₁-C₆-carboxilamino, alquil C₁-C₆-amino-alcoxi C₁-C₆, dialquil C₁-C₆-aminoalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminoalquilo C₁-C₆, dialquil C₁-C₆-aminoalquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, formilo, HO₂C-, alquilo C₁-C₆-O₂C-, arilo no sustituido o sustituido o fenoxi sustituido o no sustituido, en los que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, ariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, haloalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfino, haloalquil C₁-C₆-sulfino, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo;

R₃, R₄ y R₆ son H;

R₅ es metilo o alquilo C₁-C₃;

R₇ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-tiocarbonilo o fenilo no sustituido o sustituido, en el que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, fenoxi, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, ariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, haloalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfino, haloalquil C₁-C₆-sulfino, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino; hetarilo no sustituido o sustituido, en el que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, ariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, haloalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfino, haloalquil C₁-C₆-sulfino, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino;

Z es C(O); y

a es 1.

[0024] En otra realización del primer aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) anterior son compuestos en los que:

P y Q son N;

V es C-R₈;

W es C-R₉;

X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁, ya sea juntos o independientemente uno de otro, son hidrógeno, amino, amido, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, ariltio, alcoxi C₁-C₆, fenoxi, alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₇, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, haloalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfino, haloalquil C₁-C₆-sulfino, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino, alquil C₁-C₆-carboxilamino, alquil C₁-C₆-amino-alcoxi C₁-C₆, dialquil C₁-C₆-aminoalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminoalquilo C₁-C₆, dialquil C₁-C₆-aminoalquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, formilo, HO₂C-, alquilo C₁-C₆-O₂C-, arilo no sustituido o sustituido o fenoxi sustituido o no sustituido, en los que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, ariltio,

alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, haloalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆ sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo;

R₅ es metilo;

5 R₇ es fenilo no sustituido o sustituido, en el que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, ariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, haloalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino; hetarilo no sustituido o sustituido, en el que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, ariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, haloalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino;

Z es C(O); y

a es 1.

15 **[0025]** En otra realización del primer aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) anterior son compuestos en los que:

V es C-R₈;

W es C-R₉;

X es C-R₁₀;

20 Y es C-R₁₁;

R₃, R₄ y R₆ son hidrógeno;

R₅ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alquiltioalquilo, alquiloxialquilo, o alquilsulfonioxialquilo;

R₇ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, fenilo, feniloxi, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, haloalquilsulfinilo y haloalquilsulfonilo;

25 R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁, ya sea juntos o independientemente uno de otro, son hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, ciano, alcoxi, haloalcoxi, alquenilo, alquilamino, hidroxialquilo, formilo, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminoalquilo, HO₂C-, alquilo-O₂C-, formilo o fenilo no sustituido o sustituido, en el que los susituyentes son alquilo o haloalquilo;

Z es C(O); y

30 a es 1.

[0026] En otra realización del primer aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) anterior son compuestos en los que:

V es C-R₈;

35 W es C-R₉;

X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

R₃, R₄ y R₆ son hidrógeno;

40 R₅ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tioalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-oxialquilo C₁-C₆, o alquil C₁-C₆-sulfonioxialquilo C₁-C₆;

R₇ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, feniloxi, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo y haloalquil C₁-C₆-sulfonilo;

45 R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁, ya sea juntos o independientemente uno de otro, son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, ciano, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquil C₁-C₆-amino, hidroxialquilo C₁-C₆, formilo, alquil C₁-C₆-aminoalquilo C₁-C₆, HO₂C-, alquilo C₁-C₆-O₂C-, o fenilo no sustituido o sustituido, en el que los susituyentes son alquilo C₁-C₆o haloalquilo C₁-C₆;

Z es C(O); y

a es 1.

50 **[0027]** En otra realización del primer aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) anterior son compuestos en los que:

P y Q son N;

V es C-R₈;

55 W es C-R₉;

X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

R₃, R₄ y R₆ son hidrógeno;

R₅ es metilo, etilo, butilo, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂SCH₃, CH₂OSO₂CH₃;

60 R₇ es un fenilo sustituido con butilo, CF₃, fenilo, fenoxi, OCF₃, SCF₃, SOCF₃, SO₂CF₃;

R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁, cualquiera, independientemente uno de otro, es hidrógeno, metilo, CH₂NH₂, CH₂ N(CH₃)₂, vinilo, CH₂OH, CH(OH)CH₂OH, CO₂H, CO₂CH₃, Ph-CF₃, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃ o CN;

Z es C(O); y

a es 1.

65

[0028] En un segundo aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) anterior son compuestos en los que:

P es N;

Q es C-R₂;

V es C-R₈;

5 W es C-R₉;

X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialcoxi, o alquilaminoalcoxi, dialquilaminoalcoxi;

10 R₃, R₄ y R₆ son hidrógeno;

R₅ es hidrógeno, alquilo, o haloalquilo;

R₇ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, haloalquilsulfinilo y haloalquilsulfonylo;

15 R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁, ya sea juntos o independientemente uno de otro, son hidrógeno, halógeno, alquilo, haloalquilo, nitro, amino, amido, alquilo-O₂C- o alquilcarbonilamino;

Z es C (O); y

a es 1.

[0029] En otra realización del segundo aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) anterior son compuestos en los que:

P es N;

Q es C-R₂;

V es C-R₈;

W es C-R₉;

25 X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆, o alquil C₁-C₆-aminoalcoxi C₁-C₆, dialquil C₁-C₆-aminoalcoxi C₁-C₆;

R₃, R₄ y R₆ son hidrógeno;

30 R₅ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o haloalquilo C₁-C₆;

R₇ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo y haloalquil C₁-C₆-sulfonylo;

35 R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁, cualquiera, independientemente uno de otro, son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, nitro, amino, amido, alquilo C₁-C₆-O₂C- o alquil C₁-C₆-carbonilamino;

Z es C (O); y

a es 1.

[0030] En otra realización del segundo aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) anterior son compuestos en los que:

P es N;

Q es C-R₂;

V es C-R₈;

W es C-R₉;

45 X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

R₂ es hidrógeno, Cl, metilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, O (CH₂)₂OCH₃, o O(CH₂)₂N(CH₃)₂;

R₃, R₄ y R₆ son hidrógeno;

R₅ es metilo;

50 R₇ es fenilo sustituido por OCF₃, fenoxi, o SCF₃;

R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁, cualquiera, independientemente uno de otro, es hidrógeno, Cl, Br, alquilo C₁-C₆, CF₃, nitro, amino, amido, CO₂CH₃, o NHCOCH₃;

Z es C(O); y

a es 1.

[0031] En un tercer aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) anterior son compuestos en los que:

P es N;

Q es C-R₂ o N;

V es N;

60 W es C-R₉;

X es CR₁₀;

Y es CR₁₁;

R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi, haloalcoxi o;

R₃, R₄ y R₆ son hidrógeno;

65 R₅ es hidrógeno, alquilo, o haloalquilo;

R₇ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en

alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, haloalquilsulfinilo y haloalquilsulfonylo;
 R₉, R₁₀ y R₁₁, ya sea juntos o independientemente uno de otro, son hidrógeno, halógeno, alquilo, o haloalquilo;
 Z es C (O); y
 a es 1.

5 **[0032]** En otra realización del tercer aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) anterior son compuestos en los que:

P es N;

Q es C-R₂ o N;

10 V es N;

W es C-R₉;

X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

15 R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, o haloalcoxi C₁-C₆;

R₃, R₄ y R₆ son hidrógeno;

R₅ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, o haloalquilo C₁-C₆;

R₇ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo y haloalquil C₁-C₆-sulfonylo;

20 R₉, R₁₀ y R₁₁, cualquiera, independientemente uno de otro, es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, o haloalquilo C₁-C₆;

Z es C (O); y

a es 1.

25 **[0033]** En otra realización del tercer aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) anterior son compuestos en los que:

P es N;

Q es C-R₂ o N;

V es N;

30 W es C-R₉;

X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

R₂ es hidrógeno, Cl, Br, metoxi;

R₃, R₄ y R₆ son hidrógeno;

35 R₅ es metilo;

R₇ es fenilo sustituido por OCF₃ o SCF₃;

R₉, R₁₀ y R₁₁, cualquiera, independientemente uno de otro, es hidrógeno, Cl, Br o metilo;

Z es C(O); y

a es 1.

40 **[0034]** En un cuarto aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) anterior son compuestos en los que:

P es N;

Q es C-R₂ o N;

V es C-R₈ o N;

45 W es C-R₉;

X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

R₂ es hidrógeno, Cl, Br, metilo o metoxi;

R₃, R₄ y R₆ es H;

50 R₅ es metilo;

R₇ es fenilo opcionalmente sustituido con OCF₃, SCF₃ o CHF₂CF₃;

R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁, cualquiera, independientemente uno de otro, es H, Cl, Br, metilo, CF₃ o CN;

Z es C(O); y

a es 1.

55 **[0035]** En otra realización del cuarto aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) anterior son compuestos en los que:

P es N;

Q es C-R₂ o N;

60 V es C-R₈ o N;

W es C-R₉;

X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

R₂ es hidrógeno, Cl, Br, metilo o metoxi;

65 R₃, R₄ y R₆ es H;

R₅ es metilo;

R₇ es fenilo sustituido con OCF₃, SCF₃ o CHF₂CF₃;
 R₈ es H, Cl, Br, F o CN;
 R₉ es H, Cl o Br;
 R₁₀ es H, Cl, Br o CF₃;
 R₁₁ es H, Cl, Br o metilo;
 Z es C(O); y
 a es 1.

[0036] En un quinto aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) anterior son compuestos en los que:

P es N;
 Q es C-R₂ o N;
 V es N;
 W es C-R₉;
 X es C-R₁₀;
 Y es C-R₁₁;
 R₂ es hidrógeno, Cl, Br, o metoxi;
 R₃, R₄ y R₆ es H;
 R₅ es metilo;
 R₇ es fenilo sustituido con OCF₃ o SCF₃;
 R₉ es H;
 R₁₀ es Cl o Br;
 R₁₁ es H;
 Z es C(O); y
 a es 1.

Formulaciones y administración para uso farmacéutico/veterinario

[0037] Otro aspecto de la invención es la formación de composiciones parasiticidas que comprenden los compuestos de ariloazol-2-il-cianoetilamino de la invención. La composición de la invención también puede estar en una variedad de formas que incluyen, pero sin limitación, formulaciones orales, formulaciones inyectables, y formulaciones tópicas, dérmicas o subdérmicas. Las formulaciones están destinadas a ser administradas a un animal, que incluye, pero sin limitación, mamíferos, aves y peces. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero sin limitación, seres humanos, vacas, ovejas, cabras, llamas, alpacas, cerdos, caballos, burros, perros, gatos y otros mamíferos de ganado o domésticos. Los ejemplos de aves incluyen pavos, gallinas, avestruces y otras aves de ganado o domésticas.

[0038] La composición de la invención puede estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como cebos (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos No. 4.564.631), suplementos dietéticos, trociscos, pastillas, masticables, comprimidos, cápsulas duras o blandas, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones acuosas u oleosas, formulaciones por goteo oral, polvos o gránulos dispersables, premezclas, jarabes o elixires, formulaciones entéricas o pastas. Las composiciones destinadas para uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes amargantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar.

[0039] Los comprimidos pueden contener el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco, los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante la técnica descrita en las patentes US No. 4.256.108; 4.166.452; y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

[0040] Las formulaciones para uso oral pueden ser cápsulas de gelatina dura, en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín.

[0041] Las cápsulas también puede ser cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o disolventes miscibles, tales como propilenglicol, PEG y etanol, o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida, o aceite de oliva.

- 5 **[0042]** Las composiciones de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite-eN-agua o agua-eN-aceite. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfátidos naturales, por ejemplo, soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de sorbitán de polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, agentes amargantes, agentes aromatizantes, y/o conservantes.
- 10 **[0043]** En una realización de la formulación, la composición de la invención está en forma de una microemulsión. Las microemulsiones son adecuadas como vehículo portador líquido. Las microemulsiones son sistemas cuaternarios que comprenden una fase acuosa, una fase oleosa, un tensioactivo y un cotensioactivo. Son líquidos translúcidos e isotrópicos.
- 15 **[0044]** Las microemulsiones se componen de dispersiones estables de microgotas de la fase acuosa en la fase aceitosa o, por el contrario, de microgotas de la fase oleosa en la fase acuosa. El tamaño de estas microgotas es menor de 200 nm (1000 a 100.000 nm para emulsiones). La película interfacial está compuesta por una alternancia de moléculas activas de superficie (SA) y coactivas de superficie que, mediante la reducción de la tensión interfacial, permite que la microemulsión se forme espontáneamente.
- 20 **[0045]** En una realización de la fase oleosa, la fase oleosa puede estar formada de aceites minerales o vegetales, de glicéridos poliglicosilados insaturados o de triglicéridos, o, alternativamente, de mezclas de tales compuestos. En una realización de la fase oleosa, la fase oleosa comprende triglicéridos; en otra realización de la fase oleosa, los triglicéridos son triglicéridos de cadena media, por ejemplo triglicérido caprílico/cáprico C₈-C₁₀. En otra realización, la fase oleosa representará un intervalo de % v/v seleccionado del grupo que consiste de aproximadamente 2 a
- 25 aproximadamente 15%; de aproximadamente 7 a aproximadamente 10%; y de aproximadamente 8 a aproximadamente 9% v/v de la microemulsión.
- 30 **[0046]** La fase acuosa incluye, por ejemplo, derivados de agua o glicol, tales como propilenglicol, éteres de glicol, polietilenglicoles o glicerol. En una realización de los derivados de glicol, el glicol se selecciona del grupo que consiste en propilenglicol, dietilenglicol monoetil éter, dipropilenglicol monoetil éter y mezclas de los mismos. Generalmente, la fase acuosa representará una proporción de aproximadamente 1 a aproximadamente 4% v/v en la microemulsión.
- 35 **[0047]** Los tensioactivos para la microemulsión incluyen dietilenglicol monoetil éter, dipropilenglicol monometil éter, glicéridos C₈-C₁₀ poliglicosilados o poliglicerilo-6 dioleato. Además de estos tensioactivos, los cotensioactivos incluyen alcoholes de cadena corta, tales como etanol y propanol.
- 40 **[0048]** Algunos compuestos son comunes a los tres componentes mencionados anteriormente, es decir, fase acuosa, agente tensioactivo y cotensioactivo. Sin embargo, está dentro de la capacidad del técnico usar diferentes compuestos para cada componente de la misma formulación. En una realización para la cantidad de tensioactivo/cotensioactivo, la proporción de cotensioactivo con respecto a tensioactivo será de aproximadamente 1/7 a aproximadamente 1/2. En otra realización para la cantidad de cotensioactivo, habrá de aproximadamente 25 a aproximadamente 75% v/v de agente tensioactivo y de aproximadamente 10 a aproximadamente 55% v/v de cotensioactivo en la microemulsión.
- 45 **[0049]** Las suspensiones oleosas se pueden formular suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo, agentes amargantes, y agentes aromatizantes, para proporcionar una preparación oral agradable al paladar. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico, u otros conservantes conocidos.
- 50 **[0050]** Las suspensiones acuosas pueden contener el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales
- 60 derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como monooleato de sorbitol de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán de polietileno. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo etil o N-propil, p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes y/o agentes amargantes, tales como los expuestos anteriormente.
- 65

5 [0051] Los polvos dispersables y gránulos adecuados para preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión se ejemplifican por los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, amargantes, aromatizantes y colorantes.

10 [0052] Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un agente o agentes aromatizantes y/o un agente o agentes colorantes.

15 [0053] En otra realización de la invención, la composición puede estar en forma de pasta. Los ejemplos de realizaciones en forma de pasta incluyen, pero sin limitación, los descritos en las patentes de Estados Unidos Nos. 6.787.342 y 7.001.889. Además del compuesto de ariloazol-2-il cianoetilamino de la invención, la pasta también puede contener sílice de pirólisis; un modificador de viscosidad; un portador; opcionalmente, un absorbente; y, opcionalmente, un colorante, estabilizador, agente tensioactivo, o conservante.

[0054] El procedimiento para preparar una formulación en pasta comprende las etapas de:

(a) disolver o dispersar el compuesto de ariloazol-2-il cianoetilamino en el portador mediante mezcla;

(b) añadir la sílice de pirólisis al portador que contiene el compuesto de ariloazol-2-il cianoetilamino disuelto y mezclar hasta que la sílice se dispersa en el portador;

(c) permitir que el producto intermedio formado en (b) se establezca durante un tiempo suficiente con el fin de permitir que el aire atrapado durante la etapa (b) se escape; y

(d) añadir el modificador de la viscosidad al intermedio con mezclado para producir una pasta uniforme.

25 [0055] Las etapas anteriores son ilustrativas, pero no limitantes. Por ejemplo, la etapa (a) puede ser la última etapa. En una realización de la formulación, la formulación es una pasta que contiene el compuesto de ariloazol-2-il cianoetilamino, sílice de pirólisis, un modificador de viscosidad, un absorbente, un colorante; y un portador hidrófilo que es triacetina, un monoglicérido, un diglicérido, o un triglicérido.

30 [0056] La pasta también puede incluir, pero sin limitación, un modificador de la viscosidad seleccionado del grupo que consiste en PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, monoetanolamina, trietanolamina, glicerol, propilenglicol, monooleato de sorbitán polioxietilenado (20) (polisorbato 80 o Tween 80), y polioxámeros (por ejemplo, Pluronic L 81); un absorbente seleccionado del grupo que consiste en carbonato de magnesio, carbonato de calcio, almidón, y celulosa y sus derivados; y un colorante seleccionado del grupo que consiste en óxido de hierro, dióxido de titanio, y laca de FD & C azul # 1 aluminio.

35 [0057] Las composiciones pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida que utiliza agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y una solución isotónica de cloruro sódico. También se pueden usar codisolventes, tales como etanol, también se pueden utilizar propilenglicol, glicerol formal o polietilenglicoles. Pueden utilizarse conservantes, tales como fenol o alcohol bencílico. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un medio disolvente o de suspensión. Para este propósito se puede utilizar cualquier aceite fijo blando, monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de inyectables.

40 [0058] Las formulaciones tópica, dérmica y subdérmica pueden incluir emulsiones, cremas, pomadas, geles, pastas, polvos, champús, formulaciones para verter, formulaciones listas para su uso, soluciones y suspensiones spot-on (aplicación localizada), baños ("dips") y aerosoles. La aplicación tópica de un compuesto de la invención o de una composición que incluye al menos un compuesto de la invención entre el agente o agentes activos en la misma, un una composición spot-on o para verter, puede permitir para el compuesto de la invención se absorba por la piel para lograr niveles sistémicos, distribuidos a través de las glándulas sebáceas o sobre la superficie de la piel logrando niveles por todo el pelaje. Cuando el compuesto se distribuye a través de las glándulas sebáceas, pueden actuar como un depósito, mediante lo cual puede haber un efecto de larga duración (hasta varios meses). Las formulaciones spot-on se aplican habitualmente en una región localizada que se refiere a un área diferente del animal completo. En una realización de una región localizada, la ubicación es entre los hombros. En otra realización de una región localizada es una tira, por ejemplo una tira de la cabeza a la cola del animal.

50 [0059] Las formulaciones para verter se describen en la patente de Estados Unidos No. 6.010.710. Las formulaciones para verter pueden ser ventajosamente oleosas, y generalmente comprenden un diluyente o vehículo y también un disolvente (por ejemplo, un disolvente orgánico) para el principio activo si este último no es soluble en el diluyente.

65

[0060] Los disolventes orgánicos que se pueden utilizar en la invención incluyen, pero sin limitación: citrato de acetiltributilo, ésteres de ácidos grasos, tales como el éster de dimetilo, adipato de diisobutilo, acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butildiglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, dipropilenglicol *N*-butil éter, etanol, isopropanol, metanol, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, monometilacetamida, dipropilenglicol monometil éter, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona (por ejemplo, *N*-metil-pirrolidona), dietilenglicol monoetil éter, etilenglicol y ftalato de dietilo, o una mezcla de al menos dos de estos disolventes.

[0061] Como vehículo o diluyente, se pueden citar aceites vegetales, tales como, pero sin limitación, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de oliva, aceite de semilla de uva, aceite de girasol, aceite de coco, etc.; aceites minerales, tales como, pero sin limitación, vaselina, parafina, silicona, etc.; hidrocarburos alifáticos o cíclicos o, alternativamente, por ejemplo, triglicéridos de cadena media (tales como C8 a C12). En otra realización de la invención, se puede añadir un emoliente y/o agente de difusión y/o agente formador de películas. Una realización del emoliente y/o agente de difusión y/o agente formador de películas son aquellos agentes seleccionados del grupo que consiste en:

(a) polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina, carboximetilcelulosa de sodio, aceites de silicona, aceites de polidiorganosiloxano (tales como, aceites de polidimetilsiloxano (PDMS)), por ejemplo, aquellos que contienen funcionalidades silanol, o un aceite 45V2,

(b) tensioactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos, estearatos de sodio, potasio o amonio; estearato de calcio, estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo (por ejemplo, lauril sulfato de sodio y cetilsulfato de sodio); dodecibencenosulfonato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio; ácidos grasos (por ejemplo, los derivados de aceite de coco),

(c) tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N^+R'R''R'''R'''' Y^-$, en la que los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados e Y^- es un anión de un ácido fuerte, tal como los aniones haluro, sulfato y sulfonato; bromuro de cetiltrimetilamonio es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden utilizar,

(d) sales de amina de fórmula $N^+HR'R''R'''$, en la que los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados; clorhidrato de octadecilamina es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden utilizar,

(e) agentes tensioactivos no iónicos, tales como ésteres de sorbitán, que están opcionalmente polioxietilenados (por ejemplo, polisorbato 80), éteres de alquilo polioxietilenados; alcoholes grasos polioxipropilado, tales como el polioxipropileno-estiroil éter; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno,

(f) agentes tensioactivos anfóteros, tales como los compuestos de betaína sustituidos con laurilo; o

(g) una mezcla de al menos dos de estos agentes.

[0062] El disolvente se utilizará en proporción con la concentración del compuesto de ariloazol-2-il cianoetilamino y su solubilidad en este disolvente. Se trató de que el volumen fuera el más bajo posible. El vehículo compone la diferencia al 100%.

[0063] En una realización de la cantidad de emoliente, el emoliente se utiliza en una proporción seleccionada del grupo que consiste en de 0,1 a 50% y 0,25 a 5%, en volumen.

[0064] En otra realización de la invención, la composición puede estar en forma de solución lista para su uso como se describe en la patente US No. 6.395.765. Además del compuesto de ariloazol-2-il cianoetilamino, la solución lista para su uso puede contener un inhibidor de la cristalización, un disolvente orgánico y un codisolvente orgánico.

[0065] En una realización de la cantidad de inhibidor de la cristalización, el inhibidor de la cristalización puede estar presente en una proporción seleccionada del grupo que consiste en de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% (p/v) y de aproximadamente 5 a aproximadamente 15%. En otra realización de la cantidad de inhibidor de la cristalización, la cantidad corresponde a la prueba en la que 0,3 ml de una solución que comprende 10% (p/v) del compuesto de ariloazol-2-il cianoetilamino en el portador líquido y el 10% del inhibidor se depositan sobre un portaobjetos de vidrio a 20°C y se deja reposar durante 24 horas. A continuación, el portaobjetos se observa a ojo desnudo. Los inhibidores aceptables son aquellos cuyo adición proporciona pocos (por ejemplo, menos de diez cristales) o ningún cristal.

[0066] El disolvente orgánico tiene una constante dieléctrica de un intervalo seleccionado del grupo que consiste entre aproximadamente 10 y 35 y entre aproximadamente 20 y 30, representando el contenido de este disolvente orgánico en la composición global el complemento hasta el 100% de la composición; y teniendo el codisolvente orgánico un punto de ebullición seleccionado entre los intervalos que consisten en de por debajo de 100°C, y por debajo de 80°C, y teniendo una constante dieléctrica de un intervalo seleccionado del grupo que consiste entre aproximadamente 10 y 40 y entre aproximadamente 20 y 30; este codisolvente puede estar presente en la composición en una proporción en peso/peso de codisolvente orgánico/disolvente orgánico (P/P) de entre aproximadamente 1/15 y 1/2. El disolvente es volátil a fin de actuar como promotor del secado, y es miscible con agua y/o con el disolvente orgánico.

[0067] La formulación también puede comprender un agente antioxidante destinado a inhibir la oxidación en el aire, estando este agente presente en una proporción seleccionada de un intervalo que consiste de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 1% (p/v) y de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05%.

- 5 [0068] Los inhibidores de la cristalización que son útiles para la invención incluyen, pero sin limitación:
- (a) polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol o ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina o carboximetilcelulosa de sodio; o derivados acrílicos, tales como metacrilatos y otros;
- 10 (b) tensioactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos (por ejemplo, estearato de sodio, potasio o amonio); estearato de calcio o estearato de trietanolamina; abietato de sodio; sulfatos de alquilo, que incluyen, pero sin limitación, lauril sulfato de sodio y cetilsulfato de sodio; dodecilbencenosulfonato sódico o dioctil sulfosuccinato de sodio; o ácidos grasos (por ejemplo, aceite de coco);
- 15 (c) tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula $N^+R'R''R'''R'''' Y^-$, en la que los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes e Y^- es un anión de un ácido fuerte, tal como los aniones haluro, sulfato y sulfonato; bromuro de cetiltrimetilamonio es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden utilizar,
- (d) sales de amina de fórmula $N^+HR'R''R'''$, en la que los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes; clorhidrato de octadecilamina es uno de los tensioactivos catiónicos que se pueden utilizar,
- 20 (e) agentes tensioactivos no iónicos, tales como ésteres de sorbitán opcionalmente polioxietilenados, por ejemplo, polisorbato 80, o éteres de alquilo polioxietilenados; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, ésteres de poliglicerol, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados, o copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno,
- (f) agentes tensioactivos anfóteros, tales como los compuestos de betaina sustituidos con laurilo; o
- 25 (g) una mezcla de al menos dos de los compuestos indicados en (a)-(f) anteriores.

En una realización del inhibidor de la cristalización, se utilizará un par de inhibidores de la cristalización. Tales pares incluyen, por ejemplo, la combinación de un agente formador de películas de tipo polimérico y de un agente activo de superficie. Estos agentes se seleccionarán entre los compuestos mencionados anteriormente como inhibidores de la cristalización.

30 [0069] En una realización de la agente formador de películas, los agentes son del tipo polimérico, que incluyen, pero sin limitación, los diversos grados de polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, y copolímeros de acetato de vinilo y de vinilpirrolidona.

35 [0070] En una realización de los agentes activos de superficie, los agentes incluyen, pero sin limitación, los producidos a partir de tensioactivos no iónicos; en otra realización de los agentes activos de superficie, el agente es un éster de sorbitán polioxietilenado y en otra realización más del agente activo de superficie, los agentes incluyen los diversos grados de polisorbato, por ejemplo, polisorbato 80.

40 [0071] En otra realización de la invención, el agente formador de películas y el agente activo de superficie pueden incorporarse en cantidades similares o idénticas dentro del límite de las cantidades totales de inhibidor de la cristalización mencionadas en otros puntos.

45 [0072] El par así constituido asegura, de una manera destacada, los objetivos de la ausencia de cristalización en el recubrimiento y del mantenimiento de la apariencia estética de la piel humana o de la piel de animal, es decir sin tendencia a la adherencia o hacia un aspecto pegajoso, a pesar de la alta concentración de material activo.

50 [0073] En una realización de los agentes antioxidantes, los agentes son los convencionales en la técnica e incluyen, pero sin limitación, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio, galato de propilo, tiosulfato de sodio o una mezcla de no más de dos de los mismos.

55 [0074] Los adyuvantes de formulación mencionados anteriormente son bien conocidos por el técnico en la materia y se pueden obtener comercialmente o por medio de técnicas conocidas. Estas composiciones concentradas se preparan generalmente mediante la simple mezcla de los constituyentes definidos anteriormente; ventajosamente, el punto de partida es mezclar el material activo en el disolvente principal y a continuación se agregan los otros ingredientes o adyuvantes.

60 [0075] El volumen aplicado puede ser del orden de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 1 ml. En una realización para el volumen, el volumen es del orden de aproximadamente 0,5 ml, para los gatos y del orden de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 3 ml para los perros, en función del peso del animal.

65 [0076] En otra realización de la invención, la aplicación de una formulación spot-on de acuerdo con la presente invención también puede proporcionar una eficacia de larga duración y de amplio espectro cuando se aplica la solución al mamífero o ave. Las formulaciones spot-on se proporcionan para la administración tópica de una solución concentrada, suspensión, microemulsión o emulsión para aplicación intermitente en un lugar localizado en el animal, por lo general entre los dos hombros (solución del tipo Spot-On).

[0077] Para las formulaciones spot-on, el portador puede ser un vehículo portador líquido tal como se describe en la patente de Estados Unidos No. 6.426.333, que en una realización de la formulación spot-on comprende un disolvente y un codisolvente, en la que el disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butildiglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, dipropilenglicol *N*-butil éter, etanol, isopropanol, metanol, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, monometilacetamida, dipropilenglicol monometil éter, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona (por ejemplo, *N*-metil-pirrolidona), dietilenglicol monoetil éter, etilenglicol, ftalato de dietilo, ésteres de ácidos grasos, tales como el éster dietílico o adipato de diisobutilo, y una mezcla de al menos dos de estos disolventes y el codisolvente se selecciona del grupo que consiste en etanol absoluto, isopropanol o metanol.

[0078] El vehículo portador líquido puede contener opcionalmente un inhibidor de la cristalización seleccionado del grupo que consiste en un tensioactivo aniónico, un tensioactivo catiónico, un tensioactivo no iónico, una sal de amina, un tensioactivo anfótero o polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina, carboximetilcelulosa de sodio, y derivados acrílicos, o una mezcla de estos inhibidores de la cristalización.

[0079] Las formulaciones spot-on se pueden preparar disolviendo los principios activos en el vehículo farmacéuticamente o veterinario aceptable. Alternativamente, la formulación spot-on se puede preparar mediante la encapsulación del principio activo para dejar un residuo del agente terapéutico en la superficie del animal. Estas formulaciones variarán con respecto al peso del agente terapéutico en la combinación dependiendo de la especie de animal huésped a tratar, la gravedad y tipo de infección y el peso corporal del huésped.

[0080] Las formas de dosificación pueden contener de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5 g de un agente activo. En una realización de la forma de dosificación, la dosis es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un agente activo, típicamente de aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 800 mg, o aproximadamente 1.000 mg.

[0081] En una realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación a una concentración de aproximadamente 0,05 a 10% peso/volumen. En otra realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación como una concentración de aproximadamente 0,1 a 2% peso/volumen. En aún otra realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación como una concentración de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 1,5% peso/volumen. En aún otra realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación como una concentración de aproximadamente 1% peso/volumen.

[0082] Otra realización de la invención está dirigida a un procedimiento de tratamiento de infección endoparasitaria en un mamífero con necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de la invención.

[0083] En una realización para el tratamiento de la infección endoparasitaria es que los helmintos se seleccionan del grupo que consiste en, pero sin limitación, *Anaplocephala* (*Anoplocephala*), *Ancylostoma*, *Anecator*, *Ascaris*, *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*, *Cyathostomum*, *Cylicocyclus*, *Cylicodontophorus*, *Cylicostephanus*, *Craterostomum*, *Dictyocaulus*, *Dipetalonema*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Dracunculus*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Filaroides*, *Habronema*, *Haemonchus*, *Metastrongylus*, *Moniezia*, *Necator*, *Nematodirus*, *Nippostrongylus*, *Oesophagostomum*, *Onchocerca*, *Ostertagia*, *Oxyuris*, *Paracaris*, *Schistosoma*, *Strongylus*, *Taenia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris*, *Trichostrongylus*, *Triodontophorus*, *Uncinaria*, *Wuchereria*, y combinaciones de los mismos.

[0084] En otra realización de la invención, el helminto es *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Cooperia curticei*, *Nematodirus battus* y combinaciones de los mismos.

[0085] Otra realización de la invención está dirigida a un procedimiento de tratamiento de infección ectoparasitaria en un mamífero con necesidad del mismo, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de la invención.

[0086] En una realización para el tratamiento de infección ectoparasitaria, los infectados se seleccionan del grupo que consiste en, pero sin limitación, pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas, piojos, moscardas y combinaciones de los mismos.

Formulaciones y administración para uso agroquímico

[0087] Los compuestos de la fórmula (I) o sus sales se pueden emplear como tales o en forma de sus preparaciones (formulaciones) como combinaciones con otras sustancias activas como plaguicidas, tales como, por ejemplo,

insecticidas, atrayentes, esterilizantes, acaricidas, nematocidas, herbicidas, fungicidas, y con antidotos, fertilizantes y/o reguladores del crecimiento, por ejemplo como una mezcla previa/mezcla acabada.

5 **[0088]** Los insecticidas incluyen, por ejemplo, ésteres de ácido fosfórico, carbamatos, ésteres de ácidos carboxílicos, hidrocarburos clorados, fenilureas, sustancias preparadas por microorganismos.

[0089] Los ejemplos de insecticidas que opcionalmente se pueden mezclar incluyen pero sin limitación:
 ésteres de ácido fosfórico, tales como azinfos-etilo, azinfos-metilo, α -1(4-clorofenil)-4-(O-etil, S-propil)fosforiloxi-
 10 pirazol, clorpirifos, cumafós, demetón, demetón-N-S-metilo, diazinon, diclorvos, dimetoato, etoato, etoprofos, etrimfos, fenitrotión, fentiión, heptenofas, paratión, paratión-N-metilo, fosadona, pPoxim, pirimifos-etilo, pirimifós-metilo, profenofos, protiofos, sulfprofos, triazofos y tricloforon;
 carbamatos, tales como aldicarb, bendiocarb, metilcarbamato de α -2-(1-metilpropil)fenilo, butocarboxim, butoxicarboxim, carbaril, carbofurano, carbosulfán, cloetocarb, isoprocarb, metomilo, oxamilo, pirimicarb, promecarb, propoxur y tiodicarb;
 15 compuestos orgánicos de silicio (por ejemplo, dimetil(fenil)silil-metil 3-fenoxibencil éteres, tales como dimetil-(4-etoxifenil)-sililmetil 3-fenoxibencil éter) o (dimetilfenil)-silil-metil 2-fenoxi-6-piridilmetil éteres, tales como, por ejemplo, dimetil-(9-etoxi-fenil)-sililmetil 2-fenoxi-6-piridilmetil éter o [(fenil)-3-(3-fenoxifenil)-propil]dimetil-silanos, tal como, por ejemplo, (4-etoxife-N-il)-[3-(4-fluoro-3-fenoxifenil-propil)]dimetil-silano, silafluofeno;
 piretroides (que también son útiles por sus propiedades repelentes, por ejemplo, contra los mosquitos), tales como
 20 aletrina, alfametrina, bioresmetrina, bifentrina, cicloprotrina, ciflutrina, decametrina, cihalotrina, cipermetrina, deltametrina, alfa-ciano-3-fenil-2-metilbencil 2,2-dimetil-3-(2-cloro-2-trifluorometilvinil)ciclopropano-carboxilato, fenpropatrina, fenflutrina, fenvalerato, flucitrinato, flumetrina, fluvalinato, permetrina, resmetrina y tralometrina;
 nitroiminas y nitrometilenos, tales como 1-[(6-cloro-3-piridinil)-metil]-4,5-dihidro-N-nitro-1H-imidazol-2-amina (imidacloprid), N-[(6-cloro-3-piridil)-metil]-N²-ciano-N¹-metilacetamida (NI-25);
 25 abamectina, AC 303, 630 (clorfenapir), acefato, acrinatrina, alanicarb, aldoxicarb, aldrín, amitraz, azametifos, *Bacillus thuringiensis*, fosmet, fosfamidón, fosfina, praletrina, propafos, propetamfos, protoato, piraclofos, piretrinas, piridaben, piridafentiión, piriproxifen, quinalfos, RH-7988, rotenona, fluoruro de sodio, hexafluorosilicato de sodio, sulfotep, fluoruro de sulfurilo, aceites de alquitrán, teflubenzurón, teflutrina, temefos, terbufos, tetraclorvinfos, tetrametrina, O-2-terc-butyl-pirimidin-5-il-o-isopropilfosforiato, tiociclam, tiofanox, tiometón, tralometrina, triflumurón,
 30 trimetacarb, vamidotión, *Verticillium Lacanii*, XMC, xilicarb, benfuracarb, bensultap, bifentrina, bioaletrina, isómero de MERbioaletrina (S)-ciclopentenilo, bromofos, bromofos-etilo, buprofezin, cadusafos, polisulfuro de calcio, carbofenotión, cartap, quinometionato, clordano, clorfenvinfos, clorfluazuron, clormefos, cloropicrina, clorpirifos, cianofos, beta-ciflutrina, alfacipermetrina, cifenotrina, ciromazina, dazomet, DDT, demetón-N-S-metilsulfona, diafentiurón, dialifos, dicrotofos, diflubenzuron, dinoseb, deoxabenzofos, diazacarb, disulfotonsulfona, DNOC, empentrina, endosulfán, EPN, esfenvalerato, etiofencarb, etiión, etofenprox, fenobucarb, fenoxicarb, fensulfotión, fipronil, flucicloxuron, flufenprox, flufenoxurón, fonofos, formatenato, formotión, fosmetilan, furatiocarb, heptacloro, hexaflumurón, hidrametilnon, cianuro de hidrógeno, hidropreno, IPSP, isazofos, isoprotilano, isoxatiión, iodfenphos, cadertrina, lindano, malatión, mecarbam, mefosfolan, cloruro de mercurio, metam, metartizio, anisopliae, metacrifos, metamidofos, metidatiión, metiocarb, metopreno, metoxicloro, isotiocianato de metilo, metolcarb, mevinfos, monocrotofos, naled, Neodiprion sertifer NPV, nicotina, ometoato, oxidemetón-N-metilo, pentaclorofenol, aceites de petróleo, fenotrin, fentoato, forato.

45 **[0090]** Otros insecticidas que opcionalmente se pueden mezclar también pueden ser de la clase de los compuestos descritos por la patente de Estados Unidos 7.001.903.

[0091] Los fungicidas que opcionalmente se pueden mezclar incluyen, pero sin limitación:

(1) Triazoles, que incluyen, pero sin limitación:

50 azaconazol, propiconazol, tebuconazol, ciproconazol, metconazol, amitrol, azociclotina, BAS 480F, bitertanol, difenoconazol, fenbuconazol, fenclozazol, fenetanilo, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, imibenconazol, isozofos, miclobutanil, paclobutrazol, (\pm)-cis-1-(4-clorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-cicloheptanol, tetraconazol, triadimefón, triadimenol, triapentenol, triflumizol, triticonazol, uniconazol y sus sales metálicas y aductos de ácido.

(2) Imidazoles que incluyen, pero no se limitan a: imazalilo, pefurazoato, procloraz, triflumizol, 2-(1-terc-butyl)-1-(2-clorofenil)-3-(1,2,4-triazol-1-il)-propan-2-ol, tiazolcarboxanilidas tales como 2',6'-dibromo-2-metil-4-trifluorometoxi-4'-trifluorometil-1,3-tiazol-5-carboxanilida, 1-imidazolil-1-(4'-clorofenoxi)-3,3-dimetilbutan-2-ona y sus sales metálicas y aductos de ácidos.

(3) Compuestos de "(E)-2-fenil-3-metoxiacrilato de metilo" que incluyen, pero no se limitan a: (E)-2-[2-[6-(2-cianofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]3-metoxiacrilato de metilo, (E)-2-[2-[6-(2-tioamidofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (E)-2-[2-[6-(2-fluorofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (E)-2-[2-[6-(2,6-difluorofenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (E)-2-[2-[3-(pirimidin-2-iloxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (E)-2-[2-[3-(5-metilpirimidin-2-iloxi)-fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (E)-2-[2-[3-(fenil-sulfoniloxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (E)-2-[2-[3-(4-nitrofenoxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (E)-2-[2-[2-fenoxifenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (E)-2-[2-(3,5-dimetil-benzoil)pirrol-1-il]-3-metoxiacrilato de metilo, (E)-2-[2-(3-metoxifenoxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (E)-2[2-(2-fenileentonces-1-il)-fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (E)-2-[2-(3,5-diclorofenoxi)piridin-3-il]-3-metoxiacrilato de metilo, (E)-2-(2-(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenoxi)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo, (E)-2-(2-[3-(alfa-hidroxi-bencil)fenoxi]fenil)-3-metoxiacrilato de metilo, (E)-2-(2-(4-fenoxipiridin-2-iloxi)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo, (E)-2-[2-(3-n-propiloxifenoxi)fenil]3-metoxiacrilato de metilo, (E)-

- 2-[2-(3-isopropiloxifenoxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (E)-2-[2-[3-(2-fluorofenoxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (E)-2-[2-(3-etoxifenoxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (E)-2-[2-(4-terc-butil-piridin-2-iloxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (E)-2-[2-[3-(3-cianofenoxi)fenoxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (E)-2-[2-[(3-metilpiridin-2-iloximetil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (E)-2-[2-[6-(2-metilfenoxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (E)-2-[2-(5-bromo-piridin-2-iloximetil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (E)-2-[2-(3-(3-yodopiridin-2-iloxi)fenoxi)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (E)-2-[2-[6-(2-cloropiridin-3-iloxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (E),(E)-2-[2-(5,6-di-metilpirazin-2-ilmetiloximinometil)fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (E)-2-[2-[6-(6-metilpiridin-2-iloxi)pirimidin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (E),(E)-2-[2-(3-metoxifenil)metiloximinometil]-fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (E)-2-(2-(6-(2-azidofenoxi)-pirimidin-4-iloxi)fenil)-3-metoxiacrilato de metilo, (E),(E)-2-[2-[6-fenilpirimidin-4-il)-metiloximinometil]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (E),(E)-2-[2-[(4-clorofenil)-metiloximinometil]-fenil]-3-metoxiacrilato de metilo, (E)-2-[2-[6-(2-n-propilfenoxi)-1,3,5-triazin-4-iloxi]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo y (E),(E)-2-[2-[(3-nitrofenil)metiloximinometil]fenil]-3-metoxiacrilato de metilo;
- (4) Inhibidores de succinato deshidrogenasa que incluyen pero no se limitan a:
- (a) fenfuram, furcarbanilo, ciclafluramid, furmeciclo, seedvax, metsulfovax, pirocarbolid, oxicarboxina, shirlan, mebenilo (mepronilo), benodanilo, flutolanilo (Moncut);
- (b) derivados de naftaleno tales como terbinafina, naftifina, butenafina, 3-cloro-7-(2-aza-2,7,7-trimetil-oct-3-en-5-ina);
- (c) sulfenamidas tales como diclofluanida, tolilfluanida, folpet, fluorfolpet; captan, captofol;
- (d) bencimidazoles tales como carbendazim, benomilo, furatiocarb, fuberidazol, tiofonat-metilo, tiabendazol o sus sales;
- (e) derivados de morfolina tales como fenpropimorf, falimorf, dimetomorf, dodemorf, aldimorf, fenpropidina y sus arilsulfonatos tales como, por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico y ácido p-dodecilfenil-sulfónico;
- (f) ditiocarbamatos, cufraneb, ferbam, mancozeb, mancozeb, mancozeb, metam, metiram, tiram zeneb, ziram;
- (g) benzotiazoles tales como 2-mercaptobenzotiazol;
- (h) benzamidas tales como 2,6-dicloro-N-(4-trifluorometilbencil)-benzamida;
- (i) compuestos de boro tales como ácido bórico, ésteres bóricos, bórax;
- (j) formaldehído y compuestos liberadores de formaldehído tales como mono-(poli)-hemiformal de alcohol bencílico, oxazolidina, hexa-hidro-S-triazinas, N-metilolcloroacetamida, paraformaldehído, nitropirina, ácido oxolínico, tecloftalam;
- (k) tris-N-(ciclohexildiazienodioxo)-aluminio, N-(ciclo-hexildiazienodioxo)-tributilestaño o sales de K, bis-N-(ciclohexildiazienodioxo)-cobre, N-metilisotiazolin-3-ona, 5-cloro-N-metilisotiazolin-3-ona, 4,5-dicloro-N-octilisotiazolin-3-ona, N-octil-isotiazolin-3-ona, 4,5-trimetilen-isotiazolinona, 4,5-benzoisotiazolinona, N-metilolcloroacetamida;
- (l) aldehídos tales como cinamaldehído, formaldehído, glutaraldehído, β-bromocinamaldehído;
- (m) tiocianatos tales como tiocianatometiltiobenzotiazol, metilbistiocianato y similares;
- (n) compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de bencildimetiltetradecilamonio, cloruro de bencildimetil-dodecilamonio, cloruro de didecildimetilamonio;
- (o) derivados de yodo tales como diyodometil-p-tolilsulfona, alcohol 3-yodo-2-propinílico, 4-clorofenil-3-yodopropargilformal, etilcarbamato de 3-bromo-2,3-diyodo-2-propenilo, alcohol 2,3,3-triyodoalílico, alcohol 3-bromo-2,3-diyodo-2-propenílico, n-butilcarbamato de 3-yodo-2-propinilo, n-hexilcarbamato de 3-yodo-2-propinilo, ciclohexilcarbamato de 3-yodo-2-propinilo, fenilcarbamato de 3-yodo-2-propinilo;
- (p) derivados de fenol tales como tribromofenol, tetraclorofenol, 3-metil-4-clorofenol, 3,5-dimetil-4-clorofenol, fenoxietanol, diclorofeno, o-fenilfenol, m-fenilfenol, p-fenilfenol, 2-bencil-4-clorofenol y sus sales de metales alcalinos y de metales alcalinotérreos;
- (q) microbicidas que tienen un grupo halógeno activado tales como cloroacetamida, bronopol, bronidox, Tectamer, tal como 2-bromo-2-nitro-1,3-propanodiol, 2-bromo-4'-hidroxiacetofenona, 2,2-dibromo-3-nitrilo-propionamida, 1,2-dibromo-2,4-dicianobutano, β-bromo-β-nitroestireno;
- (r) piridinas tales como 1-hidroxi-2-piridina (y sus sales de Na, Fe, Mn, Zn), tetracloro-4-metilsulfonilpiridina, pirimetanol, mepanipirim, dipirition, 1-hidroxi-4-metil-6-(2,4,4-trimetilpentil)-2(H)-piridina;
- (s) jabones metálicos tales como naftenato de estaño, naftenato de cobre, naftenato de cinc, octoato de estaño, octoato de cobre, octoato de cinc, 2-etilhexanoato de estaño, 2-etilhexanoato de cobre, 2-etilhexanoato de cinc, oleato de estaño, oleato de cobre, oleato de cinc, fosfato de estaño, fosfato de cobre, fosfato de cinc, benzoato de estaño, benzoato de cobre y benzoato de cinc;
- (t) sales metálicas tales como hidroxicarbonato de cobre, dicromato de sodio, dicromato de potasio, cromato de potasio, sulfato de cobre, cloruro de cobre, borato de cobre, fluorosilicato de cinc, fluorosilicato de cobre y mezclas con fijadores;
- (u) óxidos tales como óxido de tributilestaño, Cu₂O, CuO, ZnO;
- (v) dialquilditiocarbamatos tales como sales de Na y Zn de dialquilditiocarbamatos, disulfuro de tetrametiluram, N-metil-ditiocarbamato de potasio;
- (w) nitrilos tales como 2,4,5,6-tetracloroisoflotalodinitrilo, ciano-ditioimidocarbamato de disodio;
- (x) quinolinas tales como 8-hidroxiquinolina y sus sales de Cu;
- (y) acid mucoclórico, 5-hidroxi-2(5H)-furanona;
- (z) 4,5-dicloroditiazolinona, 4,5-benzoditiazolinona, 4,5-trimetilenditiazolinona, 4,5-dicloro-(3H)-1,2-ditiol-3-ona, 3,5-dimetil-tetrahidro-1,3,5-tiadiazin-2-tiona, cloruro de N-(2-p-clorobenzoiletil)-hexaminio, N-hidroximetil-N'-metil-ditiocarbamato de potasio, cloruro de ácido 2-oxo-2-(4-hidroxi-fenil)acetohidroxímico, fenil-(2-cloro-ciano-vinil)sulfona, fenil-(1,2-dicloro-2-ciano-vinil)sulfona; y
- (aa) zeolitas que contienen Ag, Zn o Cu, solas o encerradas en compuestos activos poliméricos, o
- (bb) mezclas de más de uno de los fungicidas anteriormente mencionados.

Los herbicidas que son conocidos de la bibliografía y que pueden mencionarse, que pueden combinarse con los compuestos de fórmula (I), son, por ejemplo, las siguientes sustancias activas (Nota: los compuestos se designan tanto por el nombre común según la Organización internacional de normalización (ISO) como usando el nombre químico, si es apropiado, junto con un número de código habitual):

- 5 acetocloro; acifluorfen (-sodio); aclonifen; AKH 7088, es decir, ácido [[1-[5-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]-2-nitrofenil]-2-metoxietilideno]amino]oxi]acético y su éster metílico; alacloro; aloxidim (-sodio); ametrina; amicarbazona, amidocloro, amidosulfuron; amitrol; AMS, es decir, sulfamato de amonio; anilofos; asulam; atrazina; azafenidina; azimsulfuron (DPX-A8947); aziprotrina; barban; BAS516 H, es decir, 5-fluoro-2-fenil-4H-3,1-benzoxazin-4-ona; beflubutamida; benazolin (-etilo); benfluralina; benfuresato; bensulfuron(-metilo); bensulida; bentazona (-sodio);
- 10 benzobicclon; benzofenap; benzofluor; benzoilprop(-etilo); benztiазuron; bialafos (bilanafos); bifenox; bispiribac (-sodio); bromacilo; bromobutida; bromofenoxim; bromoxinilo; bromuron; buminafos; busoxinona; butacloro; butafenacilo; butamifos; butenacloro; butidazol; butralina; butroxidim; butilato; cafenstrol; (CH-900); carbetamida; carfentrazona (-etilo); caloxidim, CDAA, es decir, 2-cloro-N,N-di-2-propenilacetamida; CDEC, es decir, dietilditiocarbamato de 2-cloroalilo; clometoxifeno; clorambeno; clorazifop-butilo; clorbromuron; clorbunifam; clorfenac; clorfenac; clorflurenol-metilo; cloridazon; clorimuron(-etilo); clornitrofenol; clorotoluron; cloroxuron; clorprofam; clorsulfuron; clortal-dimetilo; clortiamid; clortoluron, cinidon(-metilo o -etilo), cinmetilina; cinosulfuron; cletodim; clefoxidim, clodinafop y sus derivados de éster (por ejemplo, clodinafop-propargilo); clomazona; clomeprop; cloproxidim; clopiralid; clopirasulfuron(-metilo); cloransulam(-metilo); cumiluron (JC 940); cianazina; cicloato; ciclosulfamuron (AC 104); cicloxidim; cicluron; cihalofop y sus derivados de éster (por ejemplo, éster butílico, DEH-112); ciperquat;
- 20 ciprozina; ciprazol; daimuron; 2,4-D; 2,4-DB; dalapon; dazomet, desmedifam; desmetrina; di-alato; dicamba; diclobenilo; dicloroprop(-P); diclofop y sus ésteres tales como diclofop-metilo; diclosulam, dietil(-etil); difenoxuron; difenzoquat; diflufenican; diflufenzopir; dimefuron; dimepiperato; dimetaclor; dimetametrina; dimetenamid (SAN-582H); dimetenamid(-P); dimetazona, dimetipin; dimexiflam, dimetrasulfuron, dinitramina; dinoseb; dinoterb; difenamid; dipropetrina; diquat; ditiopir; diuron; DNOC; eglinazina-etilo; EL 77, es decir, 5-ciano-1-(1,1-dimetiletil)-N-metil-1H-pirazol-4-carboxamida; endotal; epoprodan, EPTC; esprocarb; etalfuralin; etametsulfuron-metilo; etidimuron; etiozin; etofumesato; etoxifeno y sus ésteres (por ejemplo éster etílico, HC-252), etoxisulfuron, etobenzanid (HW 52); F5231, es decir, N-[2-cloro-4-fluoro-5-[4-(3-fluoropropil)-4,5-dihidro-5-oxo-1H-tetrazol-1-il]-fenil]jetanosulfonamida; fenoprop; fenoxan, fenoxaprop y fenoxaprop-P y sus ésteres, por ejemplo, fenoxaprop-P-etilo y fenoxaprop-etilo; fenoxidim; fentrazamida; fenuron; flamprop(-metilo o -isopropilo o -isopropil-L); flazasulfuron;
- 30 florasulam; fluazifop y fluazifop-P y sus ésteres, por ejemplo fluazifop-butilo y fluazifop-P-butilo; fluazolato, flucarbazona(-sodio); flucloralin; flufenacet (FOE 5043), flufenpir, flumetsulam; flumeturon; flumiclorac(-pentilo); flumioxazin (S-482); flumipropin; fluometuron; fluorocloridona, fluorodifeno; fluoroglicofeno(-etilo); flupoxam (KNW-739); flupropacilo (UBIC-4243); fluproanato, flupirsulfuron(-metilo, o -sodio); flurenol(-butilo); fluridona; flurocloridona; fluroxipir(-meptilo); flurprimidol, flurtamona; flutiacet(-metilo); flutiamida (también conocida como flufenacet);
- 35 fomesafen; foramsulfuron; fosamina; furilazol (MON 13900), furiloxifeno; glufosinato(-amonio); glifosato(-isopropilamonio); halosafeno; halosulfuron(-metilo) y sus ésteres (por ejemplo, el éster metílico, NC-319); haloxifop y sus ésteres; haloxifop-P (= R-haloxifop) y sus ésteres; HC-252 (éter difenílico), hexazinona; imazametabenz(-metilo); imazametapir; imazamox; imazapic, imazapir; imazaquin y sales tales como las sales de amonio; imazetametapir; imazetapir, imazosulfuron; indanofan; yodosulfuron(-metilo)(-sodio), ioxinilo; isocarbamid; isopropalina; isotroturon; isouron; isoxabeno; isoxaclortol; isoxaflutol; isoxapirifop; karbutilato; lactofeno; lenacilo; linuron; MCPA; MCPB; mecoprop; mefenacet; mefluidid; mesosulfuron(-metilo); mesotriona; metam, metamifop, metamitron; metazaclor; metabenztiазuron; metazol; metoxifenona; metildimron; metobenzuron, metobromuron; (S-)metolaclor; metosulam (XRD 511); metoxuron; metribuzin; metsulfuron-metilo; MK-616; molinato; monalida; monocarbamida dihidrogenosulfato; monolinuron; monuron; MT 128, es decir, 6-cloro-N-(3-cloro-2-propenil)-5-metil-N-fenil-3-piridazinamina; MT 5950, es decir, N-[3-cloro-4-(1-metiletil)-fenil]-2-metilpentanamida; naproanilida; nappropamida; naptalam; NC 310, es decir, 4-(2,4-diclorobenzoil)-1-metil-5-benciloxipirazol; neburon; nicosulfuron; nipiraclorfenol; nitralina; nitrofenol; nitrofluorfenol; norflurazon; orbencarb; orizalina; oxadiargilo (RP-020630); oxadiazona; oxasulfuron; oxaziclomefona; oxifluorfenol; paraquat; pebulato; ácido pelagónico; pendimetalin; penoxulam; pentanoclor, pentoxazona; perfluidona; petoxamid, fenisofam; fenmedifam; picloram; picolinafeno; piperofos; piriibuticarb; pirifenop-butilo; pretilaclor; primisulfuron(-metilo); procarbazona(-sodio); prociacina; prodiamina; profluazol, profluralin; proglinazina(-etilo); prometon; prometrina; propaclor; propanilo; propaquizafop; propazina; profam; propisoclor; propoxicarbazona(-sodio), propizamida; prosulfalin; prosulfocarb; prosulfuron (CGA-152005); prinaclor; piraclonilo, piraflufenol(-etilo); pirazolinato; pirazon; pirazosulfuron(-etilo); pirazoxifeno; piriibenzoxim; piriibuticarb; piridafol; piridato; piriftalid, pirimidobac(-metilo); piriitobac(-sodio) (KIH-2031); piroxofop y sus ésteres (por ejemplo, éster propargílico); quinclorac; quinmerac; quinoclamina, quinoxifop y sus derivados de éster, quizalofop y quizalofop-P y sus derivados de éster, por ejemplo, quizalofop-etilo; quizalofop-P-tefurilo y -etilo; renriduron; rimsulfuron (DPX-E 9636); S 275, es decir, 2-[4-cloro-2-fluoro-5-(2-propinilo)fenil]-4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol; secbumeton; setoxidim; siduron; simazina; simetrina; SN 106279, es decir, ácido 2-[[7-[2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi]-2-naftalenil]oxi]propanoico y su éster metílico; sulcotriona; sulfentrazona (FMC-97285, F-6285); sulfazuron; sulfometuron(-metilo); sulfosato (ICI-A0224); sulfosulfuron; TCA; tebutam (GCP-5544); tebutiuron; tepraloxidim; terbacilo; terbuticarb; terbuticlor; terbumeton; terbutilazina; terbutrina; TFH 450, es decir, N,N-dietil-3-[(2-etil-6-metilfenil)sulfonil]-1H-1,2,4-triazol-1-carboxamida; tenilclor (NSK-850); tiaflumida; tiazafluron; tiazopir (Mon-13200); tidiazimin (SN-24085); tifensulfuron(-metilo); tiobencarb; tiocarbazilo; tralcoxidim; tri-alato; triasulfuron; triaziflam; triazofenamida; tribenuron(-metilo); ácido 2,3,6-triclorobenzoico (2,3,6-TBA), triclopir; trifidano; trietazina; trifloxisulfuron(-sodio), trifluralina; triflusulfuron y ésteres (por ejemplo, éster metílico, DPX-66037); trimeturon;
- 65 tritosulfuron; tsitodef; vernolato; WL 110547, es decir, 5-fenoxi-1-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-tetrazol; UBH-509; D-489;

LS 82-556; KPP-300; NC-324; NC-330; KH-218; DPX-N8189; SC-0774; DOWCO-535; DK-8910; V-53482; PP-600; MBH-001; KIH-9201; ET-751; KIH-6127; KIH-2023 y KIH5996.

5 **[0092]** Protectores de herbicidas apropiados incluyen, pero no se limitan a, benoxacor, cloquintocet, ciometrinilo, cipsosulfamida, diclormid, diciclonon, dietolato, fenclorazol, fenclorim, flurazol, fluxofenim, furilazol, isoxadifen, mefenpir, mefenato, anhídrido naftálico y oxabetrinilo. Los componentes que pueden emplearse para las sustancias activas según la invención en formulaciones mixtas, por ejemplo, compuestos activos conocidos que se basan en una inhibición de, por ejemplo, acetolactato sintasa, acetyl-coenzima A carboxilasa, PS I, PS II, HPPDO, fitoeno desaturasa, protoporfirinógeno oxidasa, glutamina sintetasa, biosíntesis de celulosa, 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato
10 sintetasa. Tales compuestos, y también otros compuestos que pueden emplearse, cuyo mecanismo de acción es hasta un grado desconocido o diferente, se describen, por ejemplo, en Weed Research 26, 441-445 (1986), o "The Pesticide Manual", 12ª edición 2000 (también abreviado más adelante en el presente documento "PM"), The British Crop Protection Council and the Royal Soc. of Chemistry (editores) y bibliografía citada en su interior.

15 **[0093]** Los compuestos de fórmula (I) pueden formularse de diversas formas, dependiendo de los parámetros biológicos y/o quimicofísicos prevalecientes. Ejemplos de posibles formulaciones que son adecuadas son: polvos humectables (WP), polvos solubles en agua (SP), concentrados solubles en agua, concentrados emulsionables (EC), emulsiones (EW) tales como emulsiones de aceite en agua y de agua en aceite, disoluciones pulverizables, concentrados en suspensión (SC), dispersiones basadas en aceite o agua, disoluciones que son miscibles con
20 aceite, suspensiones en cápsula (CS), polvos (DP), productos de revestimiento de semillas, gránulos para aplicación por difusión y a la tierra, gránulos (GR) en forma de microgránulos, gránulos en espray, gránulos recubiertos y gránulos de adsorción, gránulos dispersables en agua (WG), gránulos solubles en agua (SG), formulaciones ULV, microcápsulas y ceras.

25 **[0094]** Las formas de estado sólido de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, Byrn et al, "Solid-State Chemistry of Drugs", segunda edición, SSCI Inc., (1999); Glusker et al., "Crystal Structure Analysis – A Primer", segunda edición, Oxford University Press, (1985).

30 **[0095]** Las formulaciones mencionadas pueden prepararse de un modo por sí conocido, por ejemplo, mezclando los compuestos activos con al menos un disolvente o diluyente, emulsionante, dispersante y/o aglutinante o fijador, repelente de agua y opcionalmente uno o más de un desecante, estabilizador de UV, un colorante, un pigmento y otros auxiliares de procesamiento.

35 **[0096]** Estos tipos de formulación individuales son conocidos en principio y se describen, por ejemplo, en: Winnacker-Küchler, "Chemische Technologie" [Tecnología química], volumen 7, C. Hauser Verlag, Munich, 4ª edición 1986; Wade van Valkenburg, "Pesticide Formulations", Marcel Dekker, N.Y., 1973; K. Martens, "Spray Drying Handbook", 3ª ed. 1979, G. Goodwin Ltd. London.

40 **[0097]** Los auxiliares de formulación necesarios tales como materiales inertes, tensioactivos, disolventes y otros aditivos también son conocidos y se describen, por ejemplo, en: Watkins, "Handbook of Insecticide Dust Diluents and Carriers", 2ª ed., Darland Books, Caldwell N.J.; H.v. Olphen, "Introduction to Clay Colloid Chemistry", 2ª ed., J. Wiley & Sons, N.Y.; C. Marsden, "Solvents Guide", 2ª ed., Interscience, N.Y. 1963; McCutcheon's "Detergents and Emulsifiers Annual", MC Publ. Corp., Ridgewood N.J.; Sisley y Wood, "Encyclopedia of Surface Active Agents", Chem. Publ. Co. Inc., N.Y. 1964; Schönfeldt, "Grenzflächenaktive Äthilenoxidaddukte" [Aductos de óxido de etileno
45 tensioactivos], Wiss. Verlagsgesell., Stuttgart 1976; Winnacker-Küchler, "Chemische Technologie" [Tecnología química], volumen 7, C. Hauser Verlag, Munich, 4ª ed. 1986.

50 **[0098]** Los polvos humectables son preparaciones que son uniformemente dispersables en agua y que, además de los compuestos de fórmula (I), también comprenden tensioactivos iónicos y/o no iónicos (humectantes, dispersantes), por ejemplo, alquilfenoles polioxietilados, alcoholes grasos polioxietilados, aminas grasas polioxietiladas, étersulfatos de poliglicol de alcoholes grasos, alcanosulfonatos o alquilbencenosulfonatos, lignosulfonato de sodio, 2,2'-dinaftilmetano-6,6'-disulfonato de sodio, dibutilnaftalenosulfonato de sodio o cualquier oleoilmetiltaurinato de sodio, además de un diluyente o sustancia inerte. Para preparar los polvos humectables, los compuestos de fórmula (I) se muelen, por ejemplo, finamente en aparatos convencionales tales como molinos de
55 martillos, molinos sopladores y molinos de chorro de aire y se mezclan con los auxiliares de formulación, tanto concomitantemente como después.

60 **[0099]** Se preparan concentrados emulsionables, por ejemplo, disolviendo los compuestos de fórmula (I) en un disolvente orgánico, por ejemplo butanol, ciclohexanona, dimetilformamida, xileno o más compuestos aromáticos de mayor punto de ebullición o hidrocarburos o mezclas de estos, con adición de uno o más tensioactivos iónicos y/o no iónicos (emulsionantes). Los emulsionantes que pueden usarse son, por ejemplo: sales de calcio de ácidos alquilarilsulfónicos tales como dodecilbencenosulfonato de calcio o emulsionantes no iónicos tales como ésteres poliglicólicos de ácidos grasos, éteres alquilarilpoliglicólicos, éteres poliglicólicos de alcoholes grasos, condensados de óxido de propileno/óxido de etileno, poli(éteres de alquilo), ésteres de sorbitano tales como ésteres de ácidos grasos de sorbitano o ésteres de sorbitano polioxietilenados tales como ésteres de ácidos grasos de sorbitano
65 polioxietilenados.

[0100] Se obtienen polvos moliendo la sustancia activa con sustancias sólidas finamente divididas, por ejemplo, talco o arcillas naturales tales como caolín, bentonita o pirofilita, o tierra de diatomeas.

5 **[0101]** Los concentrados en suspensión pueden basarse en agua o en aceite. Pueden prepararse, por ejemplo, por molienda en húmedo por medio de molinos de perlas comercialmente disponibles, si es apropiado, con adición de tensioactivos, como ya se ha mencionado anteriormente, por ejemplo, en el caso de los otros tipos de formulación.

10 **[0102]** Pueden prepararse emulsiones, por ejemplo, emulsiones de aceite en agua (EW), por ejemplo, por medio de agitadores, molinos coloidales y/o mezclas estáticas usando disolventes orgánicos acuosos y, si es apropiado, tensioactivos, como ya se ha mencionado anteriormente, por ejemplo, en el caso de los otros tipos de formulación.

15 **[0103]** Pueden prepararse gránulos tanto pulverizando los compuestos de fórmula (I) sobre material inerte granulado adsorbente como aplicando concentrados de sustancia activa sobre la superficie de vehículos tales como arena, caolinitas o de material inerte granulado, por medio de aglutinantes, por ejemplo poli(alcohol vinílico), poli(acrilato de sodio) o alternativamente aceites minerales. También pueden granularse sustancias activas adecuadas en el modo que es convencional para la producción de gránulos de fertilizante, si se desea en una mezcla con fertilizantes.

20 **[0104]** Se preparan gránulos dispersables en agua, como regla, por los procedimientos habituales tales como secado por pulverización, granulación en lecho fluidizado, granulación en disco, mezcla en mezcladoras de alta velocidad y extrusión sin material inerte sólido. Para preparar los gránulos en disco, lecho fluidizado, extrusora y pulverización véanse, por ejemplo, los procedimientos en "Spray-Drying Handbook" 3ª ed. 1979, G. Goodwin Ltd., London; J.E. Browning, "Agglomeration", Chemical and Engineering 1967, páginas 147 y siguientes; "Perry's Chemical Engineer's Handbook", 5ª ed., McGraw-Hill, New York 1973, pág. 8-57. En general, las preparaciones agroquímicas comprenden un intervalo seleccionado del grupo que consiste en de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 99% en peso y de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 95% en peso de compuestos de fórmula (I).

30 **[0105]** La concentración de compuestos de fórmula (I) en polvos humectables es, por ejemplo, de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 90% en peso, estando el resto hasta el 100% en peso compuesto por componentes de formulación habituales. En el caso de concentrados emulsionables, la concentración de compuestos de fórmula (I) puede ascender a intervalos seleccionados del grupo que consiste en de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 90% y de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 80% en peso. Las formulaciones en forma de polvos normalmente comprenden en el intervalo seleccionado del grupo que consiste en de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 30% en peso de compuestos de fórmula (I) y de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 20% en peso de compuestos de fórmula (I). Para disoluciones pulverizables comprenden un intervalo seleccionado del grupo que consiste en de aproximadamente el 0,05% a aproximadamente el 80% en peso de compuestos de fórmula (I) y de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 50% en peso de compuestos de fórmula (I). En el caso de los gránulos dispersables en agua el contenido de compuestos de fórmula (I) depende en parte de si los compuestos de fórmula (I) están en forma líquida o sólida y de qué auxiliares de granulación, cargas y similares están siendo usados. Los gránulos dispersables en agua, por ejemplo, comprenden un intervalo seleccionado del grupo que consiste en entre aproximadamente el 1 y aproximadamente el 95% y entre aproximadamente el 10% y aproximadamente el 80% en peso.

45 **[0106]** Además, las formulaciones de compuestos de fórmula (I) mencionadas comprenden, si es apropiado, los adhesivos, humectantes, dispersantes, emulsionantes, penetrantes, conservantes, agentes anticongelantes, disolventes, cargas, vehículos, colorantes, antiespumantes, inhibidores de la evaporación, reguladores del pH y reguladores de la viscosidad que son convencionales en cada caso.

50 **[0107]** Las mezclas según la invención pueden aplicarse por la tierra tanto pre-emergentemente como post-emergentemente. Las mezclas según la invención también pueden aplicarse por la hoja. Las mezclas según la invención pueden emplearse para el revestimiento de semillas. También es posible aplicar las mezclas según la invención por un sistema de irrigación, por ejemplo, por el agua para irrigación.

55 **Otros agentes activos para uso farmacéutico/veterinario**

60 **[0108]** También se pueden añadir a las composiciones de la invención principios activos farmacéuticos, plaguicidas o veterinarios adicionales que incluyen, pero no se limitan a, parasiticidas, que incluyen, acaricidas, antihelmínticos, endectocidas e insecticidas. Los agentes antiparasíticos pueden incluir tanto agentes ectoparasíticos como endoparasíticos. Los agentes farmacéuticos veterinarios son muy conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Plumb' Veterinary Drug Handbook, 5ª edición, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) o The Merck Veterinary Manual, 9ª edición, (enero de 2005)) e incluyen, pero no se limitan a, acarbosa, maleato de acepromazina, acetaminofeno, acetazolamida, acetazolamida sodio, ácido acético, ácido acetohidroxámico, acetilcisteína, acitretina, aciclovir, albendazol, sulfato de albuterol, alfentanilo HCl, alopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadina HCl, sulfato de amikacina, ácido aminocaproico, hidrogenosulfato de aminopentamida, aminofilina/teofilina, amiodarona HCl, amitraz, amitriptilina HCl, besilato de amlodipina, cloruro de amonio,

molibdenato de amonio, amoxicilina, amoxicilina, clavulanato de potasio, desoxicolato de anfotericina B, anfotericina B basada en lípidos, ampicilina, amprolio HCl, antiácidos (orales), antídoto, apomorfiona HCl, sulfato de apramicina, ácido ascórbico, asparaginasa, aspirina, atenolol, atipamezol HCl, besilato de atracurio, atropina, auranofina, aurotioglucosa, azaperona, azatioprina, azitromicina, baclofeno, barbitúricos, benazeprilo HCl, betametasona, cloruro de betanecol, bisacodilo, subsalicilato de bismuto, sulfato de bleomicina, undecilenato de boldenona, bromuros, mesilato de bromocriptina, budenosida, buprenorfina HCl, buspirona HCl, busulfano, tartrato de butorfanol, cabergolina, calcitonina de salmón, calcitrol, sales de calcio, captopril, carbenicilina indanil sódica, carbamazepil, carbimazol, carboplatino, carnitina, carprofeno, carvedilol, cefadroxilo, cefazolina sódica, cefixima, cefoperazona sodica, cefotaxima sódica, cefotetan disódico, cefoxitina sódica, cefpodoxima proxetilo, ceftazidima, ceftiofur sódico, ceftiofur HCl, ceftioxona sódica, cefalexina, cefalosporinas, cefapirina, carbón (activado), clorambucilo, cloranfenicol, clordiazepóxido, clordiazepóxido +/-bromuro de clidinio, clorotiazida, maleato de clorfeniramina, clorpromazina HCl, clorpropamida, clortetraciclina, gonadotropina coriónica (HCG), cromo, cimetidina, ciprofloxacina, cisaprida, cisplatino, sales de citrato, claritromicina, fumarato de clemastina, clembuterol HCl, clindamicina, clofazimina, clomipramina HCl, clonazepam, clonidina, cloprostenol sódico, clorazepato dipotásico, clorsulon, cloxacilina, fosfato de codeína, colchicina, corticotropina (ACTH), cosintropina, ciclofosfamida, ciclosporina, ciproheptadina HCl, citarabina, dacarbazina, dactinomomicina/actinomomicina D, dalteparina sódica, danazol, dantroleno sódico, dapsona, decoquinato, mesilato de deferoxamina, deracoxib, acetato de deslorelina, acetato de desmopresina, pivalato de desoxicorticosterona, detomidina HCl, dexametasona, dexpanthenol, dexrazoxano, dextrano, diazepam, diazóxido (oral), diclorfenamida, diclorvos, diclofenac sódico, dicloxacilina, citrato de dietilcarbamazina, dietilestilbestrol (DES), difloxacina HCl, digoxina, dihidrotaquisterol (DHT), diltiazem HCl, dimenhidrinato, dimercaprol/BAL, sulfóxido de dimetilo, trometamina de dinoprost, difenilhidramina HCl, fosfato de disopiramida, dobutamina HCl, docusato/DSS, mesilato de dolasetron, domperidona, dopamina HCl, doramectina, doxapram HCl, doxepina HCl, doxorubicina HCl, doxiciclina, edetato de calcio disódico, EDTA cálcico, cloruro de edrofonio, enalapril/enalaprilato, enoxaparina sódica, enrofloxacin, sulfato de efedrina, epinefrina, epoetina/eritropoyetina, eprinomectina, epsiprantel, eritromicina, esmolol HCl, cipionato de estradiol, ácido etacrínico/etacrinato sódico, etanol (alcohol), etidronato sódico, etodolac, etomidato, agentes de eutanasia con pentobarbital, famotidina, ácidos grasos (esenciales/omega), felbamato, fenbendazol, fentanilo, sulfato ferroso, filgrastim, finasterida, fipronilo, florfenicol, fluconazol, flucitosina, acetato de fludrocortisona, flumazenilo, flumetasona, meglumina de flunixin, fluorouracilo (5-FU), fluoxetina, propionato de fluticasona, maleato de fluvoxamina, fomepizol (4-MP), furazolidona, furosemida, gabapentina, gemcitabina HCl, sulfato de gentamicina, glimepirida, glipizida, glucagón, agentes de glucocorticoides, glucosamina/sulfato de condroitina, glutamina, gliburida, glicerina (oral), glicopirrolato, gonadorelina, griseofulvina, guaifenesina, halotano, hemoglobina glutamer-200 (Oxyglobin®), heparina, hetastarch, hialuronato sódico, hidrazalina HCl, hidroclorotiazida, bitartrato de hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxurea, hidroxizina, ifosfamida, imidacloprid, dipropionato de imidocarb, impenem-cilastatina sódica, imipramina, lactato de inaminona, insulina, interferón alfa-2a (recombinante humano), yoduro (sodio/potasio), ipecac (jarabe), ipodato sódico, dextrano de hierro, isoflurano, isoproterenol HCl, isotretinoína, isoxsuprina HCl, itraconazol, ivermectina, caolín/pectina, ketamina HCl, ketoconazol, ketoprofeno, trometamina de ketorolac, lactulosa, leuprolida, levamisol, levetiracetam, levotiroxina sódica, lidocaína HCl, lincomicina HCl, liotironina sódica, lisinopril, lomustina (CCNU), lufenuro, lisina, magnesio, manitol, marbofloxacina, mecloretamina HCl, meclizina HCl, ácido meclofenámico, medetomidina HCl, triglicéridos de cadena media, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melarsomina, la melatonina, meloxicam, melfalan, meperidina HCl, mercaptopurina, meropenem, metformina HCl, metadona HCl, metazolamida, mandelato/hipurato de metenamina, metimazol, metionina, metocarbamol, metohexital sódico, metotrexato, metoxiflurano, azul de metileno, metilfenidato, metilprednisolona, metoclopramida HCl, metoprolol, metonidazol, mexiletina HCl, mibolerlona, midazolam HCl, milbemicina oxima, aceite mineral, minociclina HCl, misoprostol, mitotano, mitoxantrona HCl, tartrato de morantel, sulfato de morfina, moxidectina, naloxona HCl, decanoato de mandrolona, naproxeno, analgésicos de agonistas narcóticos (opiáceos), sulfato de neomicina, neostigmina, niacinamida, nitazoxanida, nitenpiram, nitrofurantoina, nitroglicerina, nitroprusiato sódico, nizatidina, novobiocina sódica, nistatina, acetato de octreotida, olsalazina sódica, omeprazol, ondansetron, anti-diarréicos opiáceos, orbifloxacina, oxacilina sódica, oxazepam, oxfendazol, cloruro de oxibutinina, oximorfona HCl, oxitetraciclina, oxitocina, pamidronato disódico, pancreolipasa, bromuro de pancuronio, sulfato de paromomicina, parozetina HCl, pencilamina, penicilinas de información general, penicilina G, penicilina V potásica, pentazocina, pentobarbital sódico, pentosano polisulfato sódico, pentoxifilina, mesilato de pergolida, fenobarbital, fenoxibenzamina HCl, fenilbutazona, fenilefrina HCl, fenilpropanolamina HCl, fenitoína sódica, feromonas, fosfato parenteral, fitonadiona/vitamina K-1, pimobendan, piperazina, pirlimicina HCL, piroxicam, glicosaminoglicano polisulfatado, ponazuril, cloruro de potasio, cloruro de pralidoxima, praziquantel, prazosina HCl, prednisolona/prednisona, primidona, procainamida HCl, procarbazona HCl, proclorperazina, bromuro de propantelina, inyección de *Propionibacterium acnes*, propofol, propranolol HCl, sulfato de protamina, pseudoefedrina HCl, muciloide hidrófilo de psilio, pamoato de pirantel, bromuro de piridostigmina, maleato de pirlamina, pirimetamina, quinacrina HCl, quinidina, ranitidina HCl, rifampicina, s-adenosil-metionina (SAME), laxante salino/hiperosmótico, selamectina, selegilina HCl/1-deprenilo, sertralina HCl, sevelamer HCl, sevoflurano, silimarina/cardo mariano, bicarbonato sódico, poliestireno sulfonato sódico, estibogluconato sódico, sulfato sódico, tiosulfato sódico, somatotropina, sotalol HCl, espectinomomicina HCl, espirolactona, estanozolol, estreptocinasas, estreptozocina, succinero, cloruro de succinilcolina, sucralfato, citrato de sufentanilo, sulfaclorpiridazina sódica, sulfadiazina/trimetoprim, sulfametoxazol/trimetoprim, sulfadimentoxina, sulfadimetoxina/ormetoprim, sulfasalazina, taurina, tepoxalina, terbinafina HCl, sulfato de terbutalina, testosterona, tetraciclina HCl, tiabendazol, tiacetarsamida sódica, tiamina HCl, tioguanina, tiopental sódico, tiotepa, tirotropina, tiamulina, ticarcilina disódica, tiletamina HCl HCl/zolazepam,

tilmicosina, tiopronina, sulfato de tobramicina, tocainida HCl, tolazolina HCl, ácido telfenámico, topiramato, tramadol HCl, triamcinolona acetónido, trientina HCl, trilostano, tartrato de trimepraxina con prednisolona, tripelennamina HCl, tilosina, urdosiol, ácido valproico, vanadio, vancomicina HCl, vasopresina, bromuro de vecuronio, verapamilo HCl, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vitamina E/selenio, warfarina sódica, xilazina HCl, yohimbina HCl, zafirlukast, zidovudina (AZT), acetato de cinc/sulfato de cinc, zonisamida y mezclas de los mismos.

[0109] En una realización de la invención, otros compuestos de arilpirazol, tales como fenilpirazoles, tal como se describe anteriormente en los antecedentes, (por ejemplo, fipronilo, piriprol) son conocidos en la técnica y son adecuados para combinación con los compuestos de ariloazol-2-il cianoetilamino la invención. Ejemplos de tales compuestos de arilpirazol incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en las patentes de Estados Unidos N° 6.001.384; 6.010.710; 6.083.519; 6.096.329; 6.174.540; 6.685.954 y 6.998.131, cada uno asignado a Merial, Ltd., Duluth, GA).

[0110] En otra realización de la invención, se pueden añadir a las composiciones de la invención ácido nodulisporico y sus derivados (una clase conocida de agentes acaricidas, antihelmínticos, antiparasitarios e insecticidas). Estos compuestos se utilizan para tratar o prevenir infecciones en humanos y animales y se describen, por ejemplo, en las patentes de Estados Unidos No. 5.399.582, 5.962.499, 6.221.894 y 6.399.786. La composición puede incluir uno o más de los derivados de ácido nodulisporico conocidos en la técnica, incluyendo todos los estereoisómeros, tales como los descritos en la bibliografía citada anteriormente.

[0111] En otra realización de la invención, se pueden añadir a las composiciones de la invención una o más lactonas macrocíclicas, que actúan como un acaricida, un agente antihelmíntico y un insecticida.

[0112] Las lactonas macrocíclicas también incluyen, pero no se limitan a, avermectinas tales como abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina y milbemecinas tales como milbemectina, milbemicina D, moxidectina y nemadectina. Se incluyen los derivados de 5-oxo y 5-oxima de dichas avermectinas y milbemecinas. Ejemplos de combinaciones de pesticidas activos con lactonas macrocíclicas incluyen, pero no se limitan a, aquellas descritas en las patentes de Estados Unidos No. 6.426.333; 6.482.425; 6.962.713 y 6.998.131, cada una asignada a Merial, Ltd., Duluth, GA.

[0113] Los compuestos de lactonas macrocíclicas se conocen en la técnica y pueden obtenerse comercialmente o por técnicas de síntesis conocidas en la técnica. Se hace referencia a la bibliografía técnica y comercial ampliamente disponible. Para avermectinas, ivermectina y abamectina puede hacerse referencia, por ejemplo, al trabajo "Ivermectin and Abamectin", 1989, por M.H. Fischer y H. Mrozik, William C. Campbell, publicado por Springer Verlag, o Albers-Schönberg y col. (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-4221. Para doramectina puede consultarse "Veterinary Parasitology", vol. 49, n° 1, julio de 1993, 5-15. Para milbemecinas puede hacerse referencia, entre otros, a Davies H.G. y col., 1986, "Avermectins and Milbemecins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. y col., 1983, Synthesis of Milbemecins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, patente de Estados Unidos No. 4.134.973 y EP 0 677 054.

[0114] Las lactonas macrocíclicas son productos tanto naturales como derivados semi-sintéticos de las mismas. La estructura de las avermectinas y milbemecinas están estrechamente relacionadas, por ejemplo, compartiendo un anillo de lactona macrocíclico de 16 miembros complejo; las milbemecinas carecen del resto glucosídico de las avermectinas. Las avermectinas de producto natural se desvelan en la patente de Estados Unidos n° 4.310.519 a Albers-Schönberg y col., y los compuestos de 22,23-dihidroavermectina se desvelan en Chabala y col., patente de Estados Unidos n° 4.199.569. También se hace mención a Kitano, patente de Estados Unidos n° 4.468.390, Beuvry y col., patente de Estados Unidos n° 5.824.653, EP 0 007 812 A1, memoria descriptiva de patente de RU 1 390 336, documento EP 0 002 916, y la patente de Nueva Zelanda a Ancare n° 237 086, entre otras. Las milbemecinas que se producen naturalmente se describen en Aoki y col., patente de Estados Unidos n° 3.950.360, además de en las diversas referencias citadas en "The Merck Index" 12ª ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, New Jersey (1996). La latidectina se describe en "International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)", WHO Drug Information, vol. 17, n° 4, pág. 263- 286 (2003). Los derivados semisintéticos de estas clases de compuestos son muy conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n° 5.077.308, la patente de Estados Unidos n° 4.859.657, la patente de Estados Unidos n° 4.963.582, la patente de Estados Unidos n° 4.855.317, la patente de Estados Unidos n° 4.871.719, la patente de Estados Unidos n° 4.874.749, la patente de Estados Unidos n° 4.427.663, la patente de Estados Unidos n° 4.310.519, la patente de Estados Unidos n° 4.199.569, la patente de Estados Unidos n° 5.055.596, la patente de Estados Unidos n° 4.973.711, la patente de Estados Unidos n° 4.978.677, la patente de Estados Unidos n° 4.920.148 y el documento EP 0 667 054.

[0115] En otra realización de la invención, la clase de acaricidas o insecticidas conocidos como reguladores del crecimiento de insectos (RCI) también puede añadirse a las composiciones de la invención. Los compuestos que pertenecen a este grupo son muy conocidos para el médico y representan una amplia gama de diferentes clases químicas. Estos compuestos actúan todos interfiriendo con el desarrollo o crecimiento de las plagas de insectos. Los reguladores del crecimiento de insectos se describen, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n° 3.748.356; la patente de Estados Unidos n° 3.818.047; la patente de Estados Unidos n° 4.225.598; la patente de Estados Unidos

nº 4.798.837; la patente de Estados Unidos nº 4.751.225, los documentos EP 0 179 022 o U.K. 2 140 010, además de las patentes de Estados Unidos nº 6.096.329 y 6.685.954 (ambas asignadas a Merial Ltd., Duluth, GA). Ejemplos de RCI adecuados para su uso incluyen, pero no se limitan a, metopreno, piriproxifeno, hidropreno, ciromazina, fluazuron, lufenuron, novaluron, piretroides, formamidinas y 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilurea).

[0116] Un agente antihelmíntico que puede combinarse con el compuesto de la invención para formar una composición puede ser un compuesto de bencenodisulfonamida que incluye, pero no se limita a, clorsulon; o un agente cestodal que incluye, pero no se limita a, praziquantel, pirantel o morantel.

[0117] Un agente antiparasítico que puede combinarse con el compuesto de la invención para formar una composición puede ser un péptido biológicamente activo o proteína que incluye, pero no se limita a, depsi péptidos, que actúan en la unión neuromuscular estimulando receptores presinápticos que pertenecen a la familia de los receptores de secretina que producen la parálisis y muerte de parásitos. En una realización del depsi péptido, el depsi péptido es emodepsido.

[0118] Un agente insecticida que puede combinarse con el compuesto de la invención para formar una composición puede ser una espinosina (por ejemplo, espinosad) o un compuesto derivado de piridilmetilo sustituido tal como imidacloprid. Agentes de esta clase se describen anteriormente y, por ejemplo, en la patente de Estados Unidos nº 4.742.060 o en el documento EP 0 892 060, ambos de los cuales se incorporan en el presente documento por referencia. Estará perfectamente dentro del nivel de habilidad del médico decidir qué compuesto individual puede usarse en la formulación inventiva para tratar una infección particular de un insecto. Para endoparásitos, los parasiticidas que se pueden combinar incluyen, pero sin limitación, pirantel, morantel, benzimidazoles (incluyendo albendazol, cambendazol, tiabendazol, fenbendazol, febantel, oxfendazol, oxibendazol, mebendazol triclabendazol y netobimina), levamisol, closantel, rafoxanide, nitroxinil, disophenol y parahercuamida. Para ectoparásitos, los insecticidas que se pueden combinar también incluyen, pero sin limitación, piretroides, organofosfatos y neonicotinoides, tales como imidacloprid, así como compuestos tales como antagonistas de receptor de metaflumizona, amitraz y rianodina.

[0119] Cuando corresponda, el agente antihelmíntico, antiparasítico e insecticida también puede seleccionarse del grupo de compuestos descrito anteriormente como adecuado para uso agroquímico. En general, el agente pesticida adicional se incluye en una dosis de entre aproximadamente 0,1 µg y aproximadamente 10 mg. En una realización de la invención, el agente pesticida adicional se incluye en una dosis de entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 10 mg. En otra realización de la invención, el agente pesticida adicional se incluye en una dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 µg/kg de peso de animal. En otra realización más de la invención, el agente pesticida adicional se incluye en una dosis entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 mg/kg de peso de animal. En otra realización más de la invención, el agente pesticida adicional se incluye en una dosis entre aproximadamente 0,5 y 50 mg/kg.

[0120] Las proporciones, en peso, del compuesto de benzotriazol-2-il-acetamidonitrilo y el agente pesticida adicional están, por ejemplo, entre aproximadamente 5/1 y aproximadamente 10.000/1. Sin embargo, un experto en la materia podría seleccionar la relación apropiada de compuesto de benzotriazol-2-il-acetamidonitrilo y agente pesticida adicional para el huésped previsto y el uso del mismo.

[0121] Otro aspecto de la invención es el procedimiento de preparación de los compuestos de ariloazol-2-il-cianoetilamino de la invención.

EJEMPLOS

[0122] Todas las temperaturas se expresan en grados Centígrados; temperatura ambiente significa de 20 a 25°C. Los reactivos se adquirieron de fuentes comerciales o se prepararon siguiendo procedimientos de la bibliografía.

DCM = diclorometano

THF = tetrahidrofurano

MeOH = metanol

EtOH = etanol

EA = acetato de etilo

DMF = dimetilformamida

AcOH = ácido acético

TFA = ácido trifluoroacético

TEA = trietilamina

DIEA = diisopropiletilamina

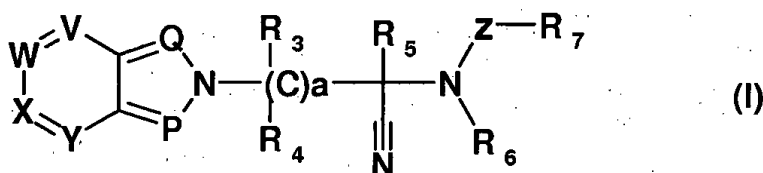
[0123] Los espectros de resonancia magnética de protón y flúor (respectivamente 1H RMN y 19F RMN) se registraron en un espectrómetro Varian INOVA RMN [400 MHz (1H) o 500 MHz (1H) y 377 MHz (19F)]. Todos los espectros se determinaron en los disolventes indicados. Los desplazamientos químicos se indican en ppm de campo

bajo de tetrametilsilano (TMS), referenciado al pico de protón residual del pico del disolvente respectivo para ^1H RMN. Las constantes de acoplamiento interprotónico se indican en Hertz (Hz).

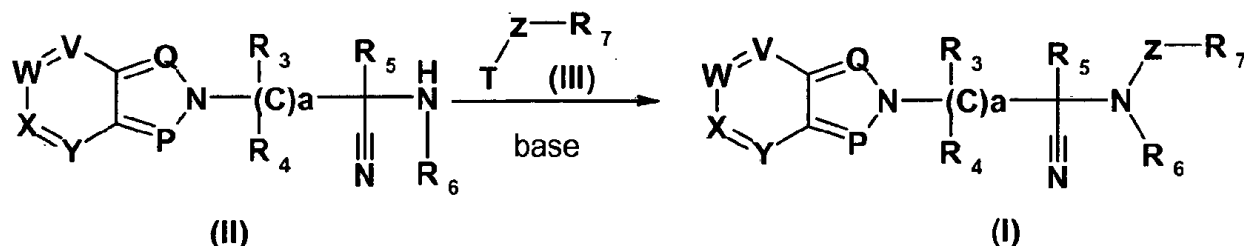
[0124] Los espectros LC-MS se obtuvieron utilizando un instrumento Thermofinnigan AQA MS ESI, utilizando una columna Phenomenex Aqua 5 micras C18 125A 50 x 4,60 mm y un gradiente lineal de 55% de metanol:1% de acetonitrilo en agua a 100% de metanol durante 3 minutos. El 100% de metanol se mantuvo durante 2 minutos. Alternativamente, se obtuvieron espectros LCMS utilizando un Agilent 1200SL HPLC equipado con un espectrómetro de masas 6130 que operaba con ionización por electrospray; los datos cromatográficos se obtuvieron utilizando un Shimadzu de Shim-pack XR-ODS, 3,0 x 30 mm, columna de tamaño de partícula de 2,2 micras y un gradiente de agua:metanol de 15% de metanol a 95% de metanol en 2,2 minutos bajo un flujo de 1,5 ml/min; se aplicó un mantenimiento a 95% de metanol al final del gradiente durante 0,8 minutos; y las dos fases móviles de agua y metanol contenían ácido fórmico al 0,1%.

PROCEDIMIENTOS SINTÉTICOS GENERALES

[0125] Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante la aplicación o adaptación de procedimientos conocidos (es decir, procedimientos usados hasta ahora o descritos en la bibliografía química).



Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) pueden obtenerse mediante un procedimiento en el que el compuesto (II) se hace reaccionar con el compuesto (III), en los que R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , P, Q, V, W, X, Y, Z y A son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y T es un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, toluenosulfonilo y similares.



La reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de una base en un disolvente.

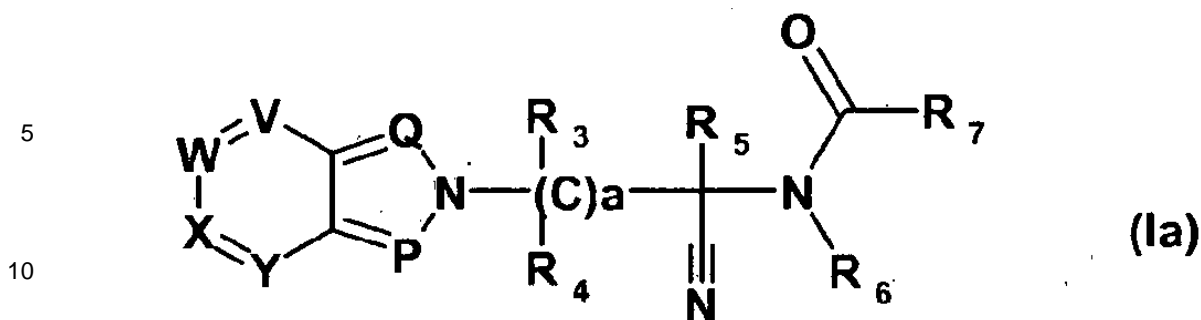
[0126] La base a utilizar en esta reacción incluye, por ejemplo, pero sin limitación, bases inorgánicas, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares, bases orgánicas, tales como dimetilaminopiridina, trietilamina, diisopropilamina, 1,8-diazabicyclo [5.4.0]-7-undeceno y similares.

[0127] El disolvente a utilizar en la reacción incluye, por ejemplo, pero sin limitación, éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y similares, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares.

[0128] La temperatura de reacción está habitualmente en el intervalo de -78°C a 150°C , preferiblemente en el intervalo de -20°C a 80°C y el tiempo de reacción está normalmente en el intervalo de 1 a 72 horas.

[0129] Después de completar la reacción, los compuestos de fórmula (I) pueden aislarse mediante el empleo de procedimientos convencionales, tales como la adición de la mezcla de reacción a agua, extracción con un disolvente orgánico, concentración del extracto y similares. El compuesto aislado de fórmula (I) se puede purificar mediante una técnica, tal como cromatografía, recristalización y similares, si es necesario.

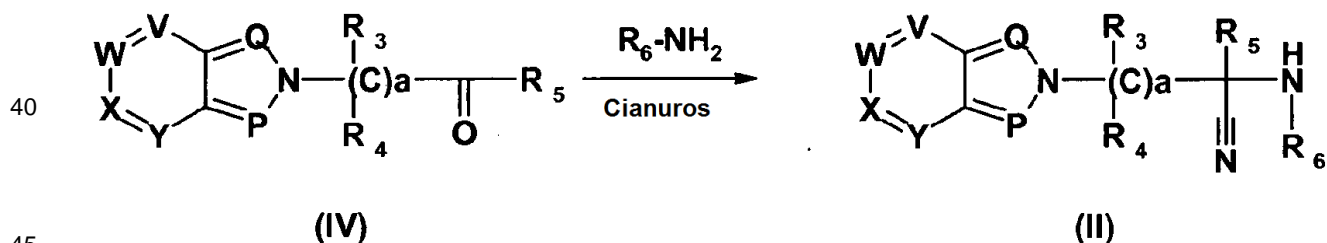
[0130] Los compuestos de fórmula (Ia) se pueden preparar mediante la aplicación o adaptación de procedimientos conocidos de formación de amida (es decir, procedimientos usados hasta ahora o descritos en la bibliografía química).



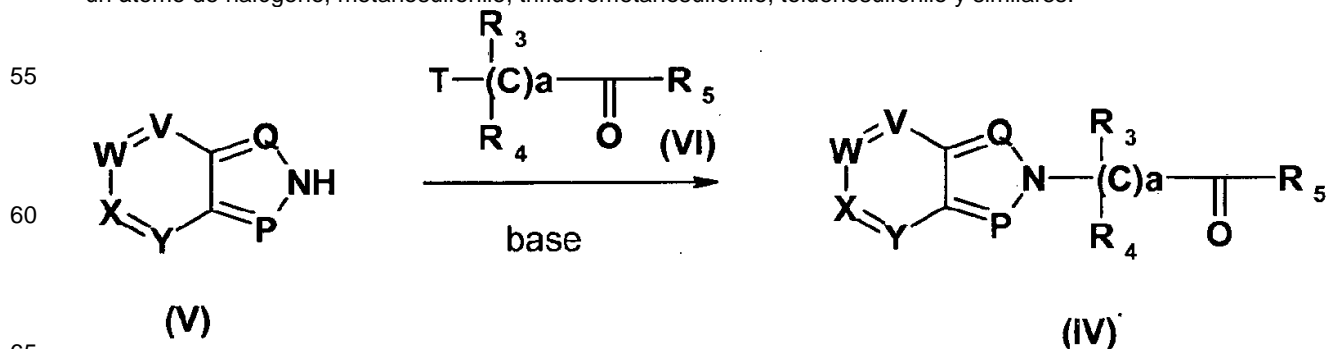
15 Existen muchos procedimientos disponibles para la formación de enlaces amida entre un derivado de amina, tal como los derivados de α -aminonitrilo de fórmula (II) y un ácido carboxílico con el uso de agentes de acoplamiento. Se han desarrollado procedimientos que utilizan reactivos, tales como carbodiimidas como agentes de acoplamiento de amida. Estas carbodiimidas incluyen, por ejemplo, dicitclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y similares. También se han utilizado catalizadores, tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y derivados del mismo. Un resumen de estos procedimientos se encuentra en "Comprehensive Organic Transformations", R.C. Larock, VCH Publishers (1989) pp. 972-972. Una visión general de estas transformaciones también está disponible en "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures (sexta edición)", Michael B. Smith y Jerry March, Wiley-Interscience Publishers, (2007), pp 1431-1434.

25 [0131] Otra reacción general para la preparación de amidas es el tratamiento de haluros de acilo con amina. Dicha transformación es bien conocida por los expertos en la técnica y está disponible una descripción general de tales transformaciones en "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures (sexta edición)", Michael B. Smith y Jerry March, Wiley-Interscience Editores, (2007), pp 1427-1429.

30 [0132] Los derivados de α -aminonitrilo de fórmula (II) se pueden preparar en una etapa mediante el tratamiento de compuestos de carbonilo de la fórmula general (IV) con una fuente de cianuro adecuada, tal como cianuro de sodio, cianuro de potasio, cianuro de trimetilsililo y similares, con aminas de fórmula general R_6-NH_2 , tales como amoníaco, metilamina y similares, y generalmente en presencia de sal de amonio, tal como cloruro de amonio y similares. Los expertos en la materia reconocerán esto como la síntesis de Strecker (véase, por ejemplo la página 1391 en "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures (sexta edición)", Michael B. Smith y Jerry March, Wiley-Interscience Publishers, (2007).



50 [0133] Los compuestos de carbonilo de la fórmula (IV) se pueden preparar mediante el tratamiento de un NH-arilazol de fórmula general (V) con el compuesto de fórmula general (VI) en la que, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , P, Q, V, W, X, Y, A, m y n son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y T es un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, toluenosulfonilo y similares.



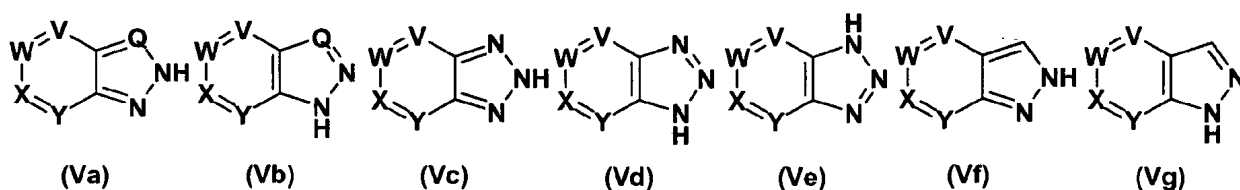
La reacción se lleva a cabo generalmente en presencia de una base en un disolvente.

[0134] La base a utilizar en esta reacción incluye, por ejemplo, pero sin limitación, bases inorgánicas, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares, bases orgánicas, tales como dimetilaminopiridina, trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo [5.4.0]-7-undeceno y similares. El disolvente a utilizar en la reacción incluye, por ejemplo, pero sin limitación, éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y similares, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares.

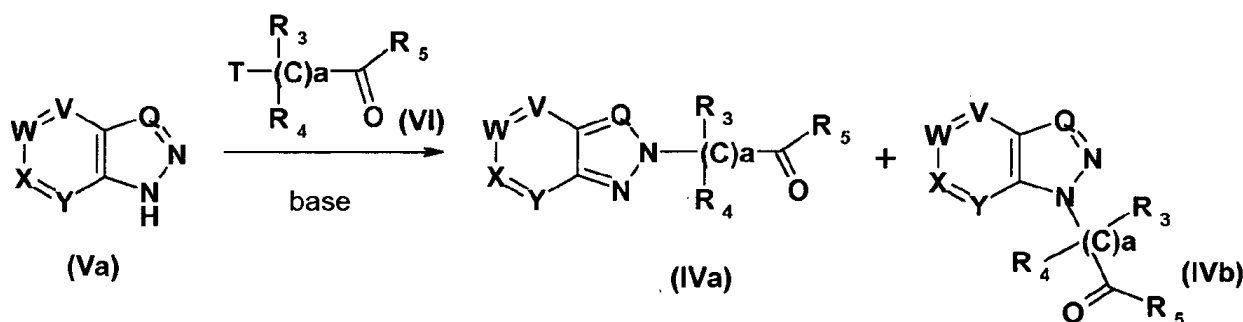
[0135] La temperatura de reacción está habitualmente en el intervalo de -78°C a 150°C, preferiblemente en el intervalo de -20°C a 80°C y el tiempo de reacción está normalmente en el intervalo de 1 a 72 horas. Después de completar la reacción, los compuestos de fórmula (IV) pueden aislarse mediante el empleo de procedimientos convencionales, tales como la adición de la mezcla de reacción a agua, extracción con un disolvente orgánico, concentración del extracto y similares. El compuesto aislado de fórmula (IV) se puede purificar mediante una técnica, tal como cromatografía, recristalización y similares, si es necesario.

[0136] El 2H-NH-arilo-azol de fórmula (Va), (fórmula (V) con P=N), generalmente se representa como su estructura tautomérica 1H-NH-arilo-azol (Vb). Específicamente, 2H-benzotriazol de fórmula (Vc) y 2H-indazol de fórmula (Ve) generalmente se representan como sus formas tautoméricas alternativas, respectivamente 1H-benzotriazol de las fórmulas (Vd) o (Ve) y 1H-indazol de fórmula (Vg).

[0137] Una discusión sobre tautomería del heterociclos se puede encontrar en "The Tautomerism of Heterocycles, Advances in Heterocyclic Chemistry Supplement 1", eds. José Elguero, Claude Marzin, Alan R. Katritzky y Paolo Linda, Academic Press Publishers, (1976).



[0138] Cuando los compuestos de carbonilo de la fórmula (IVa) se prepararon mediante tratamiento de un 1H-NH-arilo-azol de fórmula general (Va) con el compuesto de fórmula general (VI), también se obtuvieron habitualmente compuestos de carbonilo regioisómeros de fórmula (IVb). Estos se podrían separar de compuestos de carbonilo deseados de fórmula (IVa) mediante una técnica estándar de purificación conocida por los expertos en la técnica tales como, pero sin limitación, cromatografía líquida utilizando columna de sílice de fase normal o fase inversa y cristalización.

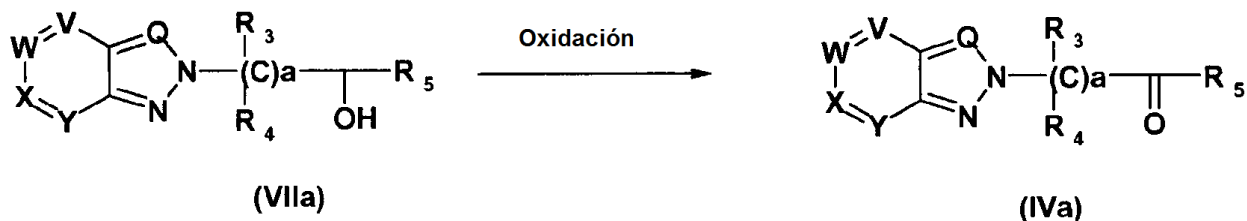


[0139] Los compuestos 1H-NH-arilo-azol de fórmula general (Va) no disponibles comercialmente se pueden preparar mediante la aplicación o adaptación de procedimientos conocidos (es decir, procedimientos usados hasta ahora o descritos en la bibliografía química).

[0140] Por ejemplo, un procedimiento general de preparación de 1H-benzotriazol de fórmula (Vd) o (Ve), en la que, R₁, R₂, V, W, X, Y, m y n son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I) se puede encontrar en Organic Synthesis, Coll. Vol. 3, p.106 (1955) y en Journal of Heterocyclic Chemistry, volumen 22, (1985), pág. 1165-1167. La halogenación de 1H-benzotriazol de fórmula (Vd) o (Ve) se puede lograr mediante la adaptación de procedimientos descritos en la bibliografía, tales como los descritos por R.H. Wiley y K.F. Hussung en Journal of the American Chemical Society, (1957), páginas 4395-4400 y por K. Kopanska et al. en Bioorganic and Medicinal Chemistry, volumen 13 (2005) página 3601 y en Bioorganic and Medicinal Chemistry, volumen 12 (2004), páginas 2617-2624.

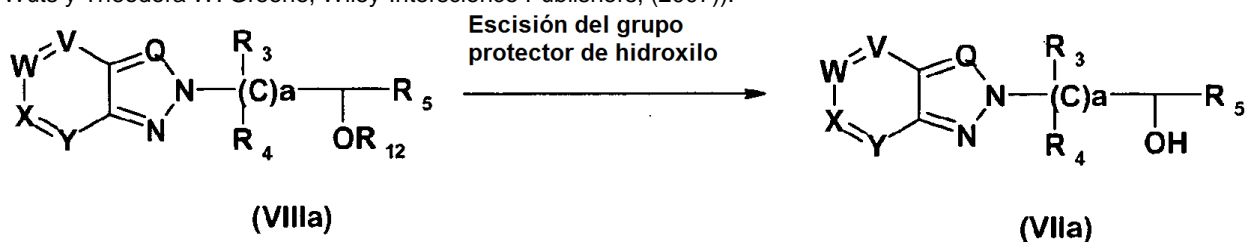
[0141] Se describió un procedimiento general de preparación de 1*H*-indazol de fórmula (Vg), en la que, R₁, R₂, V, W, X, Y, m y n son como se han definido anteriormente para los compuestos de fórmula (I) en la bibliografía por R.A. Bartsch y Il-Woo Yang en *Journal of Heterocyclic Chemistry*, volumen 21, (1984), pág. 1.063-1.164 y recientemente por el equipo de Valérie Collot y Silvain Rault en *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, volumen 11 (2001), páginas 1153-1156 y el volumen 17 (2007), páginas 3177-3180.

[0142] En una realización de la invención, los compuestos de carbonilo de la fórmula (IVa), en la que Q es alcoximetileno (Q=C-OR₁₃) o metileno (Q=CH), se forman por oxidación de los compuestos de alcohol de fórmula (VIIa).

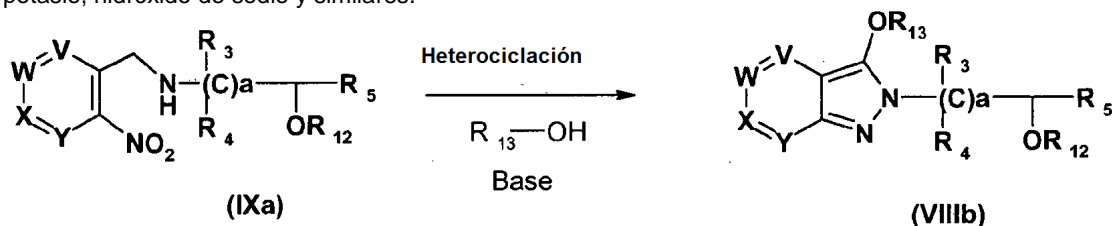


[0143] Dicha transformación es bien conocida por los expertos en la técnica, un resumen de tales procedimientos se encuentra en "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, (1989), R.C. Larock, pág. 604-614. Por ejemplo, se puede realizar con reactivos basados en dimetilsulfóxido, tales como la reacción de cloruro de oxalilo con dimetilsulfóxido a baja temperatura, los expertos en la técnica lo reconocerán como la oxidación de Swern. También puede realizarse mediante radical nitroxilo, radical libre de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo (TEMPO) y reactivos relacionados y con reactivos de yodo hipervalentes, tales como el llamado reactivo de peryodinano Dess-Martin (véase, por ejemplo las páginas 1715-1728 "Oxidation or Dehydrogenation of Alcohols to Aldehydes and Ketones" en "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure (sexta edición)", Michael B. Smith y Jerry March, Wiley-Interscience Publishers, (2007)). El disolvente a utilizar en la reacción incluye, por ejemplo, pero sin limitación, éteres, tales como éter dietílico, tetrahydrofurano y similares, hidrocarburo halogenado, tal como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares. La temperatura de reacción está habitualmente en el intervalo de -78°C a 150°C, preferiblemente en el intervalo de -78°C a 50°C y el tiempo de reacción está normalmente en el intervalo de 1 a 72 horas.

[0144] En otra realización de la invención, los compuestos de alcohol libres de fórmula (VIIa), en la que Q es alcoximetileno (Q=C-OR₁₃) o metileno (Q=CH), se forman mediante la escisión de un grupo protector en los correspondientes compuestos de alcohol protegidos de fórmula (VIIIa), en la que R₁₂ es un grupo protector de hidroxilo. El grupo protector de hidroxilo para utilizar en la reacción incluye, por ejemplo, pero sin limitación, éteres, tales como para-metoxibencil éter, y silil éteres, tales como terc-butildimetil silil éter, (véase, por ejemplo "Protection for the hydroxyl group" páginas 16-299 en "Protective Groups in Organic Synthesis (Cuarta Edición)", eds. Peter G.M. Wuts y Theodora W. Greene, Wiley-Interscience Publishers, (2007)).



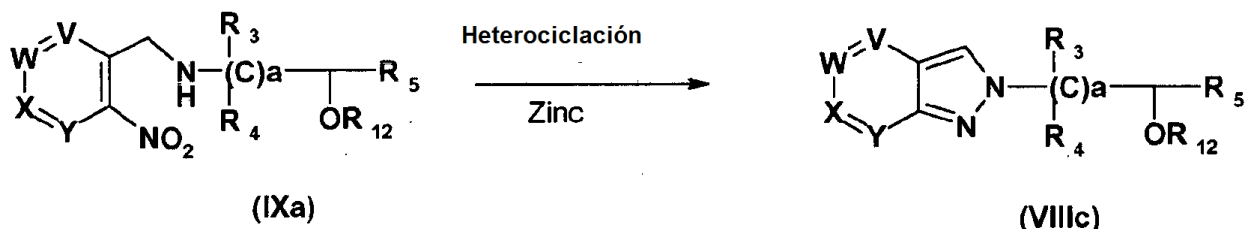
[0145] En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (VIIIb) se forman mediante tratamiento de compuestos de fórmula (IXa) con el alcohol de fórmula R₁₃-OH y una base, tal como, pero sin limitación, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y similares.



[0146] La síntesis de 2*H*-indazoles 3-alcóxi-2-sustituidos se ha descrito en la bibliografía química, tal como en *Journal of Organic Chemistry*, 2006, 71, 2687-2689 ("N,N-Bond-Forming Heterocyclization: Synthesis of 3-Alkoxy-

2H-indazoles" por A.D. Mills, M.Z. Nazer, M.J. Haddadin y M.J. Kurth) y en Journal of Combinatorial Chemistry, 2007, 9, 171-177 ("Synthesis of a Library of 2-Alkil-3-alkiloxy-2H-indazol-6-carboxamidas" por A.D. Mills, P. Maloney, E. Hassanein, M.J. Haddadin y M.J. Kurth). Sin embargo, ninguna de las publicaciones anteriores describe la síntesis del compuesto de fórmula (VIIIb).

[0147] En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (VIIIc) se forman mediante heterociclación de compuestos de fórmula (IXa) cuando se tratan con un agente reductor, tal como zinc.



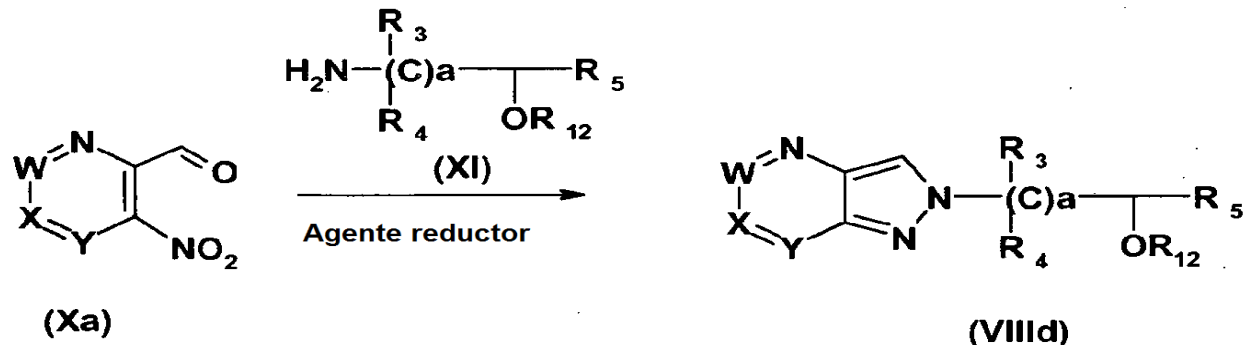
[0148] La síntesis de 2H-indazoles 2-sustituídos a partir de derivados de 2-nitrobenzilas se ha descrito en la bibliografía química, tal como en Synlett, 2007, 16, 2509-2512 ("A Novel and Efficient Synthesis of 2-aryl-2H-indazoles via SnCl₂-mediated cyclization of 2-Nitrobenzylamines" por Da-Qing Shi et al), en Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, 1973, 3, 319-324 ("Pirazolopiridines. Part II. Preparation of 3-Substituted 2-Aril-2H-pirazolo[4,3-b]piridines. Acid-catalysed Cyclisation of 2-Arilamino-metil-3-nitropiridines" por H.E. Foster y J. Hurst) y en Tetrahedron, 1998, 54, 3197-3206 ("2-Substituted indazoles from Electrogenerated Ortho-nitrosobenzylamines" por B.A. Frontana-Urbe y C. Moinet). Sin embargo, ninguna de las publicaciones anteriores describe la síntesis del compuesto de fórmula (VIIIc).

20

25

[0149] En otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (VIIId) se forman por reacción de aldehídos de fórmula (Xa) con compuestos de fórmula (XI) en presencia de un agente reductor, tal como, pero sin limitación, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, L-selectride® (tri-sec-butil(hidruro)borato de litio), decaborano y similares.

30

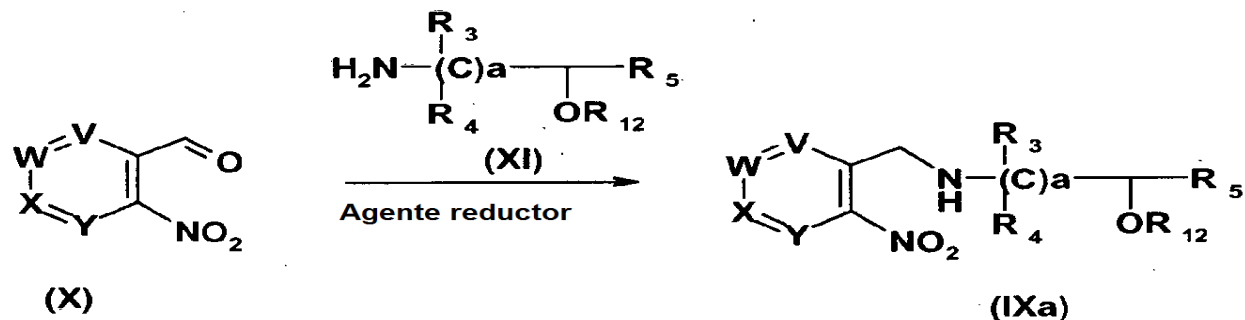


[0150] El disolvente a utilizar en la reacción incluye, por ejemplo, pero sin limitación, éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y similares, hidrocarburo halogenado, tal como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares. La temperatura de reacción está habitualmente en el intervalo de -78°C a 150°C, preferiblemente en el intervalo de 0°C a 80°C y el tiempo de reacción está normalmente en el intervalo de 1 a 72 horas.

[0151] Los compuestos de fórmula (IXa) se pueden preparar mediante tratamiento de los aldehídos de fórmula (X) con compuestos de fórmula (XI) y un agente reductor, tal como, pero sin limitación, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, L-selectride® (tri-sec-butil(hidruro)borato de litio), decaborano y similares.

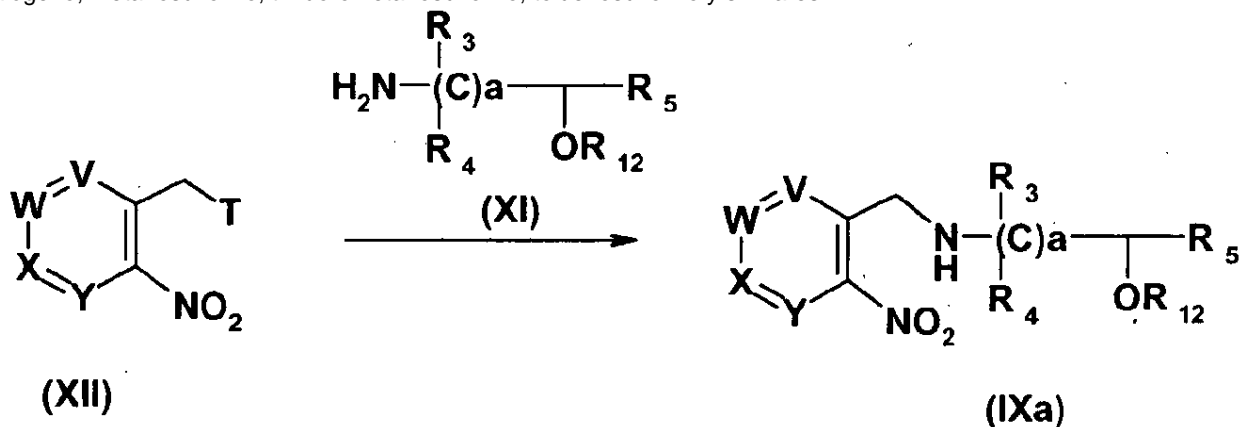
50

55

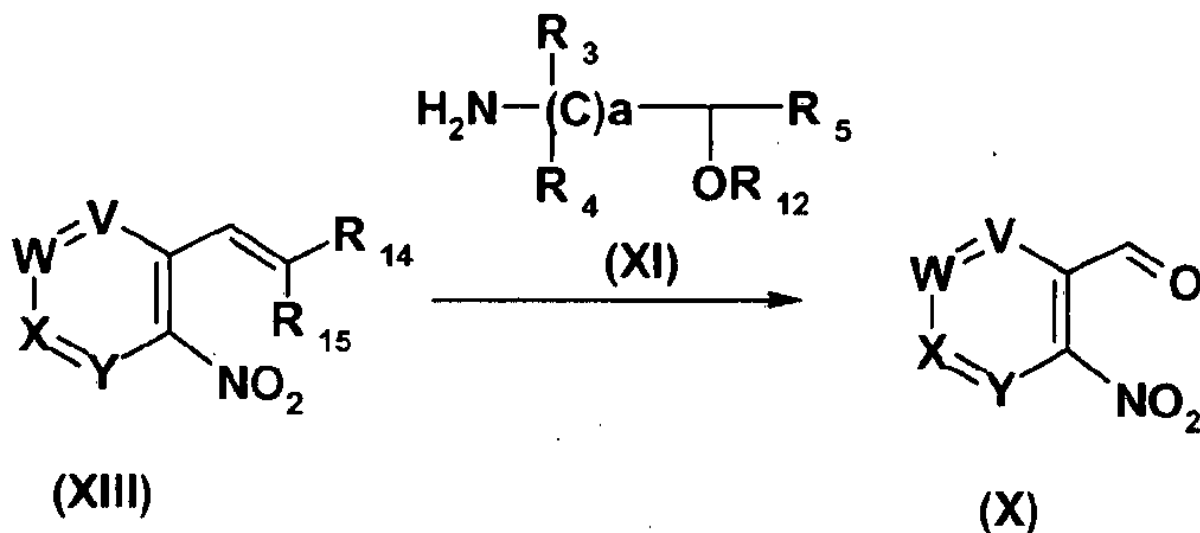


[0152] Dicha transformación es bien conocida por los expertos en la técnica y se conoce como aminación reductora, un resumen de tales procedimientos se encuentra en "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, (1989), R.C. Larock, pág 421-425. El disolvente a utilizar en la reacción incluye, por ejemplo, pero sin limitación, éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y similares, hidrocarburo halogenado, tal como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares. La temperatura de reacción está habitualmente en el intervalo de -78°C a 150°C, preferiblemente en el intervalo de 0°C a 80°C y el tiempo de reacción está normalmente en el intervalo de 1 a 72 horas.

[0153] Alternativamente, los compuestos de fórmula (IXa) se pueden preparar mediante el tratamiento de compuestos de fórmula (XI) con compuestos de fórmula (XII), en los que T es un grupo saliente, tal como un átomo de halógeno, metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, toluenosulfonilo y similares.

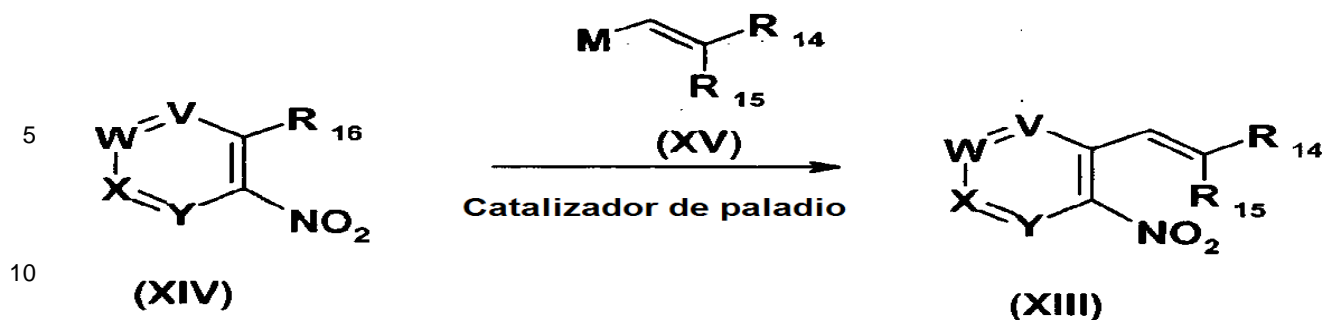


[0154] Cuando no están disponibles comercialmente, los aldehídos de fórmula (IXa) se pueden preparar mediante escisión oxidativa del grupo alqueno del compuesto de fórmula (XIII), en la que R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente entre alquilcarbonylo C1-C4 y alquilo C1-C4.



[0155] Dicha transformación es bien conocida por los expertos en la técnica y se puede realizar por ejemplo, con ozono, permanganato de potasio y metaperyodato de sodio. El proceso puede llevarse a cabo opcionalmente en un disolvente, tal como cloruro de metileno, éter dietílico, cloroformo y generalmente a temperaturas entre aproximadamente -100 y aproximadamente 100°C. Un resumen de estos procedimientos se encuentra en "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, (1989), R.C. Larock, pág. 595-596.

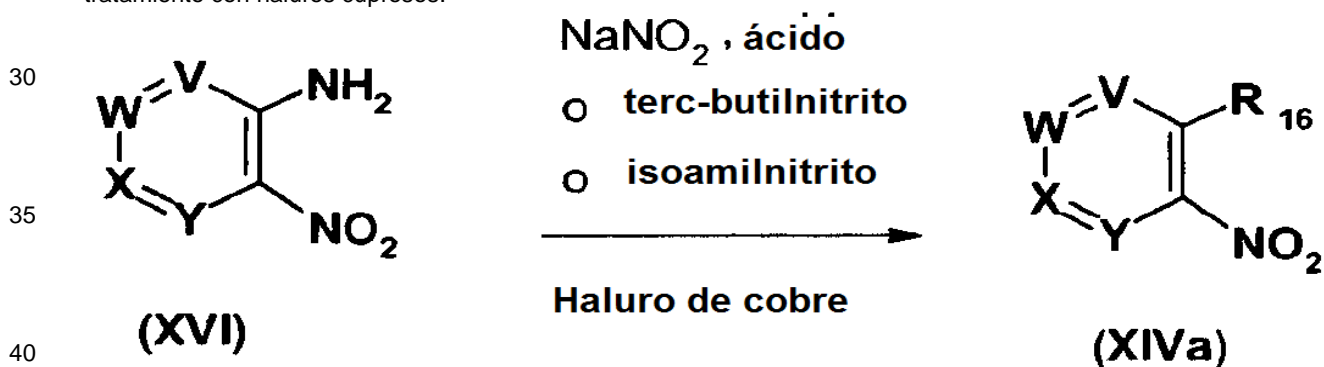
[0156] Los compuestos de alqueno de fórmula (XIII), en la que R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente entre alquilcarbonylo C1-C4 y alquilo C1-C4, pueden prepararse a partir de reacciones de acoplamiento del compuesto de fórmula (XIV), en la que R₁₆ es un átomo de halógeno o trifluorometanosulfonilo y similares, con un compuesto de fórmula (XV), en la que M se trialkilestaño, ácido borónico o éster de boronato y un catalizador de paladio.



15 [0157] Dicha transformación utilizando el compuesto de fórmula (XV), en la que M es trialquilestaño, es conocida por los expertos en la técnica, tal como el *acoplamiento de Stille*. Una descripción de estos procedimientos se encuentra en "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure (sexta edición)", Michael B. Smith y Jerry March, Wiley-Interscience Publishers, (2007) pág. 792-795.

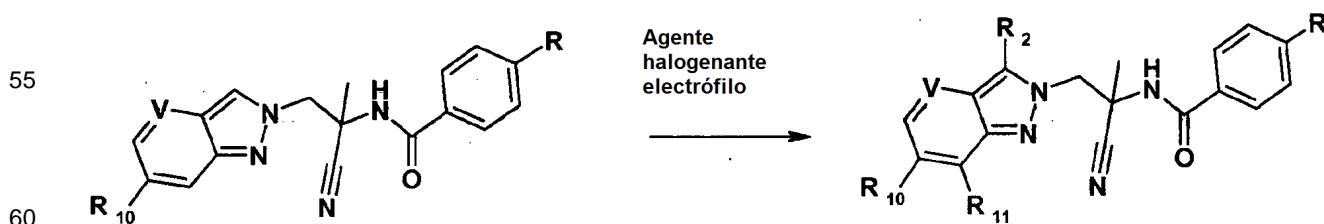
20 [0158] El disolvente a utilizar en la reacción incluye, por ejemplo, pero sin limitación, éteres, tales como tetrahidrofurano, dioxano y similares, hidrocarburo halogenado, tal como 1,2-dicloroetano y similares, un disolvente aromático, tal como benceno, tolueno, xileno y similares. La temperatura de reacción está normalmente en el intervalo de 0°C a 200°C, preferiblemente en el intervalo de 20°C a 120°C y el tiempo de reacción está normalmente en el intervalo de 1 a 72 horas.

25 [0159] Los compuestos de fórmula (XIVa), en la que R₁₆ es un átomo de halógeno, se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XVI) a través de la formación de sal de diazonio a partir de la anilina correspondiente y el tratamiento con haluros cuprosos.

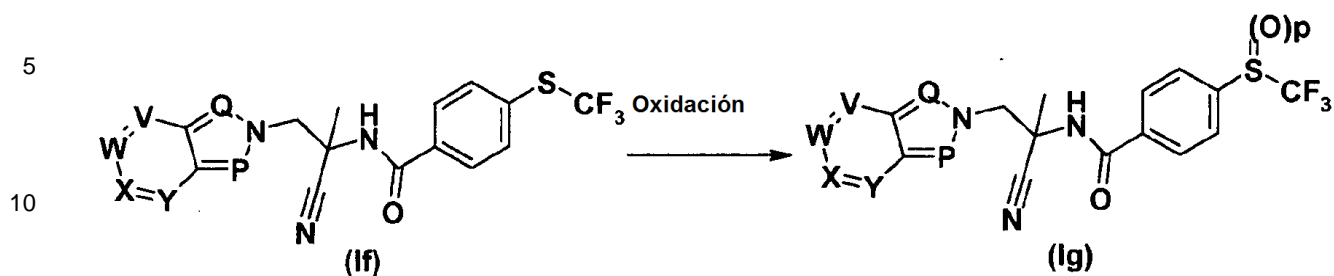


45 [0160] Dicha transformación es conocida por los expertos en la técnica como la *reacción Sandmyer* (ver, por ejemplo, "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure (Sexta Edición)", Michael B. Smith y Jerry March, Wiley-Interscience Editores, (2007) pág. 984-985).

50 [0161] Los compuestos de fórmula (II); en la que V es nitrógeno o C-R₈, R₁₀ es halógeno y R₂ y R₁₁ son, ya sea juntos o independientemente uno del otro, halógeno o hidrógeno; pueden conseguirse mediante halogenación del compuesto precursor correspondiente de fórmula (Ig) utilizando un agente de halogenación electrófilo conocido en la técnica, tal como, pero sin limitación, *N*-yodosuccinimida, *N*-bromosuccinimida, Selectfluor® [1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano bis-(tetrafluoroborato)] y similares.

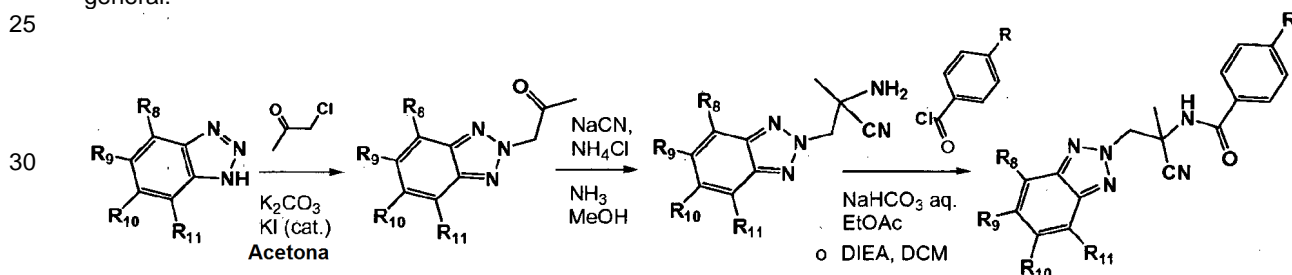


65 [0162] Los compuestos de fórmula (Ig), en la que p es 1 o 2 se puede lograr mediante la oxidación del compuesto precursor correspondiente de fórmula (If) utilizando oxidantes convencionales conocidos en la técnica.



15 [0163] Se entenderá por las personas expertas en la técnica que, dentro de los aspectos de los procesos descritos anteriormente, se puede variar el orden de las etapas sintéticas empleadas y dependerá entre otras cosas de factores, tales como la naturaleza de otros grupos funcionales presentes en un sustrato particular, la disponibilidad de intermediarios clave y la estrategia del grupo protector a adoptar (si lo hay) (véase, por ejemplo "Protective Groups in Organic Synthesis (Cuarta Edición)", eds. Peter G.M. Wuts y Theodora W. Greene, Wiley-Interscience Publishers, (2007)). Claramente, tales factores también influirán en la elección de los reactivos para su uso en dichas etapas sintéticas.

20 [0164] Los compuestos de los Ejemplos 1 a 10 y 52 a 58 se prepararon de acuerdo con el esquema de reacción general:



Producto final

V = C-R₈; W = C-R₉; X = C-R₁₀; Y = C-R₁₁;

Q=P=N;

R₃ = R₄ = H; a = 1; R₅ = metilo, butilo o CH₂OH; R₆ = H

Z = C(O); R₇ = p-fenil-R

40 **EJEMPLO 1. N-[2-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.001)**

45 [0165] Se añadió cloruro de 4-trifluorometoxibenzoilo (0,34 g) a una solución de 2-amino-3-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (0,3 g) en DCM seco mezclado con TEA (0,27 ml). La mezcla de reacción se agitó 48 horas a temperatura ambiente. El gel de sílice se añadió a la mezcla de reacción y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto bruto resultante cargado en gel de sílice se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,3 g, 54%). R_f = 0,7 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 424. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,74 (s, 3H), 5,39-5,49 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 7,51 (br d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,93 (m, 2H), 8,01 (dd, J = 9,1, 0,6 Hz, 1 H), 8,13 (dd, J = 1,9, 0,6 Hz, 1H) y 8,92 (s, 1 H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -57,09 (s, 3F).

50 El material de partida, 2-amino-3-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, se preparó de la siguiente manera:

55 a. Se agitó una mezcla de 5-cloro-1H-benzotriazol (8 g), cloroacetona (6,5 ml), carbonato potásico (9,5 g) y yoduro de potasio (0,5 g) en acetona (90 ml) a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para proporcionar 1-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-propanona como un aceite claro [1,8 g, 16%, R_f = 0,6 (1:1 EA/heptano)]. También se aislaron los otros dos regioisómeros, 1-(6-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-2-propanona [3,8 g, 35%, R_f = 0,45 (1:1 EA/heptano)] y 1-(5-cloro-1H-benzotriazol-1-il)-2-propanona [3,2 g, 29%, R_f = 0,35 (1:1 EA/heptano)].

60 b. Se cargó amoníaco en metanol (50 ml) a -78°C durante 5 min. La solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y después se trató con cianuro de sodio (0,7 g), cloruro de amonio (0,9 g) y 1-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-propanona (2,25 g). La mezcla de reacción se agitó durante 6 días a temperatura ambiente antes de ser concentrada bajo presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo, se filtró y el filtrado se concentró a

presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para proporcionar 2-amino-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo como un sólido amarillo claro (2,0 g, 79%). R_f = 0,25 (1:1 EA/heptano).

5 **EJEMPLO 2. N-[2-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilbenzamida (compuesto No. 1.002)**

10 [0166] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usó cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (0,12 g, 71%). R_f = 0,65 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 408. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*6): 1,75 (s, 3H), 5,40-5,52 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 7,88-7,93 (m, 2H), 7,99 (br d, J = 7,8 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 0,6 Hz, 1 H), 8,13 (dd, J = 1,9, 0,6 Hz, 1H) y 9,04 (s, 1 H).

15 **EJEMPLO 3. N-[2-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.003)**

20 [0167] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usó cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (1,4 g, 75%). R_f = 0,65 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 440. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*6): 1,74 (s, 3H), 5,39-5,50 (m, 2H), 7,48 (dd, 9,1, 1,9 Hz, 1H), 7,85-7,92 (m, 4H), 8,01 (dd, 9,1, 0,7 Hz, 1 H), 8,13 (dd, 1,9, 0,6 Hz, 1H) y 9,01 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-*d*6): -41,93 (s, 3F).

25 **EJEMPLO 4. N-[2-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida (compuesto No. 1.032)**

30 [0168] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usó cloruro de 4-fenoxibenzoilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (57 mg, 65%). MS (ES): M/Z [M + H] = 432. 1 H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*6): 1,74 (s, 3H), 5,40-5,46 (m, 2H), 7,04-7,16 (m, 4H), 7,20-7,27 (m, 1H), 7,42-7,51 (m, 3H), 7,82-7,88 (m, 2H), 7,99-8,05 (m, 1H), 8,12-8,15 (m, 1H,) y 8,74 (s, 1H). El cloruro de 4-fenoxibenzoilo se preparó haciendo reaccionar el ácido 4-fenoxibenzoico con cloruro de oxalilo.

35 **EJEMPLO 5. N-[2-(2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.004)**

40 [0169] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (0,1 g, 51 %). R_f = 0,55 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 390. 1 H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*6): 1,75 (s, 3H), 5,39-5,49 (m, 2H), 7,45 (s, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,94 (br d, J = 7,5 Hz, 4H) y 8,93 (s, 1 H). El 2-amino-3-(2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [1,9 g, 97%, R_f = 0,2 (1:1 EA/heptano)] se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto que partiendo de 1*H*-benzotriazol.

45 **EJEMPLO 6. N-[2-(2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.005)**

50 [0170] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito en el Ejemplo 5, y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (0,12 g, 59%). R_f = 0,6 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 406. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*6): 1,75 (s, 3H), 5,39-5,50 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 6,6, 3,1 Hz, 2H), 7,85-7,95 (m, 6H) y 9,01 (s, 1H).

55 **EJEMPLO 7. N-[1-ciano-1-metil-2-(5-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.006)**

60 [0171] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-2-metil-3-(5-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)propionitrilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (0,09 g, 45%). R_f = 0,6 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 404. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*6): 1,73 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 5,34-5,43 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,90-7,97 (m, 2H) y 8,91 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-*d*6): -57,08 (s, 3F).

65 [0172] El 2-amino-2-metil-3-(5-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)propionitrilo [2,1 g, 92%, R_f = 0,2 (1:1 EA/heptano)] se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto que partiendo de 5-metil-1*H*-benzotriazol.

EJEMPLO 8. N-[1-ciano-1-metil-2-(5-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.007)

[0173] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-2-metil-3-(5-metil-2*H*-benzotriazol-2-il) propionitrilo, descrito en el Ejemplo 7, y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo, se aisló el

compuesto del título como un sólido blanco (0,12 g, 57%). Rf = 0,65 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 420. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,73 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 5,34-5,44 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,84-7,94 (m, 4H) y 8,91 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -41,94 (s, 3F).

5 **EJEMPLO 9.** N-[2-(5-cloro-6-metil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.040)

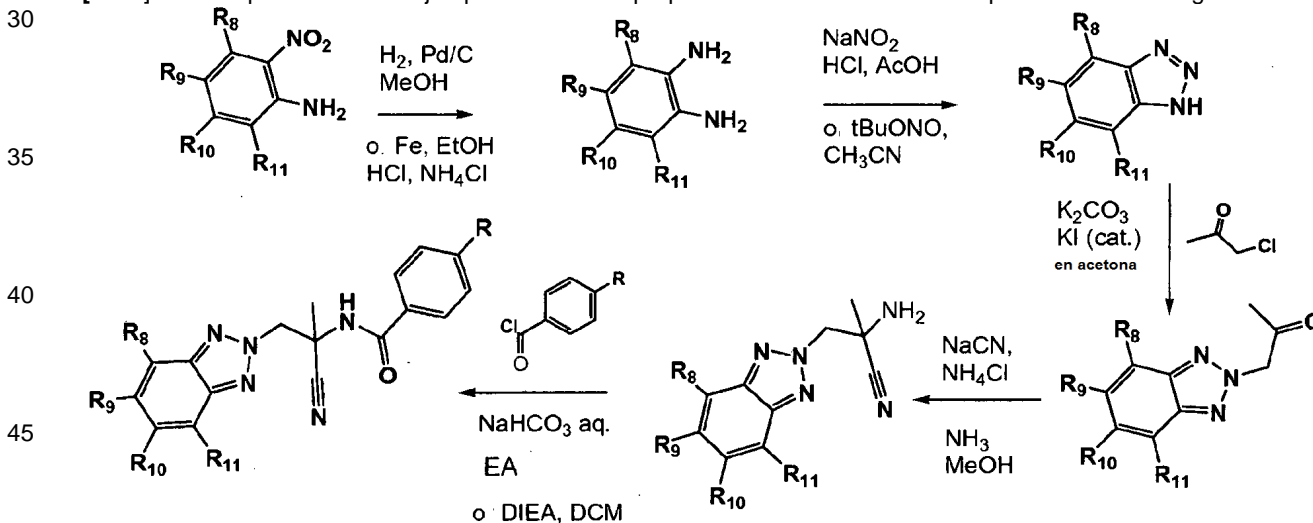
10 [0174] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(5-cloro-6-metil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (90 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (125 mg, 79%). Rf = 0,65 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 438. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,73 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 5,38 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,93 (d, 8,8 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,13 (s, 1H) y 8,92 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -57,08 (s, 3F).

15 [0175] El 2-amino-3-(5-cloro-6-metil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [2,1 g, 92%, Rf = 0,2 (1:1 EA/heptano)] se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto que partiendo de 6-cloro-5-metil-1H-benzotriazol.

20 **EJEMPLO 10.** N-[2-(5-cloro-6-metil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.041)

25 [0176] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(5-cloro-6-metil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (90 mg, descrito en el Ejemplo 9) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenziloil (0,1 ml), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (152 mg, 93%). Rf = 0,6 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 454. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,73 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 5,38 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,13 (s, 1 H) y 9,00 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -41,93 (s, 3F).

30 [0177] Los compuestos de los Ejemplos 11 a 51 se prepararon de acuerdo con el esquema de reacción general:



Producto final

V = C-R₈; W = C-R₉; X = C-R₁₀; Y = C-R₁₁;

Q=P=N;

55 R₃ = R₄ = H; a = 1; R₅ = CH₃; R₆ = H

Z = C(O); R₇ = p-fenil-R

60 **EJEMPLO 11.** N-[1-ciano-1-metil-2-(5-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.008)

65 [0178] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-2-metil-3-(5-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)propionitrilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (65 mg, 26%). Rf = 0,6 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 458. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,76 (s, 3H), 5,47-5,57 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,71 (dd, J = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,93 (m, 2H), 8,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H) y 8,91 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -61,17 (s, 3F) y -57,09 (s, 3F).

El 2-amino-2-metil-3-(5-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)propionitrilo [1,2 g, 69%, Rf = 0,35 (1:1 EA/heptano)] se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto que partiendo de 5-trifluorometil-1*H*-benzotriazol, que se preparó de la siguiente manera:

- 5 a. Se hidrogenó una mezcla de 2-nitro-4-trifluorometil-anilina (12 g) y paladio sobre carbón activado (0,6 g) en metanol con una atmósfera de hidrógeno bajo agitación a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. A continuación, este residuo se disolvió en ácido acético (100 ml) y agua (15 ml) y se enfrió hasta 0°C antes de la adición de ácido clorhídrico (4 ml) y una solución de nitrito de sodio (4,4 g) en agua (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas y a continuación se diluyó con agua. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener un sólido blanquecino (8,0 g, 73%).

EJEMPLO 12. N-[1-ciano-1-metil-2-(5-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.009)

- 15 **[0179]** Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-2-metil-3-(5-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)propionitrilo, descrito en el ejemplo 11, y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (0,16 g, 61%). Rf = 0,65 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 474. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,88 (s, 3H), 5,39 (dd, J = 112,8, 13,7 Hz, 2H), 7,38 (br s, 1 H), 7,65 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,75-7,88 (m, 4H), 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H) y 8,25 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -63,01 (s, 3F) y -42,23 (s, 3F).

EJEMPLO 13. N-[1-ciano-2-(5,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.010)

- 25 **[0180]** Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(5,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, se aisló el compuesto del título como un blanco sólido (72 mg, 28%), Rf = 0,6 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 458. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*6): 1,74 (s, 3H), 5,41-5,51 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,43 (s, 2H) y 8,92 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-*d*6): -57,10 (s, 3F).

- 30 El 2-Amino-3-(5,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [0,35 g, 79%, Rf = 0,25 (1:1 EA/heptano)] se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto que partiendo de 5,6-dicloro-1*H*-benzotriazol, que se preparó de la siguiente manera:
- 35 a. Se disolvió 4,5-diclorobenceno-1,2-diamina (4,8 g) en ácido acético (45 ml) y agua (15 ml) y se enfrió hasta 0°C antes de la adición de ácido clorhídrico (2 ml) y una solución de nitrito de sodio (2,8 g) en agua (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se diluyó con agua. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó. El producto en bruto resultante se disolvió en etanol caliente. Cualquier sólido residual se separó por filtración y se dejó enfriar el filtrado. La adición de agua formó un sólido que se filtró, se lavó con agua y se secó para dar un sólido de color canela (2,8 g, 55%).

- 40 **EJEMPLO 14. N-[1-ciano-2-(5,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.011)**

- 45 **[0181]** Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(5,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito en el ejemplo 13, y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (90 mg, 34%). MS (ES): M/Z [M + H] = 474. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*6): 1,74 (s, 3H), 5,41-5,51 (m, 2H), 7,82-7,91 (m, 4H), 8,41 (s, 2H) y 9,00 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-*d*6): -41,94 (s, 3F).

- 50 **EJEMPLO 15. N-[1-ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.012)**

- 55 **[0182]** Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(4,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, se aisló el compuesto del título como un blanco sólido (83 mg, 33%). Rf = 0,65 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 458. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*6): 1,75 (s, 3H), 5,40-5,55 (m, 2H), 7,47 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,69 (dd, J = 1,5, 0,8 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H) y 8,87 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-*d*6): -57,19 (s, 3F).

- 60 **[0183]** El 2-amino-3-(4,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [0,35 g, 63%, Rf = 0,35 (1:1 EA/heptano)] se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto que partiendo de 5,7-dicloro-1*H*-benzotriazol. El 5,7-dicloro-1*H*-benzotriazol (11 g, 99%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 11, parte a, excepto que partiendo de 2,4-dicloro-6-nitroanilina (12 g).

EJEMPLO 16. N-[1-ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.013)

65

[0184] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(4,6-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito en el ejemplo 15, y 4-cloruro de trifluorometiltiobenzoilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (50 mg, 20%). Rf = 0,7 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 475. RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,75 (s, 3H), 5,40-5,56 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,79-7,95 (m, 4H), 8,10 (m, 1H) y 8,95 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -42,05 (s, 3F).

EJEMPLO 17. N-[1-ciano-2-(4,6-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]bifenil-4-carboxamida (compuesto No. 1.046)

[0185] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(4,6-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito en el ejemplo 15, y cloruro de 4-bifenilcarbonilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (32 mg). MS (ES): M/Z [M + H] = 450. RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,78 (s, 3H), 5,45 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,51 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,70-7,78 (m, 3H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,18 (d, J = 1,6 Hz, 1H) y 8,83 (s, 1H).

EJEMPLO 18. N-[1-ciano-2-(4,6-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-terc-butylbenzamida (compuesto No. 1.053)

[0186] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(4,6-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito en el ejemplo 15, y cloruro de 4-terc-butylbenzoilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (80 mg). MS (ES): M/Z [M + H] = 430. RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,30 (s, 9H), 1,75 (s, 3H), 5,47 (q, J = 17,8 Hz, 2H), 5,51 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,70-7,76 (m, 3H), 8,18 (d, J = 1,5 Hz, 1H) y 8,70 (s, 1H).

EJEMPLO 19. N-[2-(4-cloro-6-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.014)

[0187] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usó 2-amino-3-(4-cloro-6-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (0,66 g, 82%). Rf = 0,7 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 492. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,77 (s, 3H), 5,46-5,67 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,89-7,96 (m, 2H), 8,56 (s, 1H) y 8,87 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -61,07 (s, 3F) y -57,15 (s, 3F). El 2-amino-3-(4-cloro-6-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [1,7 g, 89%, Rf = 0,35 (1:1 EA/heptano)] se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto que partiendo de 7-cloro-5-trifluorometil-1H-benzotriazol. El 7-cloro-5-trifluorometil-1H-benzotriazol (4,6 g, 99%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 11, parte a, excepto que partiendo de 4-amino-3-cloro-5-nitrobenzotrifluoruro (5 g).

EJEMPLO 20. N-[2-(4-cloro-6-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.015)

[0188] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(4-cloro-6-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito en el Ejemplo 19, y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (0,45 g, 90%). Rf = 0,6 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 508. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,77 (s, 3H), 5,49-5,65 (m, 2H), 7,84-7,93 (m, 5H), 8,56 (d, J = 1,1 Hz, 1H) y 8,95 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -61,09 (s, 3F) y -42,03 (s, 3F).

EJEMPLO 21. N-[1-ciano-2-(5-ciano-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.016)

[0189] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usó 2-amino-3-(5-ciano-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (0,25 g, 45%). Rf = 0,45 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 415. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,76 (s, 3H), 5,46-5,59 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,76 (dd, J = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 7,89-7,96 (m, 2H), 8,17 (dd, J = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 8,77 (m, 1H) y 8,93 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -57,11 (s, 3F).

[0190] El 2-amino-3-(5-ciano-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [0,85 g, 75%, Rf = 0,15 (1:1 EA/heptano)] se preparó utilizando un procedimiento de similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto que partiendo de 5-ciano-1H-benzotriazol. El 5-ciano-1H-benzotriazol (5,7 g, 65%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 11, parte a, excepto que partiendo de 4-amino-3-nitrobenzotriazol (10 g).

EJEMPLO 22. N-[1-ciano-2-(5-ciano-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.017)

[0191] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usó 2-amino-3-(5-ciano-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito en el Ejemplo 21, y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (0,46 g, 81%). Rf = 0,45 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 431.

1H RMN: (400 MHz, *DMSO-d6*): 1,76 (s, 3H), 5,46-5,59 (m, 2H), 7,76 (dd, J = 8,9, 1,3 Hz, 1H), 7,84-7,93 (m, 4H), 8,18 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H) y 9,01 (br s, 1H). 19F RMN (376 MHz, *DMSO-d6*): -41,93 (s, 3F).

EJEMPLO 23. N-[2-(4,6-bis(trifluorometil)-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.018)

[0192] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(4,6-bis(trifluorometil)-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (0,41 g, 88%). Rf = 0,6 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 526. 1H RMN: (400 MHz, *DMSO-d6*): 1,79 (s, 3H), 5,61 (dd, J = 55,9, 13,3 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,88-7,91 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,83 (s, 1H) y 8,98 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, *DMSO-d6*): -57,18 (s, 3F), -61,00 (s, 3F) y -61,59 (s, 3F).

[0193] El 2-amino-3-(4,6-bis(trifluorometil)-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [1,5 g, 77%, Rf = 0,3 (1:1 EA/heptano)] se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto que partiendo de 5,7-bis(trifluorometil)-2H-benzotriazol. El 5,7-bis(trifluorometil)-1H-benzotriazol (5,2 g, 99%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 13, parte a, excepto que partiendo de 3,5-bis(trifluorometil)-1,2-fenilendiamina (5 g).

EJEMPLO 24. N-[2-(4,6-bis(trifluorometil)-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.019)

[0194] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(4,6-bis(trifluorometil)-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito en el Ejemplo 23, y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (0,40 g, 83%). Rf = 0,7 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 542. 1H RMN: (400 MHz, *DMSO-d6*): 1,79 (s, 3H), 5,62 (dd, J = 60,6, 13,3 Hz, 2H), 7,76-7,97 (m, 4H), 8,13 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H) y 8,97 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, *DMSO-d6*): -61,62 (s, 3F), -61,04 (s, 3F) y -42,10 (s, 3F).

EJEMPLO 25. N-[2-(5-Bromo-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.020)

[0195] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usó 2-amino-3-(5-bromo-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (0,36 g, 72%). Rf = 0,65 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 468. 1H RMN: (400 MHz, *DMSO-d6*): 1,74 (s, 3H), 5,44 (dd, J = 26,8, 13,3 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,58 (dd, J = 9,1, 1,8 Hz, 1 H), 7,91-7,96 (m, 2H), 7,96 (dd, J = 9,1, 0,5 Hz, 1H), 8,29 (dd, J = 1,7, 0,5 Hz, 1H) y 8,92 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, *DMSO-d6*): -57,09 (s, 3F).

[0196] El 2-amino-3-(5-bromo-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [1,7 g, 93%, Rf = 0,35 (1:1 EA/heptano)] se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto que partiendo de 5-bromo-1H-benzotriazol. El 5-bromo-1H-benzotriazol se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 13, parte a, excepto que partiendo de 4-bromo benceno-1,2-diamino.

EJEMPLO 26. N-[2-(5-Bromo-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.021)

[0197] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usó 2-amino-3-(5-bromo-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito en el Ejemplo 25, y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (0,45 g, 87%). Rf = 0,65 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 484. 1H RMN: (400 MHz, *DMSO-d6*): 1,74 (s, 3H), 5,36-5,53 (m, 2H), 7,58 (dd, J = 9,1, 1,8 Hz, 1 H), 7,84-7,92 (m, 4H), 7,95 (dd, J = 9,1, 0,5 Hz, 1 H), 8,29 (dd, J = 1,7, 0,6 Hz, 1 H) y 9,00 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, *DMSO-d6*): -41,93 (s, 3F).

EJEMPLO 27. N-[2-(6-cloro-4-metil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.033)

[0198] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(6-cloro-4-metil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (192 mg, 55%). MS (ES): M/Z [M + H] = 438. 1H RMN: (400 MHz, *DMSO-d6*): 1,74 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 5,35-5,51 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,88-7,95 (m, 3H) y 8,84 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, *DMSO-d6*): -57,12 (s, 3F).

[0199] El 2-amino-3-(6-cloro-4-metil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (0,4 g, 67%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto que partiendo de 5-cloro-7-metil-1H-benzotriazol. El 5-cloro-7-metil-1H-benzotriazol (4,35 g, 97%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 11, parte a, excepto que partiendo de 4-cloro-2-metil-6-nitroanilina (5 g).

EJEMPLO 28. N-[2-(6-cloro-4-metil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.034)

[0200] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(6-cloro-4-metil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito en el Ejemplo 27, y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (233 mg, 64%). MS (ES): M/Z [M + H] = 454. RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,74 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 5,44 (dd, J = 57,5, 13,3 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,79-7,99 (m, 5H) y 8,92 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -42,01 (s, 3F).

EJEMPLO 29. N-[2-(6-cloro-4-metil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida (compuesto No. 1.039)

[0201] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(6-cloro-4-metil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (60 mg, descrito en el Ejemplo 27) y cloruro de 4-fenoxibenzoilo (0,067 ml), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (90 mg, 84%). MS (ES): M/Z [M + H] = 446. RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,73 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 5,38 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 7,08 (t, 8,25 Hz, 4H), 7,23 (t, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,45 (t, 2 H), 7,84 (d, 8,79 Hz, 2 H), 7,91 (m, 1 H) y 8,68 (s, 1H).

El cloruro de 4-fenoxibenzoilo se preparó haciendo reaccionar el ácido 4-fenoxibenzoico con cloruro de oxalilo.

EJEMPLO 30. N-[1-ciano-1-metil-2-(5-trifluorometoxi-2H-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.035)

[0202] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usó 2-amino-3-(5-trifluorometoxi-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (140 mg, 85%). MS (ES): M/Z [M + H] = 474. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,75 (s, 3H), 5,44 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 7,45-7,52 (m, 3H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 9,9 Hz) y 8,89 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -57,42 (s, 3F) y -57,11 (s, 3F).

[0203] El 2-amino-3-(5-trifluorometoxi-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (0,24 g) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto que partiendo de 5-trifluorometoxi-1H-benzotriazol (3,2 g). El 5-trifluorometoxi-1H-benzotriazol (3,4 g, 74%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 11, parte a, excepto que partiendo de 2-nitro-4-trifluorometoxianilina (5 g).

EJEMPLO 31. N-[1-ciano-1-metil-2-(5-trifluorometoxi-2H-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.036)

[0204] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(5-trifluorometoxi-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg, descrito en el Ejemplo 30) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo (0,12 ml), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (142 mg, 83%). MS (ES): M/Z [M + H] = 490. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,75 (s, 3H), 5,48 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 5,52 (d, J = 13,3 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,85-7,91 (m, 4H), 8,05 (br s, 1 H), 8,12 (d, 1H, J = 9,3 Hz) y 8,98 (br s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): -57,43 (s, 3F) y -41,96 (s, 3F).

EJEMPLO 32. N-[2-(6-cloro-4-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.037)

[0205] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(6-cloro-4-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (148 mg, 91%). MS (ES): M/Z [M + H] = 492. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,77 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 5,46 (d, 13,2 Hz, 1H), 5,60 (d, 13,4 Hz, 1H), 7,49 (d, 8,0 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,56 (s, 1H) y 8,85 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -61,51 (s, 3F) y -57,16 (s, 3F).

[0206] El 2-amino-3-(6-cloro-4-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (0,82 g) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto que partiendo de 5-cloro-7-trifluorometil-1H-benzotriazol (2,5 g). El 5-cloro-7-trifluorometil-1H-benzotriazol (2,5 g, 55%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 11, parte a, excepto que partiendo de 2-amino-5-cloro-3-nitrobenzotrifluoruro (5 g).

EJEMPLO 33. N-[2-(6-cloro-4-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.038)

[0207] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(6-cloro-4-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg, descrito en el Ejemplo 32) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo (0,12 ml), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (142 mg, 85%). MS (ES): M/Z [M + H] = 508. RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,77 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 5,46 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 7,82-7,88 (m, 4H), 7,96 (s, 1H), 8,57 (s, 1H) y 8,93 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -42,05 (s, 3F) y -61,51 (s, 3F).

EJEMPLO 34. N-[2-(6-cloro-4-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida (compuesto No. 1.042)

5 [0208] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(6-cloro-4-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg, descrito en el Ejemplo 32) y cloruro de 4-fenoxibenzoilo (0,10 ml), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (95 mg, 58%). Rf = 0,75 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 500. RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,76 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 5,47 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 7,4-7,12 (m, 4H), 7,22 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,57 (s, 1H) y 8,69 (s, 1H).
10 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -61,41 (s, 3F). El cloruro de 4-fenoxibenzoilo se preparó haciendo reaccionar el ácido 4-fenoxibenzoico con cloruro de oxalilo.

EJEMPLO 35. N-[2-(4-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.043)

15 [0209] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usó 2-amino-3-(4-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (142 mg, 80%). Rf = 0,65 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 424. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,77 (s, 3H), 5,43 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 5,54 (d, 13,4 Hz, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,91-7,97 (m, 3H) y 8,90 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -57,12 (s, 3F).

[0210] El 2-amino-3-(4-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (0,3 g) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto que partiendo a partir de 7-cloro-1H-benzotriazol (1,0 g). Se preparó el 7-cloro-1H-benzotriazol (1,0 g, 23%) utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 11, parte a, excepto que partiendo de 3-cloro-2-nitroanilina (5 g).
25

EJEMPLO 36. N-[2-(4-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.044)

30 [0211] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(4-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg, descrito en el Ejemplo 35) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo (0,1 ml), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (130 mg, 70%). Rf = 0,6 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 440. RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,75 (s, 3H), 5,43 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,75-7,95 (m, 5H) y 8,97 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -41,98 (s, 3F).
35

EJEMPLO 37. N-[2-(4-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida (compuesto No. 1.045)

40 [0212] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(4-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg, descrito en el Ejemplo 35) y cloruro de 4-fenoxibenzoil (0,10 ml), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (70 mg, 38%). Rf = 0,7 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 432. RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,75 (s, 3H), 5,43 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 7,4-7,10 (m, 4H), 7,22 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,43-7,48 (m, 3H), 7,59 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H) y 8,73 (s, 1 H). El cloruro de 4-fenoxibenzoilo se preparó haciendo reaccionar el ácido 4-fenoxibenzoico con cloruro de oxalilo.
45

EJEMPLO 38. N-[2-(4-Bromo-6-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.060)

50 [0213] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(4-bromo-6-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (1,0 g), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (1,5 g, 90%). Rf = 0,6 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 502. 1 H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,75 (s, 3H), 5,42 (d, 1H), 5,53 (d, 1H), 7,51 (d, 8,0 Hz, 2H), 7,86 (d, 1,6 Hz, 1H), 7,92 (d, 8,8 Hz, 2H), 8,20 (d, 1,6 Hz, 1 H) y 8,88 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -57,1 (s, 3F).
55

[0214] El 2-amino-3-(4-bromo-6-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto que partiendo de 7-bromo-5-cloro-1H-benzotriazol. El 7-bromo-5-cloro-1H-benzotriazol (7,6 g, 99%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 13, parte a, excepto que partiendo de 3-bromo-5-cloro-1,2-diaminobenceno que se preparó de la siguiente manera:
60

a. Se calentó una mezcla de 4-cloro-2-nitroanilina (10 g) y N-bromosuccinimida (11,3 g) en acetonitrilo (200 ml) a 70°C durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y después se vertió en agua y se dejó agitar a temperatura ambiente durante una hora. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó. El producto bruto resultante cargado en gel de sílice se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar 2-bromo-4-cloro-6-nitroanilina como un sólido amarillo (11,5 g, 79%). Rf = 0,6 (3: 7 EA/heptano).
65

b. A una suspensión agitada rápidamente de polvo de hierro (1,1 g) en etanol (10 ml) se añadió ácido clorhídrico

concentrado (2,5 ml) y la mezcla se calentó a 65°C. Después de 4 horas, se añadió una solución acuosa al 25% de cloruro de amonio (4 ml), seguido de la adición lenta de una solución de 2-bromo-4-cloro-6-nitroanilina (1 g) en etanol. Después de 3 horas, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió el agente de filtrado Celite® directamente a la mezcla. La suspensión se filtró a través de un tapón del agente de filtrado Celite®. El filtrado se concentró bajo presión reducida, se disolvió en acetato de etilo y se filtró a través de un tapón de un agente de filtrado Celite®. La solución filtrada se trató con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 3-bromo-5-cloro-1,2-diaminobenceno como un sólido blanquecino (0,86 g, 98%) Rf = 0,25. (3: 7 EA/heptano).

EJEMPLO 39. N-[1-ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.064)

[0215] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-2-metil-3-(4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)propionitrilo (150 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (210 mg, 87%). Rf = 0,6 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 492. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,76 (s, 3H), 5,45 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 7,47 (d, J = 8,25 Hz, 2H), 7,69 (dd, 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,81-8,04 (m, 3H) y 8,83 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -57.1 (s, 3F).

[0216] El 2-amino-2-metil-3-(4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)propionitrilo [1,3 g, Rf = 0,2 (1:1 EA/heptano)] se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto que partiendo de 4,5,7-tricloro-1H-benzotriazol. El 4,5,7-tricloro-1H-benzotriazol (4 g, 85%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 11, parte a, excepto que partiendo de 2-nitro-3,4,6-tricloroanilina (6,1 g) que se preparó de la siguiente manera:

a. Se disolvió 2,4,5-tricloroanilina (10 g) en anhídrido acético (50 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El sólido resultante se filtró y se secó al aire para dar N-(2,4,5-triclorofenil)acetamida en forma de un sólido blanco (12 g, 99%). Rf = 0,5 (1:1 EA/heptano).

b. A una solución de N-(2,4,5-triclorofenil)acetamida (12 g) en ácido sulfúrico concentrado (50 ml) a 0°C, se añadió gota a gota, ácido nítrico concentrado (8 ml). Después de completar la adición, la mezcla se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Después de 5 horas, la mezcla se vertió en agua con hielo (200 ml). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se cristalizó en una mezcla de agua y etanol. El sólido resultante se filtró y se secó para dar N-(2-nitro-3,4,6-triclorofenil)acetamida como un sólido gris (12 g, 99%).

c. Se calentó a reflujo durante la noche una solución de N-(2-nitro-3,4,6-triclorofenil)acetamida (7 g) en dioxano y ácido clorhídrico concentrado (70 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar el dioxano, se diluyó con agua (150 ml), se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 2-nitro-3,4,6-tricloroanilina como un sólido gris (6,1 g, cuantitativo). Rf = 0,6 (3: 7 EA/heptano).

EJEMPLO 40. N-[1-ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.065)

[0217] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-2-metil-3-(4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)propionitrilo (150 mg, descrito en el Ejemplo 39) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo (0,1 ml), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (200 mg, 80%). Rf = 0,55 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 508. RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,76 (s, 3H), 5,45 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 7,83-7,92 (m, 4H), 7,94 (s, 1H) y 8,91 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -42.0 (s, 3F).

EJEMPLO 41. N-[1-ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)etil]-4-(1,2,2,2-tetrafluoro etil)benzamida (compuesto No. 1.069)

[0218] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-2-metil-3-(4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)propionitrilo (35 mg, se describe en el Ejemplo 39) y cloruro de 4-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)benzoilo, se aisló el compuesto del título como un sólido (6,2 mg, 11%). MS (ES): M/Z [M + H] = 508. RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,90 (s, 3H), 5,20 (d, 13,8 Hz, 1H), 5,53 (d, 13,8 Hz, 1H), 5,69 (dq, 44,3 Hz, 5,9 Hz, 1H), 7,54 (br s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,60 (d, 8,1 Hz, 2H) y 7,98 (d, 8,2 Hz, 2H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): -197,6--197,1 (m, 1 F), -79,0 (q, 5,9 Hz, 3F).

El cloruro de 4-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)benzoilo se preparó de la siguiente manera:

a. A una solución de éster metílico del ácido 4-formilbenzoico (4 g) en THF (40 ml), se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 molar en THF, 2,4 ml), seguido por una solución de (trifluorometil)trimetilsilano (2 molar THF, 13,4 ml). Se añadió agua para interrumpir la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para proporcionar 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzoato de metilo (4,5 g, 78%). 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 3,86 (s, 3H), 5,30 (m, 1H), 7,01 (d, 5,7 Hz, 1H), 7,65 (d, 8,2 Hz, 2H), 8,00 (d, 8,4 Hz, 2H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -77.0 (d, 7,3 Hz, 3F).

b. A una solución enfriada de 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzoato de metilo (0,94 g) en DCM (9 ml) se añadió

trifluoruro de (dietilamino)azufre (1,2 ml). La mezcla se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con más DCM. La fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(1,2,2,2-tetrafluoroetilo)benzoato de metilo (0,94 g, 99%). 1H RMN: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 3,88 (s, 3H), 6,52 (m, 1H), 7,69 (d, 8,2 Hz, 2H), 8,09 (d, 8,1 Hz, 2H). 19F RMN (376 MHz, *DMSO-d*₆): -197,9 (m, 1 F), -78,0 (m, 3F)

c. Se agitó a temperatura ambiente durante la noche una mezcla de 4-(1,2,2,2-tetrafluoroetilo)benzoato de metilo (190 mg) e hidróxido de litio (19 mg) en metanol y agua. La mezcla se hizo ligeramente ácida con una solución de ácido clorhídrico 6 N, y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 4-(1,2,2,2-tetrafluoroetilo)benzoico (86 mg, 48%). 1H RMN: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 6,50 (m, 1H), 7,65 (d, 8,2 Hz, 2H), 8,07 (d, 8,0 Hz, 2H), 13,43 (br s, 1H). 19F RMN (376 MHz, *DMSO-d*₆): -199,0--196,4 (m, 1F), -78,0 (m, 3F)

d. Se añadió cloruro de oxalilo (0,13 ml) a ácido 4-(1,2,2,2-tetrafluoroetilo)benzoico (96 mg) en DCM (5 ml) y dimetilformamida (0,2 ml). Después de 4 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar cloruro de 4-(1,2,2,2-tetrafluoroetilo)benzoilo.

EJEMPLO 42. N-[2-(4-cloro-6-metoxi-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.070)

[0219] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(4-cloro-6-metoxi-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (50 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (87 mg, 88%). MS (ES): M/Z [M + H] = 454. 1H RMN: (400 MHz, DICLOROMETANO-d₂): 1,86 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 5,11 (d, 13,9 Hz, 1H), 5,35 (d, 13,9 Hz, 1H), 7,05 (d, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (d, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, 8,1 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H) y 7,93 (d, 8,8 Hz, 2H). 19F RMN (376 MHz, DICLOROMETANO-d₂): -58,5 (s, 3F).

[0220] El 2-amino-3-(4-cloro-6-metoxi-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto que partiendo de 7-cloro-5-metoxi-1H-benzotriazol. El 7-cloro-5-metoxi-1H-benzotriazol (0,8 g) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 13, parte a, excepto que partiendo de 3-cloro-1,2-diamino-5-metoxibenceno. El 3-cloro-1,2-diamino-5-metoxibenceno (1,88 g, 75%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 38, parte a y b, excepto que partiendo de 4-metoxi-2-nitroanilina (16,8 g) y N-clorosuccinimida (15 g) en la parte A para producir 6-cloro-4-metoxi-2-nitroanilina (2,9 g, 14%) que se utiliza en la parte b.

EJEMPLO 43. N-[2-(4-cloro-6-metoxi-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.071)

[0221] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(4-cloro-6-metoxi-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (50 mg, descrito en el Ejemplo 42) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzilo (0,04 ml), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (45 mg, 51%). MS (ES): M/Z [M + H] = 470. 1H RMN: (400 MHz, DICLOROMETANO-d₂): 1,86 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 5,11 (d, 13,9 Hz, 1H), 5,36 (d, 13,9 Hz, 1H), 7,05 (d, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (d, 2,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,79 (d, 8,2 Hz, 2H) y 7,92 (d, 8,6 Hz, 2H). 19F RMN (376 MHz, DICLOROMETANO-d₂): -42,8 (s, 3F).

EJEMPLO 44. N-[1-ciano-2-(5-metoxi-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.072)

[0222] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se usó 2-amino-3-(5-metoxi-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (150 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (190 mg, 70%). R_f = 0,35 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 420. 1H RMN: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,73 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,32 (d, 13,4 Hz, 1H), 5,37 (d, 13,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, 9,3, 2,1 Hz, 1H), 7,24 (d, 2,1 Hz, 1H), 7,52 (d, 8,1 Hz, 2H), 7,82 (dd, 9,3, 0,4 Hz, 1H), 7,95 (d, 8,9 Hz, 2H) y 8,92 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, *DMSO-d*₆): -57,1 (s, 3F).

[0223] El 2-amino-3-(5-metoxi-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto que partiendo de 5-metoxi-1H-benzotriazol que se preparó de la siguiente manera:

a. A una solución de clorhidrato de 1,2-diamino-4-metoxibenceno (2 g) en acetonitrilo (20 ml) se añadió gota a gota terc-butilnitrito (1,35 ml) a 0°C. Después de 4 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida hasta un residuo sólido, que después se disolvió en agua. La solución acuosa se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 5-metoxi-1H-benzotriazol como un sólido blanquecino (1,2 g, 85%). MS (ES): M/Z [M + H] = 150.

EJEMPLO 45. N-[1-ciano-2-(5-metoxi-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.073)

[0224] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(5-metoxi-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (120 mg, descrito en el Ejemplo 44) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzilo (0,16 ml), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (150 mg, 66%). Rf = 0,3 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 436. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,73 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,32 (d, 13,4 Hz, 1H), 5,38 (d, 13,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, 9,3, 2,3 Hz, 1H), 7,24 (d, 2,1 Hz, 1H), 7,82 (dd, 9,2, 0,4 Hz, 1H), 7,87 (d, 8,6 Hz, 2H), 7,92 (d, 8,6 Hz, 2H) y 9,00 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -41,9 (s, 3F).

EJEMPLO 46. N-[1-ciano-2-(5,7-dicloro-4-fluoro-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.090)

[0225] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(5,7-dicloro-4-fluoro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (90 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (65 mg, 44%). Rf = 0,6 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 476. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,76 (s, 3 H), 5,47 (d, 13,3 Hz, 1H), 5,58 (d, 13,4 Hz, 1H), 7,50 (d, 8,1 Hz, 2H), 7,70 - 8,10 (m, 3H) y 8,86 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -127,6 (d, 5,9 Hz, 1F) y -57,1 (s, 3F).

[0226] El 2-amino-3-(5,7-dicloro-4-fluoro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [1,3 g, Rf = 0,2 (1:1 EA/heptano)] se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto que partiendo de 5,7-dicloro-4-fluoro-1H-benzotriazol. El 5,7-dicloro-4-fluoro-1H-benzotriazol (4 g, 85%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 11, parte a, excepto que partiendo de 4,6-dicloro-3-fluoro-2-nitroanilina. La 4,6-dicloro-3-fluoro-2-nitroanilina (6,1 g) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39, parte a, b y c, excepto que partiendo de 2,4-dicloro-5-fluoroanilina (10 g).

EJEMPLO 47. N-[1-ciano-2-(5,7-dicloro-4-fluoro-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.091)

[0227] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(5,7-dicloro-4-fluoro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (90 mg, descrito en el Ejemplo 46) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzilo (0,06 ml), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (95 mg, 62%). Rf = 0,55 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 492. RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,76 (s, 3H), 5,47 (d, 13,3 Hz, 1H), 5,60 (d, 13,3 Hz, 1H), 7,58 - 8,22 (m, 5H) y 8,94 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -127,6 (d, 5,3 Hz, 1 F) y -42,0 (s, 3F).

EJEMPLO 48. N-[2-(5-cloro-4,7-dimetil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.092)

[0228] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(5-cloro-4,7-dimetil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (120 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (85 mg, 41%). Rf = 0,7 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 452. 1 H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,74 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 5,35 (d, 13,3 Hz, 1H), 5,52 (d, 13,3 Hz, 1H), 7,25 (d, 0,6 Hz, 1H), 7,51 (d, 8,1 Hz, 2H), 7,91 (d, 8,8 Hz, 2H) y 8,78 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -57,2 (s, 3F).

[0229] El 2-amino-3-(5-cloro-4,7-dimetil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [1,3 g, Rf = 0,2 (1:1 EA/heptano)] se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto que partiendo de 5-cloro-4,7-dimetil-1H-benzotriazol. El 5-cloro-4,7-dimetil-1H-benzotriazol (4 g, 85%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 11, parte a, excepto que partiendo de 4-cloro-3,6-dimetil-2-nitroanilina. La 4-cloro-3,6-dimetil-2-nitroanilina (6,1 g) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39, parte a, b y c, excepto que partiendo de 4-cloro-2,5-dimetilanilina (10 g).

EJEMPLO 49. N-[2-(5-cloro-4,7-dimetil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.093)

[0230] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(5-cloro-4,7-dimetil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (120 mg, descrito en el Ejemplo 48) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzilo (0,09 ml), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (180 mg, 85%). Rf = 0,7 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 468. RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,74 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 5,34 (d, 13,3 Hz, 1H), 5,54 (d, 13,3 Hz, 1H), 7,24 (d, 0,7 Hz, 1H), 7,81 - 7,93 (m, 4H) y 8,86 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -42,1 (s, 3F).

EJEMPLO 50. N-[2-(5-Bromo-4-fluoro-7-metil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.094)

[0231] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(5-bromo-4-fluoro-7-metil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (120 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (130 mg, 68%). Rf = 0,65 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 500. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6):

1,75 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 5,40 (d, 13,3 Hz, 1H), 5,54 (d, 13,4 Hz, 1H), 7,45 (d, 5,7 Hz, 1H), 7,51 (d, 8,3 Hz, 2H), 7,91 (d, 8,7 Hz, 2H) y 8,82 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, *DMSO-d6*): -122,4 (d, 5,3 Hz, 1 F) y -57,1 (s, 3F).

5 [0232] El 2-Amino-3-(5-bromo-4-fluoro-7-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [1,3 g, R_f = 0,2 (1:1 EA/heptano)] se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto que partiendo de 5-bromo-4-fluoro-7-metil-1*H*-benzotriazol. El 5-bromo-4-fluoro-7-metil-1*H*-benzotriazol (4 g, 85%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 11, parte a, excepto que partiendo de 4-bromo-3-fluoro-6-metil-2-nitroanilina. Se preparó la 4-bromo-3-fluoro-6-metil-2-nitroanilina (6,1 g) utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39, parte a, b y c, excepto que partiendo de 4-bromo-5-fluoro-2-metil-anilina (10 g).

EJEMPLO 51. N-[2-(5-Bromo-4-fluoro-7-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilto benzamida (compuesto No. 1.095)

15 [0233] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(5-bromo-4-fluoro-7-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (120 mg, descrito en el Ejemplo 50) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzilo (0,09 ml), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (175 mg, 88%). R_f = 0,65 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 516. RMN: (400 MHz, *DMSO-d6*): 1,75 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 5,41 (d, 13,3 Hz, 1H), 5,56 (d, 13,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, 5,9, 1,1 Hz, 1H), 7,85-7,90 (m, 4H), 8,90 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, *DMSO-d6*): -122,4 (d, 5,3 Hz, 1F), -42,0 (s, 3F).

EJEMPLO 52. N-[2-(4-Bromo-5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.057)

25 [0234] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(4-bromo-5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (48 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (43 mg, 56%). MS (ES): M/Z [M + H] = 502. 1H RMN: (400 MHz, *DMSO-d6*): 1,75 (s, 3H), 5,42 (d, J = 13,4 Hz, 1 H), 5,54 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) y 8,88 (s, 1 H). 19F RMN (376 MHz, *DMSO-d6*): -57,1 (s, 3F).

30 [0235] El 2-amino-3-(4-bromo-5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (48 mg) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto que partiendo de 4-bromo-5-cloro-1*H*-benzotriazol (213 mg) que se preparó de la siguiente manera:

35 a. A una solución de 5-cloro-1*H*-benzotriazol (1 g) y acetato de sodio (1 g) en ácido acético se añadió bromo (2 g). Después de 10 días a temperatura ambiente, la mezcla se trató con una solución de tiosulfato de sodio saturada, se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó por cromatografía líquida semi-preparativa para proporcionar 4-bromo-5-cloro-1*H*-benzotriazol como un sólido blanquecino (213 mg, 14%). MS (ES): M/Z [M + H] = 232. 1H RMN: (400 MHz, *DMSO-d6*): 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 2H) y 7,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H).

EJEMPLO 53. N-[2-(5-cloro-4,7-dibromo-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.083)

45 [0236] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(5-cloro-4,7-dibromo-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (390 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (530 mg, 90%). MS (ES): M/Z [M + H] = 580. 1 H RMN: (400 MHz, *DMSO-d6*): 1,75 (s, 3 H), 5,43 (d, 13,3 Hz, 1 H), 5,59 (d, 13,4 Hz, 1H), 7,51 (d, 8,0 Hz, 2H), 7,84 - 7,96 (m, 2H), 8,04 (s, 1H) y 8,83 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, *DMSO-d6*): -57,1 (s, 3F).

50 [0237] El 2-amino-3-(5-cloro-4,7-dibromo-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (440 mg) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto que partiendo de 5-cloro-4,7-dibromo-1*H*-benzotriazol (4,2 g) que se preparó de la siguiente manera mediante la adaptación de un procedimiento descrito en la bibliografía por K. Kopanska et al. en *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, volumen 13 (2005) página 3.601 y en *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, volumen 12 (2004), páginas 2.617-2.624:

55 a. A una solución de 5-cloro-1*H*-benzotriazol (7,7 g) y sulfato de plata (19 g) en ácido sulfúrico (100 ml) se añadió lentamente bromo (15 ml). Después de 2 días a temperatura ambiente, se añadió agua lentamente a la mezcla enfriada y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se trituró con acetato de etilo. El filtrado orgánica se recogió y se trató con una solución saturada de bisulfito de sodio, una solución saturada de bicarbonato de sodio, a continuación con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 5-cloro-4,7-dibromo-1*H*-benzotriazol como un sólido (11,2 g, 71%) MS (ES): M/Z [M + H] = 310 1H RMN: (400 MHz, *DMSO-d6*): 8,0 (s, 1H).

65 **EJEMPLO 54. N-[2-(5-cloro-4,7-dibromo-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 1.085)**

[0238] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(5-cloro-4,7-dibromo-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (44 mg, descrito en el Ejemplo 53) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (15 mg, 22%). MS (ES): M/Z [MH] = 594. RMN: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,43 (d, 13,4 Hz, 1H), 5,61 (d, 13,3 Hz, 1H), 7,88 (q, 8,5 Hz, 4H), 8,04 (s, 1H) y 8,91 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, *DMSO-d*₆): -42,0 (s, 3F).

EJEMPLO 55. *N*-[2-(4-Bromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.086)

[0239] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(4-bromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (260 mg). MS (ES): M/Z [M + H] = 536. 1H RMN: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,76 (s, 3H), 5,44 (d, 13,2 Hz, 1H), 5,59 (d, 13,4 Hz, 1H), 7,51 (d, 8,1 Hz, 2H), 7,84 - 7,99 (m, 3H) y 8,83 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, *DMSO-d*₆): -57,1 (s, 3F).

[0240] El 2-amino-3-(4-bromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto que partiendo de 4-bromo-5,7-dicloro-1*H*-benzotriazol que se preparó junto con 4,6-dibromo-5,7-dicloro-1*H*-benzotriazol utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 53 excepto que se utilizó 5, 7-dicloro-1*H*-benzotriazol descrito en el Ejemplo 15.

EJEMPLO 56. *N*-[2-(4-Bromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.087)

[0241] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(4-bromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (110 mg, descrito en el Ejemplo 55). MS (ES): M/Z [M + H] = 552. RMN: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,44 (d, 13,3 Hz, 1H), 5,60 (d, 13,7 Hz, 1H), 7,75 - 8,04 (m, 5H) y 8,91 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, *DMSO-d*₆): -42,0 (s, 3F).

EJEMPLO 57. *N*-[1-ciano-2-(4,6-dibromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.088)

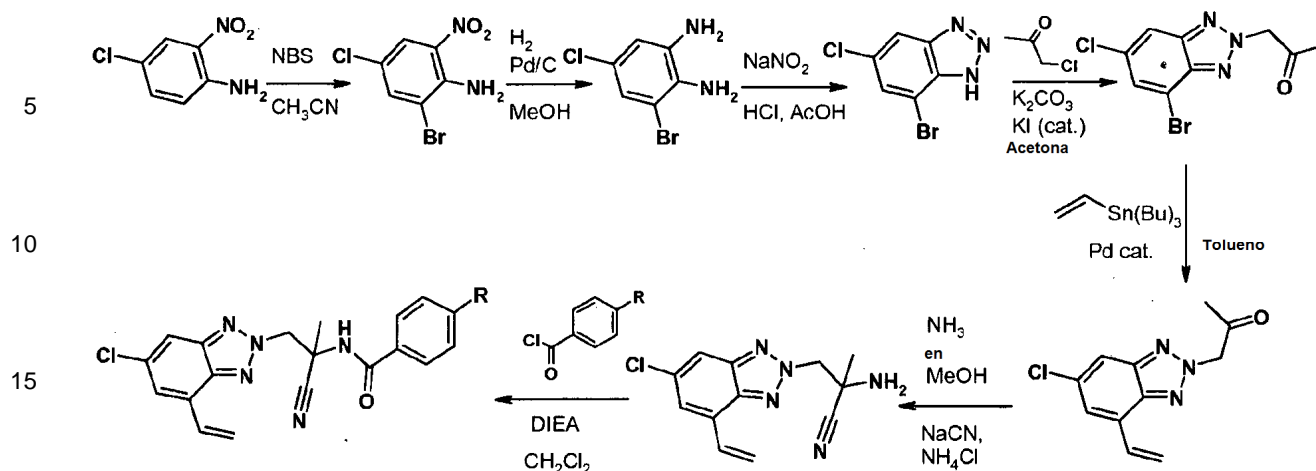
[0242] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(4,6-dibromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (130 mg). MS (ES): M/Z [M + H] = 614. 1H RMN: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,45 (d, 13,3 Hz, 1H), 5,59 (d, 13,4 Hz, 1H), 7,51 (d, 8,0 Hz, 2H), 7,91 (d, 8,8 Hz, 2H) y 8,82 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, *DMSO-d*₆): -57,1 (s, 3F).

[0243] El 2-amino-3-(4,6-dibromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto que partiendo de 4,6-dibromo-5,7-dicloro-1*H*-benzotriazol que se preparó junto con 4-bromo-5,7-dicloro-1*H*-benzotriazol descrito en el Ejemplo 55 utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 53 excepto que se utilizó 5,7-dicloro-1*H*-benzotriazol descrito en el Ejemplo 15.

EJEMPLO 58. *N*-[1-ciano-2-(4,6-dibromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.089)

[0244] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(4,6-dibromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito en el Ejemplo 57, y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg). MS (ES): M/Z [M + H] = 630. RMN: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,45 (d, 13,3 Hz, 1H), 5,60 (d, 13,0 Hz, 1H), 7,82 - 7,92 (m, 4H) y 8,90 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, *DMSO-d*₆): -42,0 (s, 3F).

[0245] Los compuestos de los Ejemplos 59 y 60 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema de reacción general:



Producto final

V = C-H; W = C-Cl; X = C-H; Y = C-CH=CH₂;

Q = P = N;

R₃ = R₄ = H; a = 1; R₅ = CH₃; R₆ = H;

Z = C(O); R₇ = p-fenil-R

EJEMPLO 59. N-[2-(6-cloro-4-vinil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.075)

[0246] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(6-cloro-4-vinil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (2,3 g), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (3,2 g, 80%). R_f = 0,45 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 450. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,75 (s, 3H), 5,41 (d, 13,3 Hz, 1H), 5,51 (dd, 11,2, 1,2 Hz, 1H), 5,55 (d, 13,4 Hz, 1H), 6,45 (dd, 17,7, 1,2 Hz, 1H), 6,91 (dd, 17,6, 11,3 Hz, 1H), 7,48-7,52 (m, 3H), 7,93 (d, 8,8 Hz, 2H), 8,03 (d, 1,8 Hz, 1H), y 8,87 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -57,1 (s, 3F).

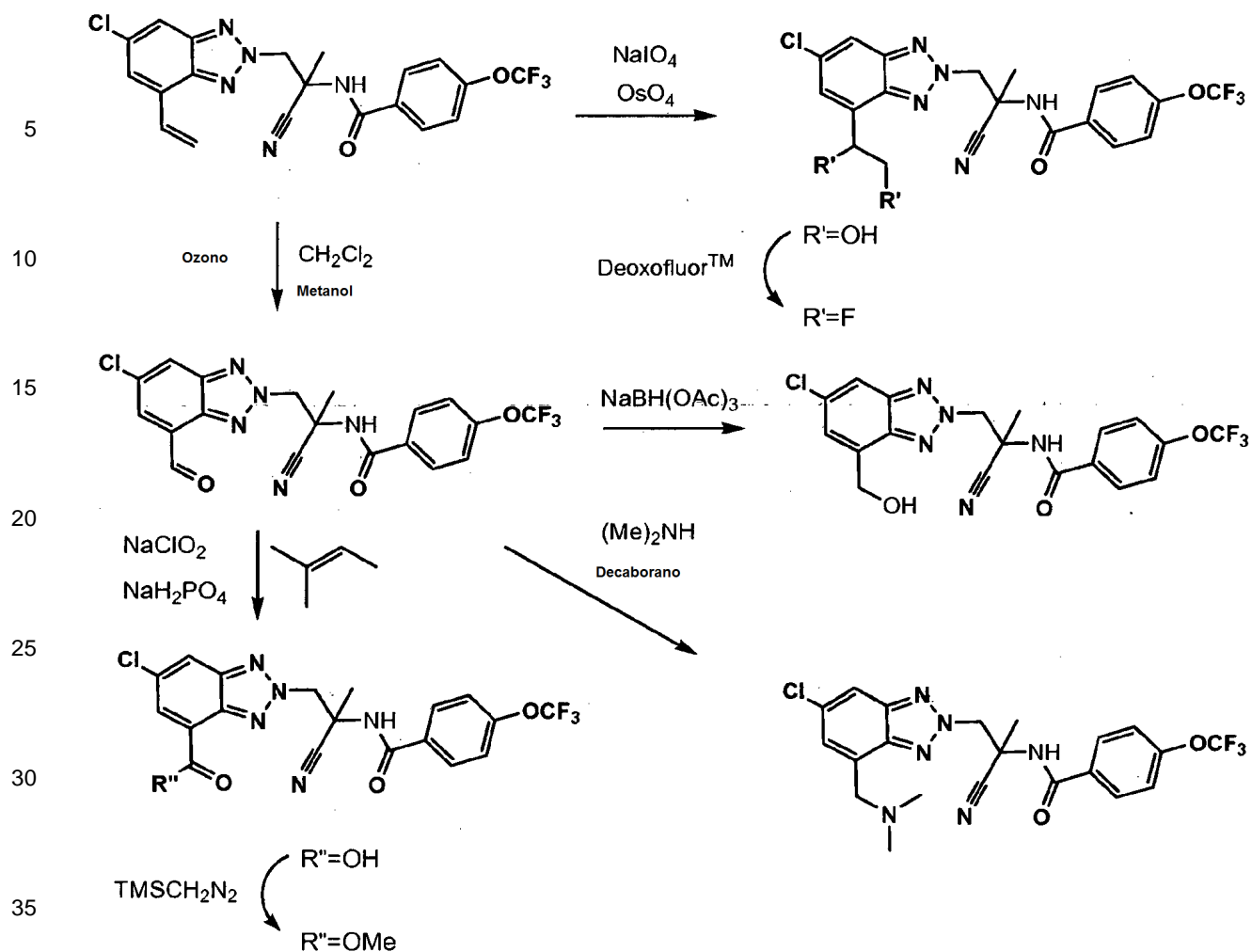
[0247] El 2-amino-3-(6-cloro-4-vinil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [2,3 g, 97%, R_f = 0,3 (1:1 EA/heptano)] se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-(6-cloro-4-vinil-2H-benzotriazol-2-il)-2-propanona. La 1-(6-cloro-4-vinil-2H-benzotriazol-2-il)-2-propanona (4 g, 85%) se preparó de la siguiente manera:

a. Se calentaron 1-(4-bromo-6-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-propanona (3 g), tributilvinilestaño (3,5 g) y bis/tri-t-butilfosfina)paladio (0,5 g) en tolueno (20 ml) a 50°C durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida, se recogió en acetato de etilo y se filtró a través de un tapón de Celite®. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar 1-(6-cloro-4-vinil-2H-benzotriazol-2-il)-2-propanona como un sólido blanco (2,2 g, 90%) R_f = 0,5 (1:1 EA/heptano). La 1-(4-bromo-6-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-propanona se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a, excepto que partiendo de 7-bromo-5-cloro-1H-benzotriazol descrito en el Ejemplo 38, parte a y b.

EJEMPLO 60. N-[2-(6-cloro-4-vinil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.076)

[0248] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(6-cloro-4-vinil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (50 mg), descrito en el Ejemplo 59 anterior, y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzilo (0,05 ml), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (65 mg, 73%). R_f = 0,5 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 466. RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,75 (s, 3H), 5,41 (d, 13,4 Hz, 1H), 5,50 (d, 11,5 Hz, 1H), 5,57 (d, 13,4 Hz, 1H), 6,45 (d, 17,6 Hz, 1H), 6,91 (dd, 17,6, 11,3 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,84 (d, 8,2 Hz, 2H), 7,91 (d, 8,3 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H) y 8,96 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -42,0 (s, 3F).

[0249] Los compuestos de los Ejemplos 61 a 67 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema de reacción: general:



40 Producto final
 V = C-H; W = C-Cl; X = C-H; Y = C-R₁₁;
 R₁₁ = CO₂H, CO₂Me, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, CH(OH)CH₂OH, CHFCH₂F
 Q = P = N;
 R₃ = R₄ = H; a = 1; R₅ = CH₃; R₆ = H;
 Z = C(O); R₇ = p-fenil-OCF₃

45

EJEMPLO 61. N-[2-(6-cloro-4-(1,2-dihidroxietyl)-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxi benzamida (compuesto No. 1.077)

50 [0250] A una solución de N-[2-(6-cloro-4-vinil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (0,25 g) en 5 ml de una mezcla de THF y agua (10 a 1), se añadió peryodato de sodio (0,24 g, 2,1 equivalentes) y una solución al 4% de tetróxido de osmio en agua (17 mL, 5% molar). Después de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con una solución al 10% de tiosulfato de sodio, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar el compuesto del título como una mezcla sólida blanca de diastereoisómeros (110 mg, 40%). R_f = 0,35 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 484. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,74 - 1,75 (d, 3H), 3,40 - 3,56 (m, 1H), 3,67 - 3,82 (m, 1H), 4,78 (dt, 17,3, 6,0 Hz, 1H), 5,01 - 5,12 (m, 1H), 5,35 - 5,43 (m, 1H), 5,43 - 5,51 (m, 1H), 5,61 (d, 4,8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,51 (d, 7,9 Hz, 2H), 7,93 (dd, 8,7, 3,8 Hz, 2H), 7,98 (t, 2,1 Hz, 1H) y 8,92 (d, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -57,1 (s, 3F).

55

60

EJEMPLO 62. N-[2-(6-cloro-4-(1,2-difluoroetyl)-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxi benzamida (compuesto No. 1.078)

65 [0251] A una solución de N-[2-(6-cloro-4-(1,2-dihidroxietyl)-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (50 mg) en DCM (3 ml), se añadió Deoxofluor® [trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre] (0,07 ml). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida

para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar el compuesto del título como una mezcla sólida blanca de diastereoisómeros (35 mg, 69%) R_f = 0,7. (1:1 EA/heptano) MS (ES): M/Z [M + H] = 488. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,88 - 1,89 (d, 3H), 4,71 - 5,00 (m, 2H), 5,19 (dd, 13,7, 4,5 Hz, 1H), 5,47 (t, 13,9 Hz, 1H), 5,99 - 6,25 (m, 1H), 7,20 (d, 18,7 Hz, 1H), 7,33 (d, 8,1 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,86 (d, 8,7 Hz, 2H) y 7,90 (s, 1H) 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d) -192,2 (s, 1F), -58,1 (s, 3F) y 3,1 (br s, 1F).

EJEMPLO 63. N-[2-(6-cloro-4-formil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.079)

10 **[0252]** Una solución de N-[2-(6-cloro-4-vinil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (0,29 g) en 35 ml de una mezcla 3 a 1 de DCM y metanol se trató con gas ozono durante 15 minutos. Después de agitar una hora a -78°C, la mezcla se purgó 10 minutos con oxígeno y después se inactivó con sulfuro de dimetilo seguido de una solución al 10% de tiosulfato de sodio, a continuación se diluyó con DCM (100 ml). La mezcla se separó, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (0,23 g, 79%). R_f = 0,6 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 452. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,58 (s, 3H), 5,24 (d, 13,8 Hz, 1 H), 5,47 (d, 13,8 Hz, 1H), 7,37 (d, 8,1 Hz, 2H), 7,94 (br. s, 1H), 8,00 (d, 1,8 Hz, 1H), 8,05 (m, 2H), 8,22 (d, 1,9 Hz, 1H) y 10,34 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): -58,1 (s, 3F).

20 **EJEMPLO 64. N-[2-(6-cloro-4-dimetilaminometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.080)**

25 **[0253]** A una solución de N-[2-(6-cloro-4-formil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (0,18 g) en metanol (3 ml) se añadió una solución metanólica 2 molar de dimetilamina (0,24 ml). Después de una hora de agitación a temperatura ambiente, se añadió decaborano (15 mg) y la mezcla se agitó durante una hora más antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg, 52%). R_f = 0,2 (3:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 481. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,81 (s, 3H), 2,31 (s, 6 H), 3,75 (d, 13,5 Hz, 1H), 3,92 (d, 13,5 Hz, 1H), 5,12 (d, 13,8 Hz, 1H), 5,52 (d, 13,7 Hz, 1H), 7,32 (d, 8,1 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,81 (d, 1,7 Hz, 1H) y 7,95 (br. d, 8,7 Hz, 3H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): -58,1 (s, 3F).

30 **EJEMPLO 65. N-[2-(6-cloro-4-hidroximetil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.081)**

35 **[0254]** A una solución de N-[2-(6-cloro-4-formil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (150 mg) en etanol (2 ml) enfriado en un baño de hielo se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,22 g). Después de 6 horas a temperatura ambiente, se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (0,29 g) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg, 67%). R_f = 0,4 (3:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 454. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,87 (s, 3H), 5,06 (s, 2H), 5,15 (d, 13,8 Hz, 1H), 5,43 (d, 13,8 Hz, 1H), 7,33 (d, 8,8 Hz, 2H), 7,43 (dt, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,80 (d, 1,8 Hz, 1H) y 7,88 (d, 8,8 Hz, 2H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): - 58,1 (s, 3F).

40 **EJEMPLO 66. Ácido 6-cloro-2-[2-ciano-2-([4-(trifluorometoxi)fenil]carbonil)amino]-propil]-2H-benzotriazol-4-carboxílico (compuesto No. 1.082)**

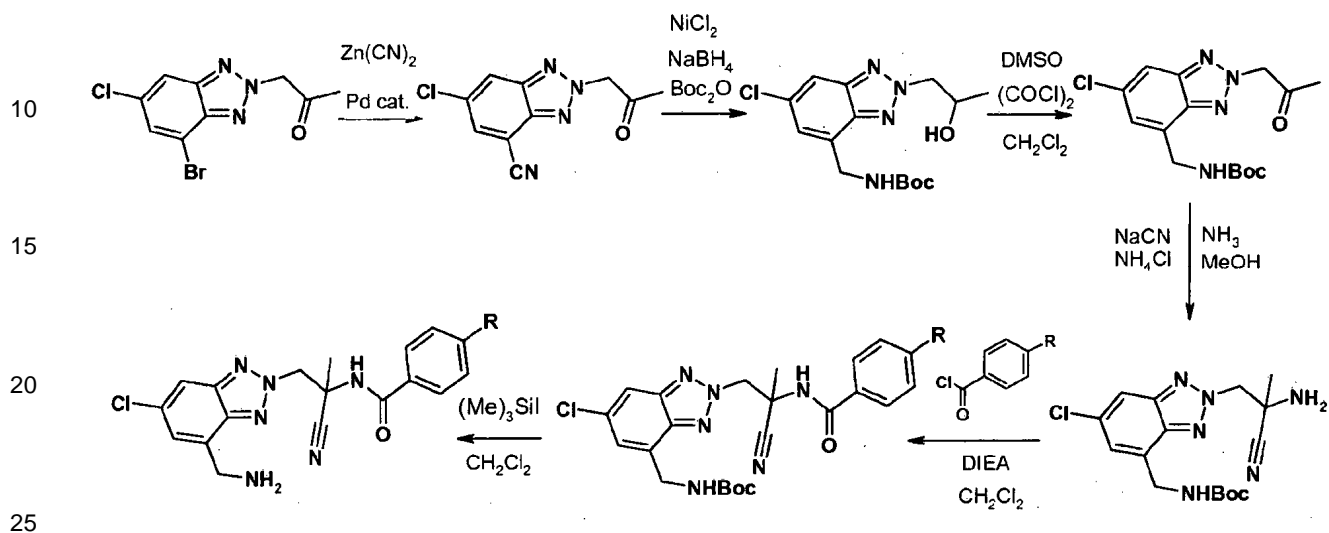
45 **[0255]** A una solución de N-[2-(6-cloro-4-formil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (1,5 g) en una mezcla de THF (25 ml), t-butanol (10 ml) y 2-metil-2-buteno, se añadió gota a gota una solución de hipoclorito de sodio (0,9 g) y dihidrógenofosfato de sodio (1,15 g) en agua (20 ml). Después de 4 horas a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida, se diluyó con agua (50 ml) y se acidificó hasta pH 2 con HCl normal. El sólido blanco se filtró y se lavó con agua y se secó a vacío para dar el compuesto del título (1,35 g, 87%). MS (ES): M/Z [M + H] = 468. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,72 (s, 3 H), 5,48 - 5,64 (m, 2 H), 7,43 (d, 8,2 Hz, 2 H), 7,83 (d, 2,0 Hz, 1 H), 7,99 (d, 8,8 Hz, 2 H), 8,23 (d, 1,8 Hz, 0 H) y 9,41 (br. s., 1 H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -57,1 (s, 3F).

50 **EJEMPLO 67. 6-cloro-2-[2-ciano-2-([4-(trifluorometoxi)fenil]carbonil)amino]-propil]-2H-benzotriazol-4-carboxilato de metilo (compuesto No. 1.084)**

55 **[0256]** Se añadió una solución en éter 2 molar de trimetilsilildiazometano a ácido 6-cloro-2-[2-ciano-2-([4-(trifluorometoxi)fenil]carbonil)amino]-propil]-2H-benzotriazol-4-carboxílico (100 mg) disuelto en una mezcla diez a 1 de THF y metanol (2 ml). Después de una noche a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (42 mg, 40%). MS (ES): M/Z [M + H] = 482. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,75 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 5,44 (d, 13,3 Hz, 1 H), 5,58 (d, 13,3 Hz, 1 H), 7,50 (d, 8,1 Hz, 2 H), 7,92 (d, 8,8 Hz, 2 H), 8,02 (d, 1,9 Hz, 1 H), 8,52 (d, 1,9 Hz, 1 H) y 8,87 (s, 1 H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -57,1 (s, 3F).

[0257] La preparación del ácido 6-cloro-2-[2-ciano-2-([4-(trifluorometoxi)fenil]carbonil)amino]-propil]-2H-benzotriazol-4-carboxílico se describe en el Ejemplo 66 anterior.

5 [0258] El compuesto del Ejemplo 68 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Producto final

V = C-H; W = C-Cl; X = C-H; Y = C-CH₂NH₂;

Q = P = N;

R₃ = R₄ = H; a = 1; R₅ = CH₃; R₆ = H;

Z = C(O); R₇ = p-fenil-R

EJEMPLO 68. N-[2-(4-aminometil-6-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxi-benzamida (compuesto No. 1.074)

[0259] A una solución de éster de terc-butilo del ácido {6-cloro-2-[2-ciano-2-(4-trifluorometoxi-benzoilamino)-etil]-2H-benzotriazol-4-ilmetil]carbámico (100 mg) en DCM (2 ml) se añadió yoduro de trimetilsililo (0,05 ml). Después de 20 minutos, la mezcla se inactivó con metanol y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido blanco (70 mg, 87%). R_f = 0,2 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 453. 1 H RMN: (500 MHz, CLOROFORMO-d): 1,86 (s, 3H), 4,21 (d, 3,4 Hz, 2H), 5,16 (d, 13,7 Hz, 1H), 5,43 (d, 13,8 Hz, 1H), 7,30 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, 0,7 Hz, 1H), 7,60 (s, 1 H), 7,75 (d, 1,5 Hz, 1H) y 7,88 (d, 8,7 Hz, 2H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): - 57,1 (s, 3F).

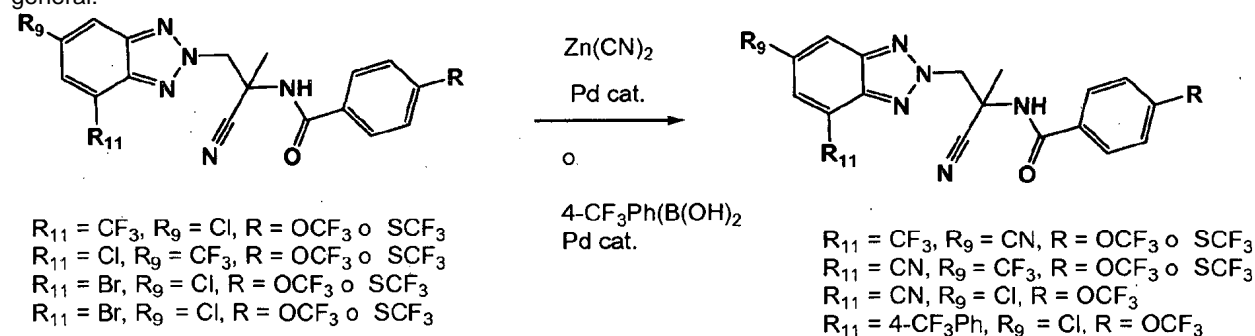
[0260] El material de partida éster terc-butilo del ácido {6-cloro-2-[2-ciano-2-(4-trifluorometoxi-benzoilamino)-etil]-2H-benzotriazol-4-ilmetil]carbámico [0,25 g, 60%, MS (ES): M/Z [M + H] = 553] se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 excepto que partiendo de éster terc-butilo del ácido [2-(2-amino-2-ciano-2-metiletil)-6-cloro-2H-benzotriazol-4-ilmetil]carbámico (0,28 g) que se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo del éster terc-butilo del ácido [6-cloro-2-(2-oxopropil)-2H-benzotriazol-4-ilmetil]carbámico (0,4 g) que se preparó de la siguiente manera:

a. Se calentaron 1-(4-bromo-6-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-propanona (3,5 g), cianuro de zinc (2,8 g), polvo de zinc (0,4 g) y bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0,62 g) en dimetilacetamida desgasificada (60 ml) a 60°C. Después de agitar dos horas, la mezcla se diluyó con agua. Se formó un residuo sólido y se filtró, se lavó con agua y se recogió en acetato de etilo. La capa orgánica se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar 6-cloro-2-(2-oxopropil)-2H-benzotriazol-4-carbonitrilo como un sólido blanco (2 g, 70%). R_f = 0,55 (1:1 EA/heptano). Se preparó 1-(4-bromo-6-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-propanona utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a, excepto que partiendo de 7-bromo-5-cloro-1H-benzotriazol descrito en el Ejemplo 38, parte a y b.

b. A una solución de 6-cloro-2-(2-oxopropil)-2H-benzotriazol-4-carbonitrilo en metanol (160 ml) a 0°C se le añadió dicarbonato de di-*t*-butilo (7,6 g) y cloruro de níquel hexahidratado (0,4 g) seguido por la adición lenta durante 1,5 horas de borohidruro de sodio (5,2). Después de agitar una hora más, la mezcla se trató con dietilentriamina (1,8 ml), se concentró bajo presión reducida, se recogió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo marrón (5,6 g) que contenía éster terc-butilo del ácido [6-cloro-2-(2-hidroxiopropil)-2H-benzotriazol-4-ilmetil]carbámico y el análogo des-halógeno de éster terc-butilo del ácido [2-(2-hidroxiopropil)-2H-

benzotriazol-4-ilmetil]-carbámico. Este residuo se llevó directamente a la siguiente etapa sin purificación adicional.
 c. A una solución de cloruro de oxalilo (0,8 ml) en DCM (20 ml) se añadió gota a gota a -78°C en atmósfera de nitrógeno una solución de DMSO (1,2 ml) en DCM (10 ml). Después de agitar 10 minutos, se añadió gota a gota en atmósfera de nitrógeno una solución del residuo en bruto que contenía 6-cloro-2-(2-hidroxiopropil)-2*H*-benzotriazol-4-ilmetil]carbamato de terc-butilo (1,45 g) en DCM (5 ml). Después de agitar 30 minutos, se añadió TEA (5 ml) bajo nitrógeno y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar éster terc-butilo del ácido [6-cloro-2-(2-oxopropil)-2*H*-benzotriazol-4-ilmetil]-carbámico como un sólido amarillo (0,4 g, 30%). R_f = 0,45 (1:1 EA/heptano). ¹H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,47 (s, 9H), 2,19 (s, 3H), 4,71 (d, 5,3 Hz, 2H), 5,21, (br s, 1H.), 5,50 (s, 2H), 7,30 (d, 0,8 Hz, 1H) y 7,78 (d, 1,3 Hz, 1H).

[0261] Los compuestos de los Ejemplos 69-74 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema de reacción general:



Producto final

V = C-H; W = C-R₉; X = C-H; Y = C-R₁₁;

Q = P = N;

R₃ = R₄ = H; a = 1; R₅ = CH₃; R₆ = H;

Z = C(O); R₇ = p-fenil-R

EJEMPLO 69. N-[1-ciano-2-(4-ciano-6-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxi benzamida (compuesto No. 1.054)

[0262] Se calentaron N-[2-(4-cloro-6-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (100 mg, descrita en el ejemplo 19), cianuro de zinc (50 mg), polvo de zinc (10 mg), 2-di-*t*-butilfosfino-1,1'-binaftilo (40 mg) y trifluoroacetato de paladio (34 mg) bajo nitrógeno en dimetilacetamida desgasificada (1 ml) a 100°C durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (62 mg, 63%). R_f = 0,6 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 483. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*6): 1,77 (s, 3H), 5,56 (d, 13,3 Hz, 1H), 5,66 (d, 13,3 Hz, 1H), 7,49 (d, 8,2 Hz, 2H), 7,92 (d, 8,6 Hz, 2H), 8,59 (s, 1 H), 8,90 (s, 1H) y 9,02 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*6): -61,0 (s, 3F) y -57,1 (s, 3F).

EJEMPLO 70. N-[1-ciano-2-(4-ciano-6-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.055)

[0263] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 69, excepto que se utilizó N-[2-(4-cloro-6-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (100 mg, descrita en el Ejemplo 20), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (52 mg, 53%). R_f = 0,5 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 499. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*6): 1,77 (s, 3H), 5,57 (d, 13,2 Hz, 1H), 5,67 (d, 13,3 Hz, 1H), 7,84 (d, 8,3 Hz, 2H), 7,90 (d, 8,4 Hz, 2H), 8,60 (d, 1,1 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H) y 9,01 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*6): -42,0 (s, 3F) y -61,0 (s, 3F).

EJEMPLO 71. N-[1-ciano-2-(6-ciano-4-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxi benzamida (compuesto No. 1.056)

[0264] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 69, excepto que se utilizó N-[2-(6-cloro-4-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (100 mg, descrita en el Ejemplo 32), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (44 mg, 45%). R_f = 0,55 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 483. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*6): 1,78 (s, 3H), 5,53 (d, 13,2 Hz, 1H), 5,68 (d, 13,3 Hz, 1H), 7,48 (d, 8,1 Hz, 2H), 7,89 (d, 8,8 Hz, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,85 (s, 1H) y 9,18 (s, 1H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*6): -61,7 (s, 3F) y -57,2 (s, 3F).

EJEMPLO 72. N-[1-ciano-2-(6-ciano-4-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltio benzamida (compuesto No. 1.066)

[0265] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 69, excepto que se utilizó *N*-[2-(6-cloro-4-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (590 mg, descrito en el Ejemplo 33), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (320 mg, 55%). *R*_f = 0,5 (1:1 EA/heptano). MS (ES): *M/Z* [M + H] = 499. RMN: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,78 (s, 3 H), 5,53 (d, 13,2 Hz, 1H), 5,69 (d, 13,3 Hz, 1H), 7,79 – 7,91 (m, 4H), 8,31 (s, 1H), 8,94 (s, 1H) y 9,18 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, *DMSO-d*₆): -42,1 (s, 3F) y -61,7 (s, 3F).

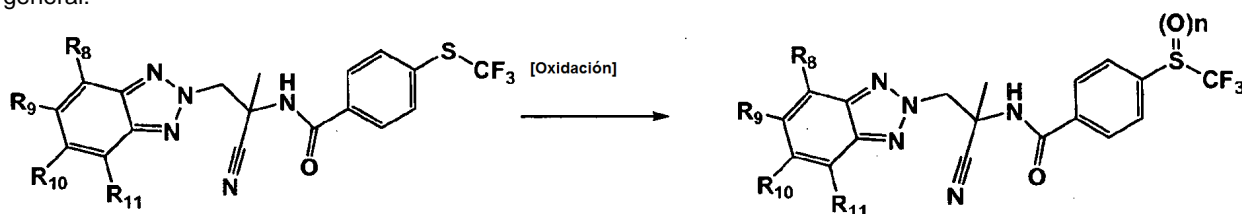
EJEMPLO 73. *N*-[2-(6-cloro-4-ciano-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.067)

[0266] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 69, excepto que se utilizó *N*-[2-(4-bromo-6-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (100 mg) descrito en el Ejemplo 38 y bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (20 mg) como catalizador de paladio sin ligando de fosfina adicional y calentando la mezcla de reacción a 60°C durante una hora; se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (70 mg, 79%). *R*_f = 0,6 (1:1 EA/heptano). MS (ES): *M/Z* [M + H] = 449. RMN: (400 MHz, DICLOROMETANO-*d*₂): 1,87 (s, 3H), 5,28 (d, 13,7 Hz, 1H), 5,52 (d, 13,7 Hz, 1H), 7,29 – 7,43 (m, 3H), 7,85 (d, 1,8 Hz, 1 H), 7,87 - 7,95 (m, 2H) y 8,20 (d, 1,7 Hz, 1H). 19F RMN (376 MHz, DICLOROMETANO-*d*₂): -58,5 (s, 3F).

EJEMPLO 74. *N*-[2-[6-cloro-4-(4-trifluorometilfenil)-2*H*-benzotriazol-2-il]-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.068)

[0267] Se agitó a temperatura ambiente durante 3 días *N*-[2-(4-bromo-6-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (120 mg), descrita en el Ejemplo 38, bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (20 mg), bis(dibencilidenacetona)paladio (20 mg), fluoruro de potasio (42 mg) y ácido 4-trifluorometilfenil borónico (45 mg) en THF. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (*SiO*₂, heptano/EA) para dar una mezcla uno a uno del compuesto del título y el material de partida [110 mg, *R*_f = 0,3 (3: 7 EA/heptano)]. Esta mezcla se purificó adicionalmente mediante cromatografía líquida semi-preparativa (metanol/agua) para proporcionar el compuesto del título como un sólido puro (35 mg, 26%). MS (ES): *M/Z* [M + H] = 568. RMN: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,74 (s, 3H), 1,84 (s, 1 H), 5,39 (d, 13,3 Hz, 1H), 5,64 (d, 13,3 Hz, 1 H), 7,41 (d, 8,0 Hz, 2 H), 7,60 (d, 8,3 Hz, 2H), 7,84 (d, 1,8 Hz, 1H), 7,93 (d, 8,9 Hz, 2H), 8,12 (d, 8,1 Hz, 2 H) y 8,23 (d, 1,8 Hz, 1 H). 19F RMN (376 MHz, *DMSO-d*₆): -61,8 (s, 3F) y -57,3 (s, 3F).

[0268] Los compuestos de los Ejemplos 75 a 84 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema de reacción general:



Producto final

V = C-R₈; W = C-R₉; X = C-R₁₀; Y = C-R₁₁;

Q = P = N;

R₃ = R₄ = H; a = 1; R₅ = CH₃; R₆ = H;

Z = C(O); R₇ = *p*-fenil-R; R = S(O)_nCF₃; n = 0, 1, ó 2

EJEMPLO 75. *N*-[1-ciano-2-(5-ciano-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida (compuesto No. 1.022)

[0269] Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (77% puro, 0,13 g) a 0°C a una solución en DCM de *N*-[1-ciano-2-(5-ciano-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (0,11 g, descrita en el Ejemplo 22). La mezcla de reacción se agitó 72 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y a continuación se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (*SiO*₂, heptano/EA) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (60 mg, 53%). MS (ES): *M/Z* [M + H] = 447. 1H RMN: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,77 (s, 3H), 5,44-5,65 (m, 2H), 7,76 (d, 8,8 Hz, 1 H), 8,2-8,7 (m, 4H), 7,94 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 8,78 (s, 1H) y 9,10 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, *DMSO-d*₆): -74,20 (s, 3F).

EJEMPLO 76. *N*-[2-(4-cloro-6-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida (compuesto No. 1.023)

[0270] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 75, excepto que se utilizó *N*-[1-ciano-1-metil-2-(4-cloro-6-trifluorometilbenzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometiltiobenzamida, descrita en el Ejemplo 20, se aisló el

compuesto del título como un sólido blanco (60 mg, 53%). MS (ES): M/Z [M + H] = 524. 1 H RMN: (400 MHz, *DMSO-d6*): 1,78 (s, 3H), 5,46-5,56 (m, 2H), 7,94 (d, 1H, 0,7 Hz), 8,1-8,7 (m, 4H), 8,56 (d, 0,8 Hz, 1H) y 9,02 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, *DMSO-d6*): -74,27 (s, 3F) y -61,08 (s, 3F).

5 **EJEMPLO 77. *N*-[1-ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida (compuesto No. 1.024)**

10 [0271] Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (77% puro, 0,57 g) a 0°C a una solución en DCM de *N*-[1-ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (0,3 g, descrita en el Ejemplo 16). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg, 32%). R_f = 0,6 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 490. RMN: (400 MHz, *DMSO-d6*): 1,76 (s, 3H), 5,39-5,60 (m, 2H), 7,74 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,99-8,08 (m, 4H), 8,18 (dd, 1,5, 0,9 Hz, 1H), 9,04 y (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, *DMSO-d6*): -74,24 (s, 3F).

15 **EJEMPLO 78. *N*-[1-ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonylbenzamida (compuesto No. 1.025)**

20 [0272] El residuo en bruto descrito en el Experimento 77 que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) también proporcionó el compuesto del título de sulfona como un sólido blanco (100 mg, 31%). R_f = 0,65 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 506. RMN: (400 MHz, *DMSO-d6*): 1,76 (s, 3H), 5,51 (dd, 60,1, 13,4 Hz, 1H), 7,73 (d, 1,6 Hz, 1H), 8,12 – 8,17 (m, 2H), 8,19 (d, 1,6 Hz, 1H), 8,31 (d, 8,4 Hz, 2H) y 9,19 (s, 1 H). 19F RMN (376 MHz, *DMSO-d6*): -78,70 (s, 3F).

25 **EJEMPLO 79. *N*-[1-ciano-1-metil-2-(5-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometilsulfonylbenzamida (compuesto No. 1.026)**

30 [0273] Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (60 mg) a 0°C a una solución en DCM de *N*-[1-ciano-1-metil-2-(5-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (50 mg, descrita en el Ejemplo 11). La mezcla de reacción se agitó 48 horas a temperatura ambiente y a continuación se añadió más ácido 3-cloroperbenzoico (60 mg) y la mezcla de reacción se agitó 48 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (42 mg, 79%). R_f = 0,5 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 506. 1H RMN: (400 MHz, *COLORFORMO-d*): 1,90 (s, 3H), 5,40 (dd, J = 120,3, 13,8 Hz, 2H), 7,38 (br s, 1H), 7,66 (dd, J = 9,1, 1,5 Hz, 1H), 8,7 – 8,14 (m, 2H), 8,16 – 8,23 (m, 2H) y 8,26 (br s, 1H). 19F RMN (376 MHz, *COLORFORMO-d*): -78,33 (s, 3F) y -63,04 (s, 3F).

40 **EJEMPLO 80. *N*-[1-ciano-1-metil-2-(5-ciano-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometilsulfonylbenzamida (compuesto No. 1.027)**

45 [0274] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 79, excepto que se utilizó *N*-[1-ciano-2-(5-ciano-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (50 mg, descrito en el Ejemplo 22), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (35 mg, 65%). R_f = 0,4 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 463. 1H RMN: (400 MHz, *DMSO-d6*): 1,76 (s, 3H), 5,44-5,65 (m, 2H), 7,77 (d, 8,8 Hz, 1H), 8,15 (d, 8,6 Hz, 2H), 8,19 (d, 8,8 Hz, 1 H), 8,32 (d, 8,4 Hz, 2H), 8,79 (s, 1H) y 9,26 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, *DMSO-d6*): -78,67 (s, 3F).

50 **EJEMPLO 81. *N*-[2-(4-cloro-6-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonylbenzamida (compuesto No. 1.028)**

55 [0275] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 77, excepto que se utilizó *N*-[2-(4-cloro-6-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (50 mg, descrita en el Ejemplo 20) y un exceso de 6 veces de ácido 3-cloroperbenzoico (77% puro, 130 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (35 mg, 66%). R_f = 0,65 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 540. 1H RMN: (400 MHz, *DMSO-d6*): 1,78 (s, 3H), 5,59 (dd, J = 58,3, 13,3 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,16 (d, 8,58 Hz, 2H), 8,57 (s, 1H) y 9,17 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, *DMSO-d6*): -78,73 (s, 3F) y -61,08 (s, 3F).

60 **EJEMPLO 82. *N*-[2-(2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonylbenzamida (compuesto No. 1.029)**

65 [0276] Se añadieron peryodato de sodio (200 mg) y cloruro de rutenio (10 mg) a una solución de *N*-[2-(2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (100 mg, descrita en el Ejemplo 6), en una mezcla de acetonitrilo-agua (2:1). La mezcla de reacción se agitó 48 horas, después de lo cual la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado. El filtrado orgánico se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por

cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (50 mg, 46%). R_f = 0,6 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 438. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,75 (s, 3H), 5,39-5,53 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 6,6, 3,1 Hz, 2H), 7,95 (dd, J = 6,6, 3,1 Hz, 2H), 8,17 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H) y 9,25 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -78,66 (s, 3F).

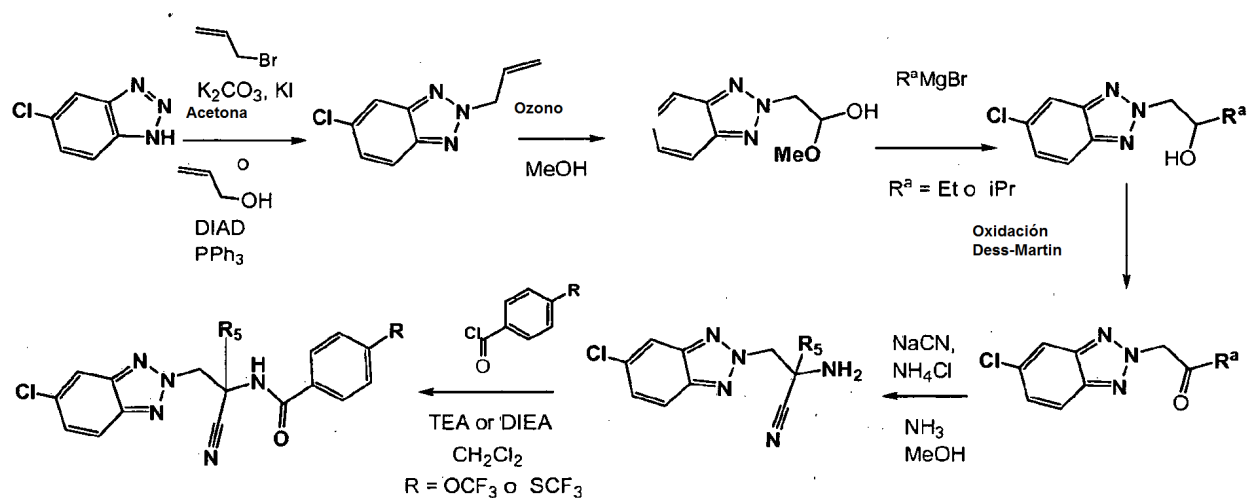
EJEMPLO 83. N-[1-ciano-1-metil-2-(5-metil-2H-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (compuesto No. 1.030)

[0277] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 79, excepto que se utilizó N-[1-ciano-1-metil-2-(5-metil-2H-benzotriazol-2-il) etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (50 mg, descrito en el Ejemplo 8), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (40 mg, 37%). R_f = 0,6 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 452. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,73 (s, 3H), 5,34-5,47 (m, 2H), 7,30 (dd, 8,8, 1,4 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,32 (d, J = 8,4 Hz, 2H) y 9,24 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -78,67 (s, 3F).

EJEMPLO 84. N-[2-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (compuesto No. 1.031)

[0278] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 79, excepto que se utilizó N-[(2-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil)-4-trifluorometiltiobenzamida (50 mg, descrita en el Ejemplo 3), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (120 mg, 45%). R_f = 0,6 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [M + H] = 472. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,75 (s, 3H), 5,41-5,52 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,14-8,32 (m, 4H) y 9,25 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -78,67 (s, 3F).

[0279] Los compuestos de los Ejemplos 85-88 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema de reacción general:



Producto final

V = C-H; W = C-Cl; X = C-H; Y = C-H;

Q = P = N;

R₃ = R₄ = H; a = 1; R₆ = H;

Z = C(O); R₇ = p-fenil-R; R = OCF₃ o SCF₃

EJEMPLO 85. N-[1-[(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)metil]-1-cianopropilo]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.047)

[0280] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-2-[(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il) metil] butironitrilo, se aisló el compuesto del título como un sólido. MS (ES): M/Z [M + H] = 438. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,29 (t, 7,4 Hz, 3H), 1,72 - 1,94 (m, 14,4, 7,4 Hz, 1 H), 2,29 (m, 14,3, 7,4 Hz, 1 H), 5,23 (d, 13,9 Hz, 1 H), 5,47 (d, 13,8 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1H), 7,33 (d, 8,2 Hz, 2H), 7,40 (dd, 9,1, 1,8 Hz, 1H), 7,82 (d, 9,1 Hz, 1H), 7,85 (d, 8,7 Hz, 2H) y 7,87 (d, 1,2 Hz, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): -58,1 (s, 3F).

[0281] El 2-amino-2-[(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)metil]butironitrilo se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-butanona que se preparó de la siguiente manera:

a. Se añadió una solución de 5-cloro-1H-benzotriazol (1,53 g) en THF a 0°C a una mezcla de azodicarboxilato de diisopropilo (2 ml), trifetilfosfina (2,9 g) y alcohol alílico (1,4 ml) en THF. Después de agitar una hora a 0°C, la

mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para proporcionar 2-alil-5-cloro-2*H*-benzotriazol (1,02 g, 53%). También se recuperó una mezcla de 1-alil-5-cloro-1*H*-benzotriazol y 1-alil-6-cloro-1*H*-benzotriazol (0,9 g, 47%). Alternativamente, se obtuvo 2-alil-5-cloro-2*H*-benzotriazol [4,87 g, 25%, R_f = 0,4 (1:3 EA/heptano)] utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a, excepto que se utilizó 3-bromopropeno. Del mismo modo, también se recuperó una mezcla de 1-alil-5-cloro-1*H*-benzotriazol y 1-alil-6-cloro-1*H*-benzotriazol [10,81 g, 56%, R_f = 0,2 (1:3 EA/heptano)].

b. Se trató 2-alil-5-cloro-2*H*-benzotriazol disuelto en una mezcla de DCM y metanol con gas ozono durante 30 minutos. Después de agitar una hora a -78°C, la mezcla se purgó 10 minutos con oxígeno y después se inactivó con sulfuro de dimetilo, seguido de una solución al 10% de tiosulfato de sodio y se diluyó con DCM (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar cuantitativamente 2-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metoxietanol.

c. A una solución de 2-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metoxietanol (300 mg) en THF se añadió una solución 2 molar de reactivo de Grignard bromuro de etil magnesio (1,6 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio, seguido de sulfato de magnesio. Los sólidos resultantes se separaron por filtración y la capa orgánica se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para proporcionar 1-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-butanol (107 mg). R_f = 0,7 (2:1 EA/heptano).

d. Se hizo reaccionar 1-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-butanol en DCM con peryodinano de Dess-Martin. Después de agitar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para proporcionar 1-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-butanona.

EJEMPLO 86. N-{1-[(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-1-cianopropilo}-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.048)

[0282] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-2-[(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]butironitrilo, descrito en el Ejemplo 85, y cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido. MS (ES): M/Z [M + H] = 454. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,29 (t, 7,4 Hz, 3 H), 1,77 - 1,94 (m, 14,4, 7,4, 7,4, 7,3 Hz, 1 H), 2,16 - 2,36 (m, 14,4, 7,4, 7,4, 7,3 Hz, 1 H), 5,23 (d, 13,9 Hz, 1 H), 5,47 (d, 13,8 Hz, 1 H), 7,21 (s, 1 H), 7,39 (dd, 9,1, 1,9 Hz, 1 H), 7,73 - 7,79 (m, 2 H), 7,79 - 7,85 (m, 3 H) y 7,87 (dd, 1,8, 0,7 Hz, 1 H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -42,3 (s, 3F).

EJEMPLO 87. N-{1-[(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-1-ciano-3-metilbutil}-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.049)

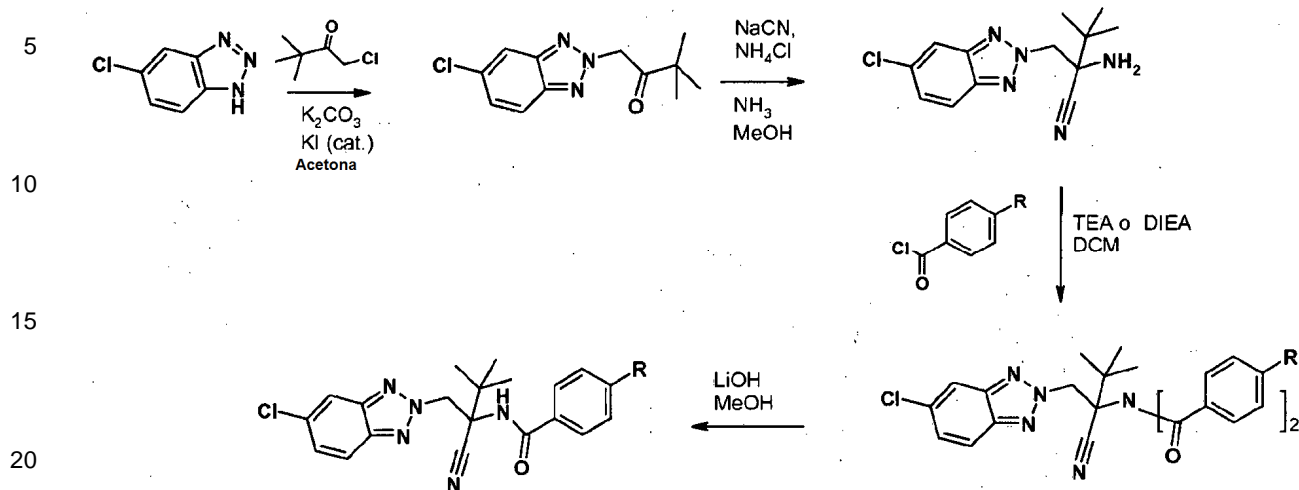
[0283] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-2-[(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-4-metilpentanonitrilo, se aisló el compuesto del título como un sólido. MS (ES): M/Z [M + H] = 466. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,11 (d, 6,4 Hz, 3H), 1,14 (d, 6,3 Hz, 3H), 1,79 - 1,90 (m, 1H), 2,05 - 2,21 (m, 2H), 5,27 (d, 13,8 Hz, 1H), 5,48 (d, 13,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,32 (d, 8,5 Hz, 2H), 7,39 (dd, 9,1, 1,7 Hz, 1H), 7,78 - 7,86 (m, 3H) y 7,87 (d, 1,8 Hz, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -58,1 (s, 3F).

[0284] El 2-amino-2-[(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-4-metilpentanonitrilo se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-4-metil-2-pentanona. La 1-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-4-metil-2-pentanona se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 85, parte a a d, excepto que se usó el reactivo de Grignard bromuro de isopropil magnesio en la parte c.

EJEMPLO 88. N-{1-[(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-1-ciano-3-metilbutil}-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.050)

[0285] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-2-[(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-4-metilpentanonitrilo descrito en el Ejemplo 87 y cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo, se aisló el compuesto del título como un sólido. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,11 (d, 6,5 Hz, 3H), 1,15 (d, 6,4 Hz, 3H), 1,78 - 1,91 (m, 1H), 2,06 - 2,21 (m, 2H), 5,27 (d, 13,8 Hz, 1H), 5,49 (d, 13,8 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,40 (dd, 9,1, 1,8 Hz, 1H), 7,75 - 7,80 (m, 2H), 7,80 - 7,86 (m, 3 H) y 7,87 (dd, 1,8, 0,5 Hz, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -42,2 (s, 3F).

[0286] Los compuestos de los Ejemplos 89 y 90 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Producto final

25 V = C-H; W = C-Cl; X = C-H; Y = C-H;
Q = P = N;
R₃ = R₄ = H; a = 1; R₅ = t-butilo; R₆ = H;
Z = C(O); R₇ = p-fenil-R

30 **EJEMPLO 89. N-{1-[(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)metil]-1-ciano-2,2-dimetilpropil}-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.051)**

35 [0287] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-2-[(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)metil]-3,3-dimetilbutironitrilo, se aisló el derivado de bis-amida N-{1-[(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)metil]-1-ciano-2,2-dimetilpropil}-4-trifluorometoxi-N-(4-trifluorometoxibenzoil)-benzamida en lugar del compuesto del título. MS (ES): M/Z [M + H] = 654. El tratamiento posterior con hidróxido de litio en metanol y la purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano/EA) proporcionó el compuesto del título como un sólido. MS (ES): M/Z [M + H] = 466. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 0,17 (s, 9H), 5,34 (d, 14,1 Hz, 1H), 5,51 (d, 14,1 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,35 (d, 8,0 Hz, 2H), 7,38 (dd, 9,1, 1,9 Hz, 1H), 7,79 (dd, 9,1, 0,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, 1,8, 0,6 Hz, 1H) y 7,89 (d, 8,8 Hz, 2H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): -58,1 (s, 3F).

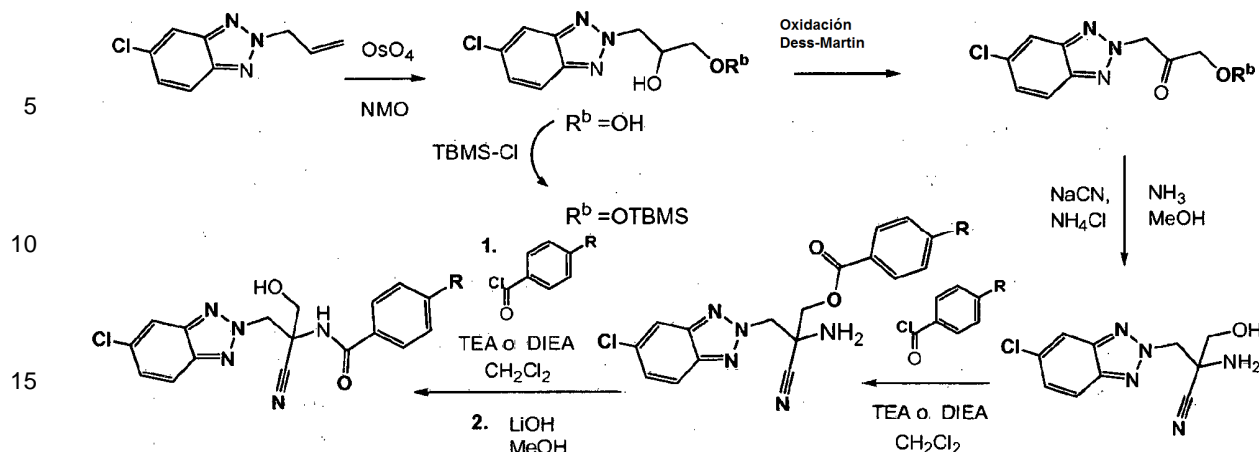
40 [0288] El 2-amino-2-[(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)metil]-3,3-dimetilbutironitrilo se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto que se utilizó 1-cloro-3,3-dimetil-2-butanona en lugar de cloroacetona en la parte a.

45 **EJEMPLO 90. N-{1-[(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)metil]-1-ciano-2,2-dimetilpropil}-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.052)**

50 [0289] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-2-[(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)metil]-3,3-dimetilbutironitrilo, descrito en el Ejemplo 89, y cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo, se aisló el derivado de bis-amida N-{1-[(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)metil]-1-ciano-2,2-dimetilpropil}-4-trifluorometiltio-N-(4-trifluorometoxibenzoil)-benzamida en lugar del compuesto del título. MS (ES): M/Z [M + H] = 686. El tratamiento posterior con hidróxido de litio en metanol y la purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano/EA) proporcionaron el compuesto del título como un sólido. MS (ES): M/Z [M + H] = 482. 1 H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,17 (s, 9H), 5,35 (d, 14,1 Hz, 1 H), 5,51 (d, 14,1 Hz, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 7,38 (dd, 9,1, 1,9 Hz, 1 H), 7,75 - 7,82 (m, 3H), 7,84 (dd, 1,8, 0,6 Hz, 1H) y 7,85 - 7,91 (m, 2H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): -42,3 (s, 3F).

60 [0290] Los compuestos de los Ejemplos 91 y 92 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema de reacción general:

65



Producto final

20 V = C-H; W = C-Cl; C-H; Y = C-H;

Q = P = N;

R₃ = R₄ = H; a = 1; R₅ = CH₂OH; R₆ = H;

Z = C(O); R₇ = p-fenil-R

25 **EJEMPLO 91.** *N*-[2-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(hidroximetil) etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.058)

30 [0291] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-(hidroximetil)propionitrilo, se aisló el derivado éster 2-amino-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-cianopropílico del ácido 4-trifluorometoxibenzoico en lugar del compuesto del título. Este éster se hizo reaccionar con más cloruro de 4-trifluorometoxibenzoilo, posteriormente se trató con hidróxido de litio en metanol y se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar el compuesto del título como un sólido. MS (ES): M/Z [M + H] = 440. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 3,27 (t, 7,3 Hz, 1H), 3,94 (dd, 11,9, 7,3 Hz, 1H), 4,30 (dd, 11,9, 5,9 Hz, 1H), 5,43 (d, 13,9 Hz, 1H), 5,48 (, 14,0 Hz, 1H), 7,33 (d, 8,1 Hz, 2H), 7,43 (dd, 9,1, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,82 - 7,89 (m, 3H) y 7,90 (dd, 1,8, 0,6 Hz, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -58,1 (s, 3F).

35

40 [0292] El 2-amino-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-(hidroximetil)propionitrilo se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-(terc-butildimetilsililo)-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-propanona que se preparó de la siguiente manera (el grupo protector terc-butildimetilsililo se eliminó bajo las condiciones de reacción de Strecker):

a. A una solución de 2-ail-5-cloro-2*H*-benzotriazol (5,2 g), descrito en el Ejemplo 85 parte A, en una mezcla 10 a 1 de THF y agua (45 ml), se añadió una solución al 50% de 4-metilmorfolina-*N*-óxido en agua (7 ml), seguido de una solución al 4% de tetróxido de osmio en agua (2 ml). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con una solución al 10% de tiosulfato de sodio, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1,2-propandiol (4,8 g, 79%) que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

b. A una solución de 3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1,2-propandiol (1,09 g) en DCM a 0°C se le añadió imidazol (0,65 g) y cloruro de terc-butildimetilsililo (0,8 g). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para proporcionar 1-(terc-butildimetilsililo)-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-propanol (1,5 g, 85%). R_f = 0,55. (1:1 EA/heptano)

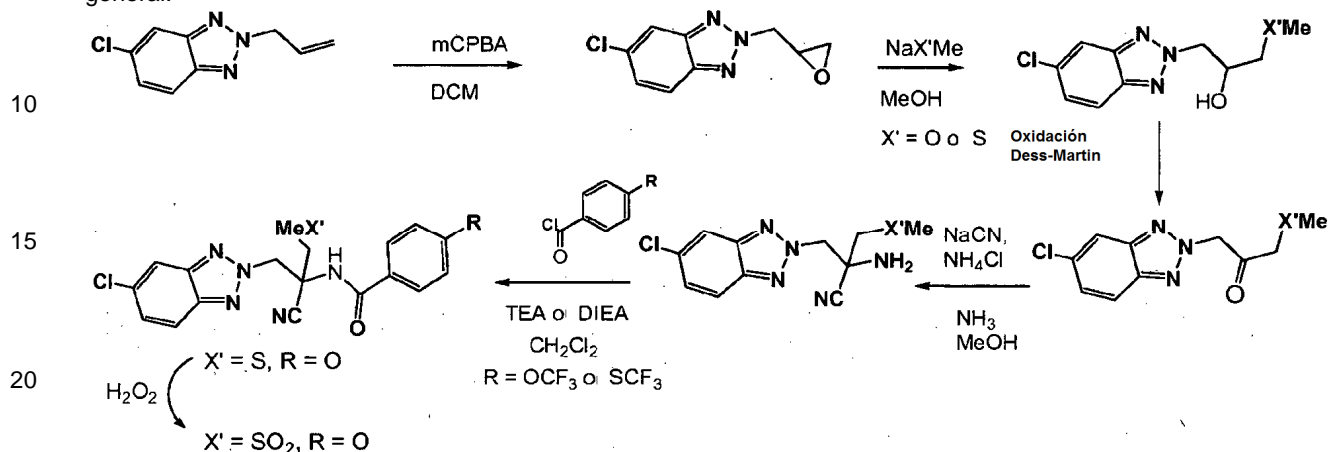
c. Se hizo reaccionar 1-(terc-butildimetilsililo)-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-propanol (1,5 g) en DCM (20 ml) con peryodano de Dess-Martin (2,1 g). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar 1-(terc-butildimetilsililo)-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-propanona (1,2 g).

60 **EJEMPLO 92.** *N*-[2-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(hidroximetil)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.059)

65 [0293] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-(hidroximetil)propionitrilo, descrito en el Ejemplo 91, y cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo, se aisló el derivado éster 2-amino-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-cianopropílico del ácido 4-trifluorometilbenzoico en lugar del compuesto del título. Este éster se hizo reaccionar con más cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo, posteriormente se trató con hidróxido de litio en metanol y se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar el compuesto del título como un sólido. MS (ES): M/Z [M + H] = 456. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 3,31 (br s, 1H), 3,94 (d,

11,8 Hz, 1H), 4,31 (d, 11,7 Hz, 1H), 5,43 (d, 14,0 Hz, 1H), 5,49 (d, 13,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, 9,1, 1,9 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,78 (d, 8,3 Hz, 2H), 7,84-7,87 (m, 3H) y 7,90 (dd, 1,8, 0,6 Hz, 1H). 19F RMN (376 MHz, *CLOROFORMO-d*): -42,2 (s, 3F).

5 [0294] Los compuestos de los Ejemplos 93 a 95 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema de reacción general:



35 **EJEMPLO 93. N-[2-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(metiltiometil)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.061)**

[0295] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-(metiltiometil)propionitrilo, se aisló el compuesto del título como un sólido. MS (ES): M/Z [M + H] = 470. 1H RMN: (400 MHz, *CLOROFORMO-d*): 2,41 (s, 3H), 3,07 (d, 14,7 Hz, 1H), 3,52 (d, 14,6 Hz, 1H), 5,47 (dd, 2H), 7,34 (d, 8,5 Hz, 2H), 7,41 (dd, 9,1, 1,8 Hz, 2H) y 7,79 - 7,94 (m, 5 H). 19F RMN (376 MHz, *CLOROFORMO-d*): -58,1 (s, 3F).

40 [0296] El 2-amino-3-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-(metiltiometil)propionitrilo se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-3-(metiltio)-2-propanona que se preparó de la siguiente manera:

45 a. A una solución de 2-alil-5-cloro-2H-benzotriazol (5,0 g), decripto en el Ejemplo 85, parte A, en DCM (50 ml), se añadió ácido meta-cloroperbenzoico (8,5 g, 55% de pureza). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla se filtró a través de un tapón de alúmina básica. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar 5-cloro-2-oxiranilmetil-2H-benzotriazol (0,7 g). R_f = 0,55 (2:1 EA/heptano).

50 b. A una solución de 5-cloro-2-oxiranilmetil-2H-benzotriazol (306 mg) en metanol (5 ml) se añadió tiometóxido de sodio (307 mg). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 1-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-3-(metiltio)-2-propanol que se utilizó directamente en la siguiente etapa de oxidación.

55 c. Se hizo reaccionar 1-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-3-(metiltio)-2-propanol en DCM (5 ml) con peryodinato de Dess-Martin (720 mg). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para proporcionar 1-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-3-(metiltio)-2-propanona (149 mg, 40% en dos etapas).

60 **EJEMPLO 94. N-[2-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(metoximetil)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.062)**

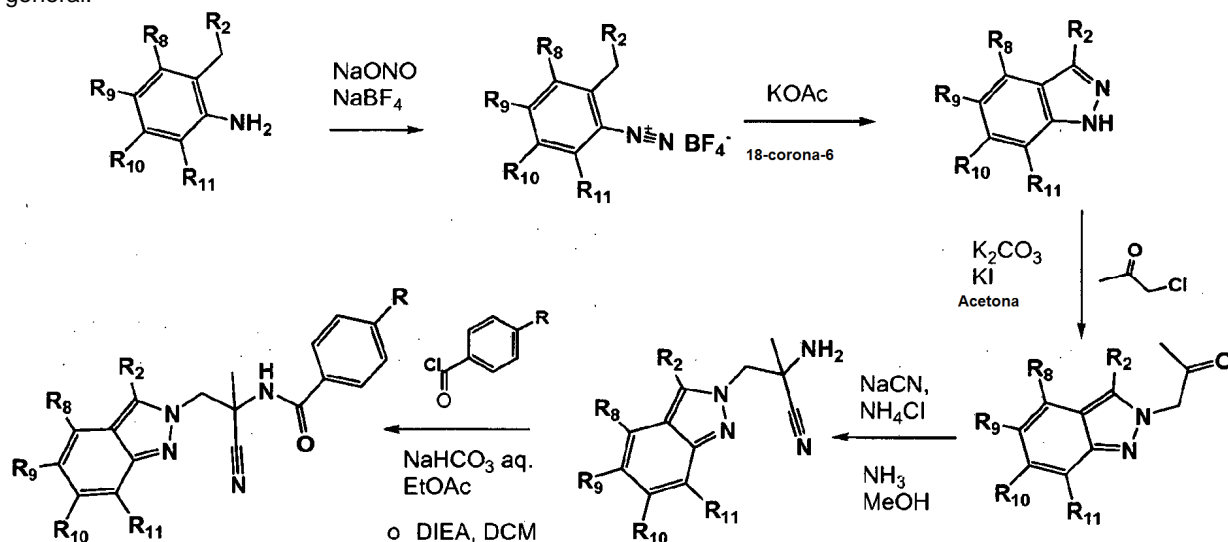
[0297] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-(metoximetil)propionitrilo, se aisló el compuesto del título como un sólido. MS (ES): M/Z [M + H] = 454. 1H RMN: (400 MHz, *CLOROFORMO-d*): 3,52 (s, 3H), 3,71 (d, 9,8 Hz, 1H), 4,12 (d, 9,7 Hz, 1H), 5,37 - 5,47 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,40 (dd, 9,1, 1,9 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H) y 7,81 - 7,90 (m, 4H). 19F RMN (376 MHz, *CLOROFORMO-d*): -58,1 (s, 3F).

[0298] El 2-amino-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-(metoximetil)propionitrilo se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-3-metoxi-2-propanona. La 1-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-3-metoxi-2-propanona se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 93, parte a a c, excepto que se utilizó metóxido de sodio en la parte b.

EJEMPLO 95. *N*-[2-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(metanosulfonilmetil)etil]-4-trifluorometoxi benzamida (compuesto No. 1.063)

[0299] A una solución de *N*-[2-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(metiltiometil)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (36 mg) en una mezcla de DCM y TFA se añadieron 3 gotas de peróxido de hidrógeno (30% peso en agua). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título como un sólido. MS (ES): M/Z [M + H] = 502. 1H RMN: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 3,03 (s, 3 H), 4,13 (d, 5,0 Hz, 1H), 4,20 (d, 5,1 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 7,43 (dd, 9,1, 1,9 Hz, H), 7,50 (d, 8,7, 0,8 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,81 - 7,90 (m, 2H), 7,91 - 8,00 (m, 2H), 8,05 (dd, 1,9, 0,6 Hz, 1H) y 8,29 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, *DMSO-d*₆): -57,1 (s, 3F).

[0300] Los compuestos de los Ejemplos 96 a 104 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema de reacción general:



Producto final
 V = C-R₈; W = C-R₉; C-R₁₀; Y = C-R₁₁;
 Q = C-R₂; P = N;
 R₃ = R₄ = H; a = 1; R₅ = CH₃; R₆ = H;
 Z = C(O); R₇ = p-fenil-R

EJEMPLO 96. *N*-[1-ciano-1-metil-2-(5-nitro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.001)

[0301] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-2-metil-3-(5-nitro-2*H*-indazol-2-il)propionitrilo (62 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (100 mg, 91%). MS (ES): M/Z [M + H] = 434. 1H RMN: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,72 (s, 3H), 5,21 (q, J = 13,7 Hz, 2H), 7,53 (d, 8,2 Hz, 2H), 7,81 (d, 9,5 Hz, 1 H), 7,97 (d, 8,8 Hz, 2H), 8,01 (dd, 2,2 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,94 (d, 2,0 Hz, 1 H) y 8,99 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, *DMSO-d*₆): -57,1 (s, 3F).

[0302] El 2-amino-2-metil-3-(5-nitro-2*H*-indazol-2-il) propionitrilo (444 mg) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto que partiendo del 5-nitro-1*H*-indazol disponible comercialmente (7 g), medio equivalente molar de carbonato de potasio (3,1 g), un equivalente de yoduro de potasio (9,2 g) y calentando la mezcla de reacción a reflujo en acetona para aislar la 1-(5-nitro-2*H*-indazol-2-il)-2-propanona deseada (890 mg, 9,5%), junto con 1-(5-nitro-1*H*-indazol-1-il)-2-propanona en la parte a.

EJEMPLO 97. *N*-[1-ciano-1-metil-2-(5-nitro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 2.002)

[0303] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-2-metil-3-(5-nitro-2*H*-indazol-2-il)propionitrilo (62 mg, descrito en el Ejemplo 96) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (96 mg, 84%). MS (ES): M/Z [M + H] = 450. 1 H RMN: (400 MHz, *DMSO-*

*d*6): 1,72 (s, 3H), 5,22 (q, 2H), 7,81 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,86-7,90 (m, 2H), 7,92 - 7,97 (m, 2H), 8,00 – 8,05 (m, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,95 (d, J = 1,9 Hz, 1H) y 9,07 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-*d*6): -41,9 (s, 3F).

EJEMPLO 98. N-[1-ciano-2-(5,7-dicloro-2H-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.003)

[0304] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(5,7-dicloro-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (60 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (80 mg, 78%). MS (ES): M/Z [M + H] = 457. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*6): 1,70 (s, 3H), 5,11 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 7,51 (d, 8,3 Hz, 2H), 7,89 (d, 1,6 Hz, 1H), 7,97 (d, 8,8 Hz, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,94 (d, J = 2,0 Hz, 1H) y 8,95 (s, 1 H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-*d*6): -57,1 (s, 3F).

[0305] El 2-amino-3-(5,7-dicloro-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto que partiendo de 5,7-dicloro-1H-indazol (3 g) y calentando la mezcla de reacción a reflujo en acetona para aislar la 1-(5,7-dicloro-2H-indazol-2-il)-2-propanona deseada (1,7 g, 44%), junto con 1-(5,7-dicloro-1H-indazol-1-il)-2-propanona (1,2 g, 30%) en la parte a.

[0306] El 5,7-dicloro-1H-indazol se preparó de la siguiente manera mediante la adaptación de los procedimientos descritos en la bibliografía para la preparación de indazoles sustituidos en el anillo de seis miembros. Véase, por ejemplo, R.A. Bartsch, et al. *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21, 1063 y P. Schumann et al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2001**, 11, 1153.

a. A una suspensión de 2,4-dicloro-6-metilnilina (5 g) en una mezcla de ácido clorhídrico (7,5 ml) y agua (7,5 ml), se añadió lentamente a 0°C una solución de nitrito de sodio (2 g) en una cantidad mínima de agua. Después de que desaparecieron todos los materiales de partida sólidos para producir una mezcla de color amarillo; se añadió una solución de tetrafluoroborato de sodio (4,4 g) en agua (10 ml). Después de agitar 45 minutos a 0°C, los sólidos que se formaron se filtraron, se lavaron con metanol frío, se lavó con éter dietílico y se secaron a vacío para dar tetrafluoroborato de 2,4-dicloro-6-metilbencenodiazonio (5,7 g).

b. Se agitó una mezcla de tetrafluoroborato de 2,4-dicloro-6-metilbencenodiazonio (5,5 g), 18-corona-6 (271 mg) y acetato de potasio (4 g) en cloroformo (60 ml) durante 1,5 horas a temperatura ambiente. La mezcla en bruto resultante se extrajo con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar 5,7-dicloro-1H-indazol en forma de un sólido marrón pálido (3 g).

EJEMPLO 99. N-[1-ciano-2-(5,7-dicloro-2H-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 2.005)

[0307] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-2-metil-3-(5,7-dicloro-2H-indazol-2-il)propionitrilo (60 mg, descrito en el Ejemplo 98) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzóilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (80 mg, 76%). MS (ES): M/Z [M + H] = 473. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*6): 1,70 (s, 3H), 5,11 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 7,48 (s, 1 H), 7,84 - 7,91 (m, 3H) , 7,95 (d, 2H), 8,54 (s, 1 H) y 9,03 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-*d*6): -42,0 (s, 3F).

EJEMPLO 100. N-[1-ciano-2-(5,7-dicloro-2H-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida (compuesto No. 2.004)

[0308] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-2-metil-3-(5,7-dicloro-2H-indazol-2-il)propionitrilo (60 mg, descrito en el Ejemplo 98) y cloruro de 4-fenoxibenzóilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (90 mg, 87%). MS (ES): M/Z [M + H] = 465. 1 H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*6): 1,71 (s, 3H), 5,12 (d, 1H), 5,21 (d, 1H), 7,04 – 7,13 (m, 4H), 7,23 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7,41 – 7,51 (m, 3H), 7,85 - 7,92 (m, 3H), 8,52 (s, 1 H) y 8,80 (s, 1 H).

EJEMPLO 101. N-[2-(5-cloro-7-metil-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.006)

[0309] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(5-cloro-7-metil-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (58 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (73 mg, 72%). MS (ES): M/Z [M + H] = 437. 1 H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*6): 1,69 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 5,05 (d, 1H), 5,19 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,52 (d, 8,2 Hz, 2H), 7,65 (d, 0,8 Hz, 1H), 7,97 (d, 8,7 Hz, 2H), 8,36 (s, 1H) y 8,89 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-*d*6): -57,1 (s, 3F).

[0310] El 2-amino-3-(5-cloro-7-metil-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto que partiendo de 5-cloro-7-metil-1H-indazol (6,9 g) y calentando la mezcla de reacción a reflujo en acetona durante 1,5 días para proporcionar 1-(5-cloro-7-metil-2H-indazol-2-il)-2-propanona (1,9 g) en la parte a.

[0311] El 5-cloro-7-metil-1H-indazol se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 98, parte a y b, excepto que partiendo de 4-cloro-2,6-dimetilanilina (5 g).

EJEMPLO 102. N-[2-(5-cloro-7-metil-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 2.007)

5 **[0312]** Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-2-metil-3-(5-cloro-7-metil-2H-indazol-2-il)propionitrilo (58 mg, descrito en el Ejemplo 101) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzamida, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (77 mg, 73%). MS (ES): M/Z [M + H] = 453. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,69 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,05 (d, 1H), 5,21 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 8,37 (s, 1H) y 8,97 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -42,0 (s, 3F).

EJEMPLO 103. N-[1-ciano-2-(5,7-dicloro-3-metil-2H-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 2.010)

15 **[0313]** Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(5,7-dicloro-3-metil-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (40 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (60 mg, 90%). MS (ES): M/Z [M + H] = 471. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,82 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 4,98 (d, 1H), 5,08 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,91 (d, 1H), 8,00-8,04 (m, 2H) y 9,09 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -57,1 (s, 3F).

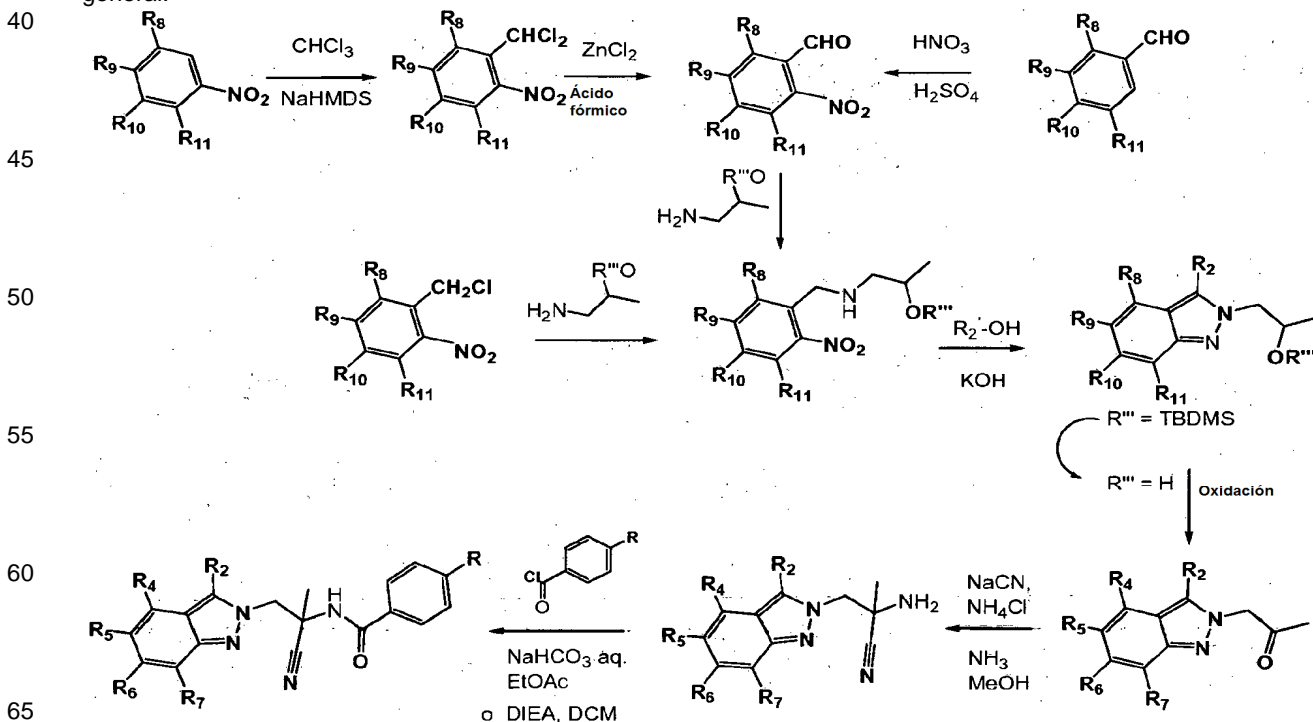
20 **[0314]** El 2-amino-3-(5,7-dicloro-3-metil-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto que partiendo de 5,7-dicloro-3-metil-1H-indazol (400 mg) y calentando la mezcla de reacción a reflujo en acetona para proporcionar 1-(5,7-dicloro-3-metil-2H-indazol-2-il)-2-propanona (140 mg) en la parte a.

25 **[0315]** El 5,7-dicloro-3-metil-1H-indazol se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 98, parte a y b, excepto que partiendo de 2,4-dicloro-6-etilanilina (2,9 g) que se preparó por cloración de 6-etilanilina (10 g) con N-clorosuccinimida (22 g) en acetonitrilo (80 ml).

EJEMPLO 104. N-[2-(5,7-dicloro-3-metil-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 2.011)

35 **[0316]** Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-2-metil-3-(5,7-dicloro-3-metil-2H-indazol-2-il)propionitrilo (40 mg, descrito en el Ejemplo 103) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzamida, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (64 mg, 92%). MS (ES): M/Z [M + H] = 487. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,83 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 5,00 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 7,45 (dd, 1,6 Hz, 1H), 7,87 (d, 8,2 Hz, 2H), 7,91 (dd, 1,6 Hz, 1H), 8,00 (d, 8,4 Hz, 2H) y 9,16 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -42,0 (s, 3F).

40 **[0317]** Los compuestos de los Ejemplos 105 a 131 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema de reacción general:



Producto final

V = C-R₈; C-R₉; C-R₁₀; Y = C-R₁₁;

Q = C-R₂; P = N;

R₂ = O-alquilo C₁-C₄, O-alquilo C₁-C₄-O-alquilo C₁-C₄, O-C₁-C₄-NH-alquilo C₁-C₄, O-C₁-C₄-N(alquilo C₁-C₄)₂;

R₃ = R₄ = H; a = 1; R₅ = CH₃; R₆ = H;

Z = C(O); R₇ = p-fenil-R

EJEMPLO 105. N-[2-(6-cloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.008)

[0318] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(6-cloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (40 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (60 mg, 88%). MS (ES): M/Z [M + H] = 453. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,71 (s, 3H), 4,19 (s, 3H), 4,76 (d, 1H), 4,88 (d, 1H), 6,87 (dd, 9,0, 1,7 Hz, 1H), 7,50 - 7,55 (m, 3H), 7,89 (d, 9,1 Hz, 1H), 7,97 (d, 8,8 Hz, 2H) y 8,92 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -57,1 (s, 3F).

[0319] El 2-amino-3-(6-cloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (475 mg, 93%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-(6-cloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-propanona (462 mg) que se preparó de la siguiente manera:

a. A una solución de 4-cloro-2-nitrobenzaldehído (4 g) en dioxano (35 ml), se añadió 2-(terc-butildimetilsilaniloxi)propilamina (6,1 g, 1,5 equivalentes) en metanol (15 ml), seguido de ácido acético (1,9 ml) en metanol (15 ml). Después de agitación durante la noche a temperatura ambiente, se añadió una solución molar de cianoborohidruro de sodio en THF (22 ml). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para proporcionar [2-(terc-butildimetilsilaniloxi)propil]-(4-cloro-2-nitrobencil)amina (5,9 g, 77%). La 2-(terc-butildimetilsilaniloxi)propilamina se obtuvo por reacción de 1-amino-2-propanol con cloruro de 2-terc-butildimetilsililo e imidazol en DCM durante dos horas a temperatura ambiente seguido por un tratamiento acuoso.

b. Se añadió hidróxido de potasio (0,72 g) a una solución agitada de [2-(terc-butildimetilsilaniloxi)propil]-(4-cloro-2-nitrobencil)amina (3 g) en metanol (30 ml). Después de agitación durante la noche a 60°C, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para proporcionar 2-[2-(terc-butildimetilsilaniloxi)propil]-6-cloro-3-metoxi-2H-indazol (2,2 g, 87%).

c. A una solución de 2-[2-(terc-butildimetilsilaniloxi)propil]-6-cloro-3-metoxi-2H-indazol (1 g) en THF (35 ml) se añadió una solución de fluoruro de terc-butilamonio (1M en THF, 3 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar cuantitativamente 1-(6-cloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-propanol como un sólido (0,85 g).

d. Se añadió una solución de sulfóxido de dimetilo (1 ml) en DCM a -78°C a una solución de cloruro de oxalilo (0,6 ml) en DCM. Después de agitar durante 30 minutos a -78°C, se añadió una solución de 1-(6-cloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-propanol (0,85 g) en DCM. Después de agitar durante 30 minutos a -78°C, se añadió diisopropiletilamina (3,4 ml) y después de 30 minutos adicionales, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1,5 horas antes de concentrarse bajo presión reducida. El residuo de la mezcla de reacción se recogió en una mezcla de acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para proporcionar 1-(6-cloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-propanona como un sólido (0,46 g, 55%).

Alternativamente, la [2-(terc-butildimetilsilaniloxi)propil]-(4-cloro-2-nitrobencil)amina, descrita en la parte a, se preparó de la siguiente manera:

e. A una suspensión de 2-(terc-butildimetilsilaniloxi)propilamina (9 equivalentes) en THF se añadió lentamente cloruro de 4-cloro-2-nitrobencilo en THF bajo agitación vigorosa. Después de agitación durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se trituró en éter dietílico y se filtró. Las fracciones de éter se recogieron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para proporcionar [2-(terc-butildimetilsilaniloxi)propil]-(4-cloro-2-nitrobencil)amina.

EJEMPLO 106. N-[2-(6-cloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 2.009)

[0320] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(6-cloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (40 mg, descrito en el Ejemplo 105) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (65 mg, 91%). MS (ES): M/Z [M + H] = 469. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,71 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 4,76 (d, 1H), 4,89 (d, 1H), 6,87 (dd, 9,0, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,86 - 7,91 (m, 3H), 7,97 (d, 2H) y 9,01 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): -41,9 (s, 3F).

EJEMPLO 107. N-[2-(5-cloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.012)

5 [0321] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(5-cloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (57 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (84 mg, 86%). MS (ES): M/Z [M + H] = 453. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,70 (s, 3H), 4,18 (s, 3H), 4,77 (d, 1H), 4,90 (d, 1H), 7,16 (dd, 9,3, 1,6 Hz, 1H), 7,46 (d, 9,2 Hz, 1H), 7,52 (d, 8,3 Hz, 2H), 7,94 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H) y 8,92 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -57,1 (s, 3F).

10 [0322] El 2-amino-3-(5-cloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (114 mg, 73%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-(5-cloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-propanona (140 mg). La 1-(5-cloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-propanona se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 105, parte a a d, excepto que se utilizó 5-cloro-2-nitrobenzaldehído (2 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (3,4 g) en la parte a para dar [2-(terc-butildimetilsilaniloxi)propil]-(5-cloro-2-nitrobenzil)amina (2,2 g, 56%).

EJEMPLO 108. N-[2-(5-cloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 2.013)

20 [0323] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(5-cloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (57 mg, descrito en el Ejemplo 107) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (96 mg, 95%). MS (ES): M/Z [M + H] = 469. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,70 (s, 3H), 4,19 (s, 3H), 4,77 (d, 1H), 4,90 (d, 1H), 7,16 (d, 9,2 Hz, 1H), 7,46 (d, 9,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,92 - 8,01 (m, 3H) y 9,00 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -41,9 (s, 3F).

EJEMPLO 109. N-[2-(5-cloro-3-etoxi-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.014)

30 [0324] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(5-cloro-3-etoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (52 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (85 mg, 97%). MS (ES): M/Z [M + H] = 467. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,27 (t, 7,0 Hz, 3H), 1,71 (s, 3H), 4,52 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 4,78 (d, 1H), 4,92 (d, 1H), 7,16 (dd, 9,3, 2,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H) y 8,91 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -57,1 (s, 3F).

35 [0325] El 2-amino-3-(5-cloro-3-etoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (104 mg, 72%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-(5-cloro-3-etoxi-2H-indazol-2-il)-2-propanona (131 mg). La 1-(5-cloro-3-etoxi-2H-indazol-2-il)-2-propanona se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 105, parte a a d, excepto que se utilizó 5-cloro-2-nitrobenzaldehído (2 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (3,4 g) en la parte A y se utilizó etanol en lugar de metanol en la parte b.

EJEMPLO 110. N-[2-(5-cloro-3-etoxi-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 2.015)

45 [0326] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(5-cloro-3-etoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (52 mg, descrito en el Ejemplo 109) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (83 mg, 93%). MS (ES): M/Z [M + H] = 483. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,26 (t, 7,0 Hz, 3H), 1,71 (s, 3H), 4,52 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 4,78 (d, 1H), 4,93 (d, 1H), 7,16 (dd, 9,3, 1,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,85 - 7,89 (m, 3H), 7,96 (d, 8,8 Hz, 2H) y 8,99 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -42,0 (s, 3F).

EJEMPLO 111. N-[1-ciano-2-(3-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.016)

55 [0327] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(3-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (52 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (140 mg, 77%). MS (ES): M/Z [M + H] = 419. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,72 (s, 3H), 4,19 (s, 3H), 4,77 (d, 1H), 4,90 (d, 1H), 6,88 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,19 (d, 6,7 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H) y 8,95 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -57,1 (s, 3F).

60 [0328] El 2-amino-3-(3-metoxi-2H-il-indazol-2)-2-metilpropionitrilo (130 mg, 83%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-(3-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-propanona (138 mg). La 1-(3-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-propanona se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 105, parte a a d, excepto que partiendo de 2-nitrobenzaldehído (2,5 g) en la parte a.

EJEMPLO 112. N-{2-[6-cloro-3-(2-metoxietoxi)-2H-indazol-2-il]-1-ciano-1-metiletil}-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.017)

[0329] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-[6-cloro-3-(2-metoxietoxi)-2H-indazol-2-il]-2-metilpropionitrilo (60 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (41 mg, 43%). MS (ES): M/Z [M + H] = 497. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,70 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,61 (dd, 5,2, 3,7 Hz, 2H), 4,58 (dd, 4,9, 3,9 Hz, 2H), 4,79 (d, 1H), 4,92 (d, 1H), 6,90 (dd, 9,0, 1,8 Hz, 1 H), 7,53-7,55 (m, 3H), 7,82 (d, 9,1 Hz, 1 H), 7,98 (d, 2H) y 8,93 (s, 1 H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -57,1 (s, 3F).

[0330] El 2-amino-3-[6-cloro-3-(2-metoxietoxi)-2H-indazol-2-il]-2-metilpropionitrilo (60 mg, 61%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-[6-cloro-3-(2-metoxietoxi)-2H-indazol-2-il]-2-propanona (90 mg). La 1-[6-cloro-3-(2-metoxietoxi)-2H-indazol-2-il]-2-propanona se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 105, parte a a d, excepto que se utilizó 2-metoxietanol en lugar de metanol en la parte b.

EJEMPLO 113. N-{2-[6-cloro-3-(2-dimetilaminoetoxi)-2H-indazol-2-il]-1-ciano-1-metiletil}-4-trifluorometoxi benzamida (compuesto No. 2.018)

[0331] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-[(2-dimetilaminoetoxi)-2H-indazol-2-il]-3-6-cloro]-2-metilpropionitrilo (60 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (44 mg, 46%). MS (ES): M/Z [M + H] = 510. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,90 (s, 3H), 2,43 (s, 6H), 2,85 (dd, J = 5,8, 4,8 Hz, 1 H), 2,95 (dd, J = 6,9, 4,8 Hz, 1 H), 4,52 (d, J = 14,2 Hz, 1 H), 4,69 (ddd, 10,3, 5,7, 4,9 Hz, 1 H), 4,80 (ddd, 10,2, 6,9, 4,7 Hz, 1H), 4,90 (d, 14,2 Hz, 1H), 6,92 (dd, 9,1, 1,7 Hz, 1H), 7,32 (d, 8,0 Hz, 2H), 7,47 (dd, 1,6, 0,6 Hz, 1 H), 7,64 (dd, 9,0, 0,6 Hz, 1H) y 9,00 (s, 1 H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): -58,1 (s, 3F).

[0332] El 2-amino-3-[6-cloro-3-(2-dimetilaminoetoxi)-2H-indazol-2-il]-2-metilpropionitrilo (127 mg, 78%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-[6-cloro-3-(2-dimetilaminoetoxi)-2H-indazol-2-il]-2-propanona (150 mg). La 1-[6-cloro-3-(2-dimetilaminoetoxi)-2H-indazol-2-il]-2-propanona se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 105, parte a a d, excepto que se utilizó 2-dimetilaminoetanol en lugar de metanol en la parte b.

EJEMPLO 114. N-[1-ciano-2-(5,7-dicloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.020)

[0333] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(5,7-dicloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (196 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (147 mg, 46%). MS (ES): M/Z [M + H] = 487. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,96 (s, 3H), 4,42 (s, 3H), 4,53 (d, 14,2 Hz, 1H), 4,88 (d, 14,2 Hz, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,35 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,01 - 8,10 (m, 2H) y 9,13 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): -58,1 (s, 3F).

[0334] El 2-amino-3-(5,7-dicloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-(5,7-dicloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-propanona. Se preparó la 1-(4,6-dicloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-propanona utilizando un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 105, parte a a d, excepto que se utilizó 3,5-dicloro-2-nitrobenzaldehído (2,1 g) y decaborano (0,41 g) en la parte a para dar [2-(terc-butildimetilsilanilo)propil]-(3,5-dicloro-2-nitrobenzil)amina (1,2 g, 32%). El 3,5-dicloro-2-nitrobenzaldehído (2,2 g, 79%) se preparó por nitración de 3,5-diclorobenzaldehído (2,2 g) en una mezcla de ácido nítrico (1,5 ml) y ácido sulfúrico (8 ml) a 0°C durante 30 minutos.

EJEMPLO 115. N-[1-ciano-2-(5,7-dicloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 2.019)

[0335] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(5,7-dicloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (181 mg, descrito en el Ejemplo 114) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (161 mg, 51%). MS (ES): M/Z [M + H] = 503. 1 H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,96 (s, 3H), 4,42 (s, 3H), 4,53 (d, 14,2 Hz, 1H), 4,88 (d, 14,2 Hz, 1H), 7,35 (d, 1,7 Hz, 1H), 7,68 (d, 1,7 Hz, 1 H), 7,75 (d, 8,2 Hz, 2H), 8,02 - 8,09 (m, 2H) y 9,21 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): -42,4 (s, 3F).

EJEMPLO 116. N-[1-ciano-2-(4,6-dicloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.021)

[0336] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(4,6-dicloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (30 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (45 mg, 92%). MS (ES): M/Z [M + H] = 487. 1 H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,75 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 7,17 (d, 1,3 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,98 (d, 8,7 Hz, 2H) y 8,95 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -57,1 (s, 3F).

[0337] El 2-amino-3-(4,6-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (60 mg, 32%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-(4,6-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-propanona (170 mg). Se preparó la 1-(4,6-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-propanona utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 105, parte a a d, excepto que se utilizó 2,4-dicloro-6-nitrobenzaldehído (1 g) en la parte A para dar [2-(terc-butildimetilsilanilo)propil]-(2,4-dicloro-6-nitrobenzil)amina (0,6 g, 37%). El 2,4-dicloro-6-nitrobenzaldehído se preparó de la siguiente manera:

a. A una solución de 1,3-dicloro-5-nitrobenzeno (7,7 g) y cloroformo (4 ml) en una mezcla de THF y DMF (1:1,5, 100 ml), se añadió lentamente a -78°C una solución molar de hexametildisilazano de sodio (NaHMDS) en THF (7,7 ml). Después de agitar durante 30 minutos, la reacción se inactivó a -78°C con una solución metanólica de ácido clorhídrico y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que contenía un 70% de 1,5-dicloro-2-diclorometil-3-nitrobenzeno.

b. Se calentó a reflujo durante 14 horas una mezcla de 1,5-dicloro-2-diclorometil-3-nitrobenzeno (5,8 g, 70% de pureza) y dicloruro de cinc en ácido fórmico (85%). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar 2,4-dicloro-6-nitrobenzaldehído como un sólido (2,9 g, 87% de pureza). 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 7,76 (d, 1,9 Hz, 1H), 7,93 (d, 1,9 Hz, 1H) y 10,32 (s, 1H).

EJEMPLO 117. N-[1-ciano-2-(4,6-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 2.022)

[0338] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(4,6-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (30 mg, descrito en el Ejemplo 116) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (42 mg, 83%). MS (ES): M/Z [M + H] = 503. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*6): 1,75 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 4,94 (d, 6,5 Hz, 2H), 7,17 (d, 1,2 Hz, 1 H), 7,62 (d, 1,1 Hz, 1H), 7,86 - 7,91 (m, 2H), 7,93 - 7,99 (m, 2H) y 9,03 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-*d*6): -41,9 (s, 3F).

EJEMPLO 118. N-[2-(6-Bromo-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.023)

[0339] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(6-bromo-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (50 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (73 mg, 90%). MS (ES): M/Z [M + H] = 497. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*6): 1,71 (s, 3H), 4,19 (s, 3H), 4,76 (d, 1 H), 4,88 (d, 1 H), 6,97 (dd, 9,0, 1,4 Hz, 1 H), 7,53 (d, 8,3 Hz, 2H), 7,68 (d, 0,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H) y 8,92 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-*d*6): -57,1 (s, 3F).

[0340] El 2-amino-3-(6-bromo-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-(6-bromo-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-propanona. La 1-(6-bromo-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-propanona se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 105, parte a a d, excepto que se utilizó 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (5,1 g) y decaborano (0,81 g) en la parte A para dar [2-(terc-butildimetilsilanilo)propil]-(4-bromo-2-nitrobenzil)amina (3,4 g).

EJEMPLO 119. N-[2-(6-Bromo-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 2.024)

[0341] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(6-bromo-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (50 mg, descrito en el Ejemplo 118) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (80 mg, 96%). MS (ES): M/Z [M + H] = 513. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*6): 1,71 (s, 3H), 4,19 (s, 3H), 4,77 (d, 1H), 4,89 (d, 1 H), 6,97 (dd, 9,1, 1,5 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,86 - 7,91 (m, 2H), 7,94 - 7,99 (m, 2H) y 9,00 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-*d*6): -41,9 (s, 3F).

EJEMPLO 120. N-[1-ciano-2-(3-metoxi-6-trifluorometil-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.025)

[0342] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(3-metoxi-6-trifluorometil-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (50 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (62 mg, 77%). MS (ES): M/Z [M + H] = 487. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*6): 1,72 (s, 3H), 4,23 (s, 3H), 4,85 (d, 1 H), 4,97 (d, 1 H), 7,08 (dd, 9,0, 1,1 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,86 (s, 1 H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1 H) y 8,92 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-*d*6): -61,8 (s, 3F) y -57,1 (s, 3F).

[0343] El 2-amino-3-(3-metoxi-6-trifluorometil-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-(3-metoxi-6-trifluorometil-2*H*-indazol-2-il)-2-propanona. La 1-(3-metoxi-6-trifluorometil-2*H*-indazol-2-il)-2-propanona se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 105, parte a a d, excepto que se utilizó 2-nitro-4-(trifluorometil)

benzaldehído (1 g) en la parte A para dar [2-(terc-butildimetilsilanilo)propil]-[2-nitro-4-(trifluorometil)bencil]amina (0,6 g, 33%).

EJEMPLO 121. N N-[1-ciano-2-(3-metoxi-6-trifluorometil-2H-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltio benzamida (compuesto No. 2.026)

[0344] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(3-metoxi-6-trifluorometil-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (50 mg, descrito en el Ejemplo 120) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (66 mg, 78%). MS (ES): M/Z [M + H] = 503. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,72 (s, 3H), 4,24 (s, 3H), 4,84 (d, J = 13,8 Hz, 1 H), 4,96 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, 9,0, 1,4 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,94 - 7,99 (m, 2H), 8,09 (d, J = 9,0 Hz, 1H) y 8,99 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -42,0 (s, 3F) y -61,8 (s, 3F).

EJEMPLO 122. N-[2-(6-cloro-3-etoxi-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.027)

[0345] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(6-cloro-3-etoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (113 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (95 mg, 50%). MS (ES): M/Z [M + H] = 467. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,58 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,91 (s, 3H), 4,50 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 4,63 - 4,81 (m, 2H), 4,83 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 6,92 (dd, 9,1, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (d, 8,1 Hz, 2H), 7,46 (d, 1,1 Hz, 1H), 7,62 (d, 9,1 Hz, 1H), 7,89 - 8,02 (m, 2H) y 9,07 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): -58,1 (s, 3F).

[0346] El 2-amino-3-(6-cloro-3-etoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (221 mg, 95%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-(6-cloro-3-etoxi-2H-indazol-2-il) 2-propanona (210 mg). La 1-(6-cloro-3-etoxi-2H-indazol-2-il) 2-propanona se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 105, parte a a d, excepto que se utilizó 4-cloro-2-nitrobenzaldehído (21,7 g) y decaborano (4,2 g) en la parte a y se utilizó etanol en lugar de metanol en la parte b.

EJEMPLO 123. N-[2-(6-cloro-3-etoxi-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 2.028)

[0347] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(6-cloro-3-etoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (108 mg, descrito en el Ejemplo 122) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (96 mg, 51%). MS (ES): M/Z [M + H] = 483. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,59 (t, 7,0 Hz, 3H), 1,91 (s, 3H), 4,50 (d, 14,2 Hz, 1 H), 4,63 - 4,81 (m, 2H), 4,83 (d, 14,2 Hz, 1H), 6,92 (dd, 9,1, 1,7 Hz, 1 H), 7,47 (d, 1,2 Hz, 1H), 7,62 (d, 9,0 Hz, 1H); 7,79 (d, 8,3 Hz, 2H), 7,90 - 7,99 (m, 2H) y 9,15 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): -42,3 (s, 3F).

EJEMPLO 124. N-[2-(6-cloro-3-propoxi-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.029)

[0348] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(6-cloro-3-propoxi-indazol-2H 2-il)-2-metilpropionitrilo (103 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (104 mg, 54%). MS (ES): M/Z [M + H] = 481. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,14 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,92 - 2,03 (m, 2H), 4,51 (d, 14,1 Hz, 1H), 4,55 - 4,69 (m, 2H), 4,81 (d, J = 14,1 Hz, 1 H), 6,91 (dd, 9,1, 1,7 Hz, 1 H), 7,34 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 2H), 7,46 (dd, J = 1,7, 0,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 9,1, 0,6 Hz, 1H), 7,90 - 8,01 (m, 2H) y 9,10 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): -58,1 (s, 3F).

[0349] El 2-amino-3-(6-cloro-3-propoxi-indazol-2H 2-il)-2-metilpropionitrilo (207 mg, 92%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-(6-cloro-3-propoxi-indazol-2H-2-il)-2-propanona (205 mg). Se preparó la 1-(6-cloro-3-propoxi-2H-indazol-2-il)-2-propanona utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 105, parte a a d, excepto que se utilizó 4-cloro-2-nitrobenzaldehído (21,7 g) y decaborano (4,2 g) en la parte a y se utilizó n-propanol en lugar de metanol en la parte b.

EJEMPLO 125. N-[2-(6-cloro-3-propoxi-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 2.030)

[0350] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(6-cloro-3-propoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (104 mg, descrito en el Ejemplo 124) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (88 mg, 46%). MS (ES): M/Z [M + H] = 497. 1 H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,14 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,92 - 2,04 (m, 2H), 4,51 (d, J = 14,2 Hz, 1 H), 4,56 - 4,70 (m, 2H), 4,82 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 6,92 (dd, 9,1, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (d, 1,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, 9,1, 0,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, 8,3 Hz, 2H), 7,91 - 7,99 (m, 2H) y 9,17 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): -42,3 (s, 3F).

EJEMPLO 126. N-[2-(6-cloro-3-butoxi-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.031)

[0351] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(6-cloro-3-butoxi-indazol-2H-2-il)-2-metilpropionitrilo (88 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (60 mg, 43%). MS (ES): M/Z [M + H] = 495. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,04 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,51 - 1,65 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,89 - 1,98 (m, 2H), 4,51 (d, 14,2 Hz, 1H), 4,57 - 4,73 (m, 2H), 4,81 (d, 14,2 Hz, 1 H), 6,91 (dd, 9,1, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (d, 8,0 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 1,1 Hz, 1 H), 7,62 (dd, 9,1, 0,5 Hz, 1H), 7,91 - 8,00 (m, 2H) y 9,09 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): -58,1 (s, 3F).

[0352] El 2-amino-3-(6-cloro-3-butoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (88 mg) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-(6-cloro-3-butoxi-2H-indazol-2-il)-2-propanona (79 mg). Se preparó 1-(6-cloro-3-butoxi-2H-indazol-2-il)-2-propanona utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 105, parte a a d, excepto que se utilizó 4-cloro-2-nitrobenzaldehído (21,7 g) y decaborano (4,2 g) en la parte a y se utilizó n-butanol en lugar de metanol en la parte b.

EJEMPLO 127. 2-[2-ciano-2-metil-2-(4-trifluorometoxibenzoilamino)etil]-3-metoxi-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (compuesto No. 2.032)

[0353] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-(2-amino-2-ciano-2-metiletil)-3-metoxi-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (88 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (126 mg, 86%). MS (ES): M/Z [M + H] = 477. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,72 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,21 (s, 3H), 4,83 (d, 1H), 4,97 (d, 1H), 7,37 (d, 8,9 Hz, 1H), 7,53 (d, 8,3 Hz, 2H), 7,93 - 8,03 (m, 3H), 8,07 (s, 1 H) y 8,92 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -57,1 (s, 3F).

[0354] El 2-(2-amino-2-ciano-2-metiletil)-3-metoxi-2H-indazol-6-carboxilato de metilo se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 3-metoxi-2-(2-oxo-propil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo. El 1-metil-3-metoxi-2-(2-oxo-propil)-2H-indazol-6-carboxilato de metilo se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 105, parte a a d, excepto que se utilizó 4-formil-3-nitrobenzoato de metilo (2 g) en la parte a para producir 4-[[2-(terc-butildimetilsilaniloxi)propilamino]metil]-3-nitrobenzoato de metilo (2,83 g, 77%). En la etapa de ciclación básica en la parte B, se aisló el 2-[2-(terc-butildimetilsilaniloxi)propil]-3-metoxi-2H-indazol-6-carboxilato de metilo deseado (230 mg) junto con ácido 2-[2-(terc-butildimetilsilaniloxi)propil]-3-hidroxi-2H-indazol-6-carboxílico (781 mg).

EJEMPLO 128. N-[1-ciano-2-(3-metoxi-6-nitro-2H-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.033)

[0355] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(3-metoxi-6-nitro-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (63 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (84 mg, 79%). MS (ES): M/Z [M + H] = 464. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,73 (s, 3H), 4,25 (s, 3H), 4,88 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 7,53 (d, 8,3 Hz, 2H), 7,61 (dd, 9,3, 1,9 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,12 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 8,42 (d, J = 1,6 Hz, 1 H) y 8,93 (s, 1 H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -57,1 (s, 3F).

[0356] El 2-amino-3-(3-metoxi-6-nitro-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-(3-metoxi-6-nitro-2H-indazol-2-il)-2-propanona. Se preparó la 1-(3-metoxi-6-nitro-2H-indazol-2-il)-2-propanona utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 105, parte a a d, excepto que se utilizó 2,4-dinitrobenzaldehído (2 g) en la parte a para dar [2-(terc-butildimetilsilaniloxi)propil]-(2,4-dinitrobenzil)amina (2,6 g, 64%).

EJEMPLO 129. N-[2-(6-Amino-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.034)

[0357] Se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante 2,5 horas una mezcla de N-[1-ciano-2-(3-metoxi-6-nitro-2H-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (30 mg) descrito en el Ejemplo 128 y paladio sobre carbón vegetal en metanol (2 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite® y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (18 mg, 64%). MS (ES): M/Z [M + H] = 434 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,88 (s, 3H), 4,38 (s, 3H), 4,41 (d, 1 H), 4,72 (d, J = 14,2 Hz, 1 H), 6,48 (dd, 9,0, 1,8 Hz, 1 H), 6,53 (d, 1,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,55 (d, 9,0 Hz, 1H), 7,98 (d, 8,8 Hz, 2H) y 9,43 (s, 1H) 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): -58,0 (s, 3F).

EJEMPLO 130. N-[2-(6-acetilamino-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.035)

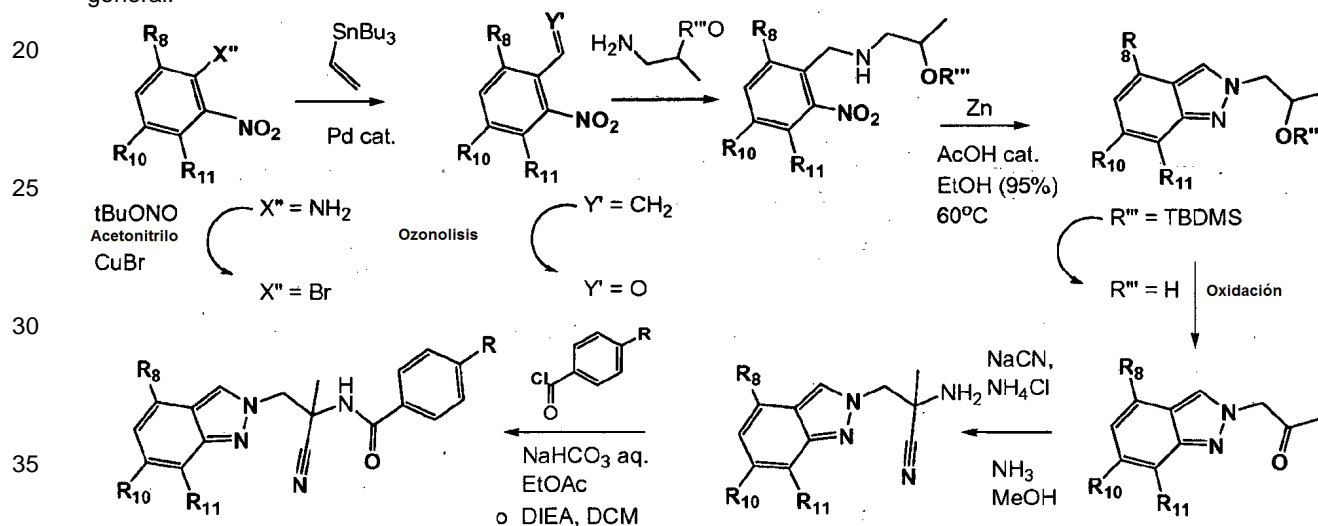
[0358] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó N-[2-(6-amino-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (23 mg, descrito en el Ejemplo 129) y cloruro de

acetilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (8 mg, 32%). MS (ES): M/Z [M + H] = 476. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,71 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 4,16 (s, 3H), 4,71 (d, 1H), 4,82 (d, 1H), 6,88 (dd, 9,2, 1,6 Hz, 1H), 7,52 (d, 8,0 Hz, 2H), 7,74 (d, 9,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,99 (d, 8,8 Hz, 2H), 8,95 (s, 1H) y 9,89 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

5 **EJEMPLO 131. 2-[2-ciano-2-metil-2-(4-trifluorometoxibenzoilamino)etil]-3-metoxi-2H-indazol-6-carboxamida de metilo (compuesto No. 2.036)**

10 **[0359]** Se agitó una solución de 2-[2-ciano-2-metil-2-(4-trifluorometoxibenzoilamino) etil]-3-metoxi-2H-indazol-6-carboxilato de metilo (50 mg, descrito en el Ejemplo 127) en metanol (3 ml) con hidróxido de amonio (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 8 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (3 mg). MS (ES): M/Z [M + H] = 462. 1H RMN: (400 MHz, METANOL-*d*₄): 1,81 (s, 3H), 4,32 (s, 3H), 4,82 (d, 1H), 5,08 (d, 14,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, 9,0, 1,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 8,9 Hz, 2H) y 7,99 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, METANOL-*d*₄): -59,8 (s, 3F).

15 **[0360]** Los compuestos de los Ejemplos 132 a 137 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema de reacción general:



40 Producto final

V = C-R₈; W = C-H; X = C-R₁₀; Y = C-R₁₁;
Q = C-H; P = N;
R₃ = R₄ = H; a = 1; R₅ = CH₃; R₆ = H;
Z = C(O); R₇ = p-fenil-R

45 **EJEMPLO 132. N-[2-(6-cloro-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.037)**

50 **[0361]** Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(6-cloro-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (20 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (34 mg, 93%). MS (ES): M/Z [M + H] = 423. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,95 (s, 3H), 4,81 (d, 1H), 4,89 (d, 1H), 7,11 (dd, 8,9, 1,7 Hz, 1H), 7,33 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,65 (d, 8,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,90 (d, 8,7 Hz, 2H), 8,17 (s, 1 H) y 8,49 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): - 58,1 (s, 3F).

55 **[0362]** El 2-amino-3-(6-cloro-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (54 mg, 79%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-(6-cloro-2H-indazol-2-il)-2-propanona (68 mg). La 1-(6-cloro-2H-indazol-2-il)-2-propanona se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 105, parte c y d, excepto que partiendo de 2-[2-(terc-butildimetilsilanilo)propil]-6-cloro-2H-indazol que se preparó de la siguiente manera:

60 a. Se calentó a 60°C durante 24 horas una mezcla de [2-(terc-butildimetilsilanilo)propil]-[4-cloro-2-nitrobenzil)amina (4,6 g, descrita en el Ejemplo 105 parte a), y cinc (2 g) en etanol (95%, 20 ml) y una gota de ácido acético. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite® y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para proporcionar 2-[2-(terc-butildimetilsilanilo)propil]-6-cloro-2H-indazol en forma de un sólido blanco (0,9 g, 22%), junto con material de partida recuperado (2,2 g, 48%).

65 **EJEMPLO 133. N-[2-(6-cloro-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 2.038)**

[0363] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(6-cloro-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (20 mg, descrito en el Ejemplo 132) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzóilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (37 mg, 98%). MS (ES): M/Z [M + H] = 439. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,95 (s, 3H), 4,81 (d, 1H), 4,89 (d, 1H), 7,12 (dd, 9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, 9,0, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,78 (d, 8,3 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H) y 8,58 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -42,2 (s, 3F).

EJEMPLO 134. N-[1-ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.040)

[0364] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (20 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (31 mg, 91%). MS (ES): M/Z [M + H] = 457. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,96 (s, 3H), 4,82 (d, 1H), 4,92 (d, 1H), 7,15 (d, 1,3 Hz, 1H), 7,34 (d, 8,2 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H) y 8,22 (s, 2H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -58,1 (s, 3F).

[0365] El 2-amino-3-(4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (88 mg, 54%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-(4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-2-propanona (146 mg). La 1-(4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-2-propanona se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 105, parte c y d, excepto que partiendo de 2-[2-(terc-butildimetilsilanilo)propil]-4,6-dicloro-2*H*-indazol que se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 132 parte a, excepto que partiendo de [2-(terc-butildimetilsilanilo)propil]-(2,4-dicloro-6 nitrobenzilo)amina descrita en el Ejemplo 116.

EJEMPLO 135. N-[1-ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 2.041)

[0366] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (20 mg, descrito en el Ejemplo 134) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzóilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (34 mg, 97%). MS (ES): M/Z [M + H] = 473. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,96 (s, 3H), 4,82 (d, 1H), 4,93 (d, 1H), 7,15 (d, 0,9 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,22 (s, 1H) y 8,32 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -42,2 (s, 3F).

EJEMPLO 136. N-[1-ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.048)

[0367] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-2-metil-3-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)propionitrilo (60 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (34 mg, 35%). R_f = 0,65 (1:1 EA/heptano). 1H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*6): 1,70 (s, 3H), 5,12 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,52 (d, 8,1 Hz, 2H), 7,97 (d, 8,8 Hz, 2H), 8,72 (s, 1H) y 8,92 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-*d*6): -57,1 (s, 3F).

[0368] El 2-amino-2-metil-3-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)propionitrilo (0,16 g, 60%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)-2-propanona (0,25 g). La 1-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)-2-propanona se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 105, parte c y d, excepto que partiendo de 2-[2-(terc-butildimetilsilanilo)propil]-4,6,7-tricloro-2*H*-indazol (1,4 g, 69%) que se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 132 parte a, excepto que partiendo de [2-(terc-butildimetilsilanilo)propil]-(2-nitro-3,4,6-triclorobencilo)amina (2,2 g). La [2-(terc-butildimetilsilanilo)propil]-(2-nitro-3,4,6-triclorobencilo)amina (2,2 g, 44%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 105 parte A, excepto que partiendo de 2-nitro-3,4,6-triclorobenzaldehído (3 g) que se preparó de la siguiente manera:

a. A una mezcla de 2-nitro-3,4,6-tricloroanilina (57 g), descrita en el Ejemplo 39 parte a a c, y bromuro de cobre (II) (105 g) en acetonitrilo (1 l), se añadió nitrito de terc-butilo (90%, 37 ml) y la mezcla se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró en un tapón de Celite®, se enjuagó con acetato de etilo y los filtrados se concentraron a presión reducida para producir un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar 2-bromo-3-nitro-1,4,5-triclorobenceno (53 g, 74%) R_f = 0,8 (1:4 EA/heptano).

b. Se calentaron 2-bromo-3-nitro-1,4,5-triclorobenceno (53 g), tributilvinilestano (58 ml, 62 g) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), complejo con diclorometano (1:1) (14 g), en tolueno (400 ml) a 100°C durante 24 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, se recogió en acetato de etilo (1 L) y se trató con una solución saturada de fluoruro de potasio (300 ml) durante la noche. La mezcla se filtró a través de un tapón de Celite®, la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para proporcionar 3-nitro-1,2,5-tricloro-4-vinilbenceno como un sólido blanco (34 g, 78%). R_f = 0,75. (1:4 EA/heptano).

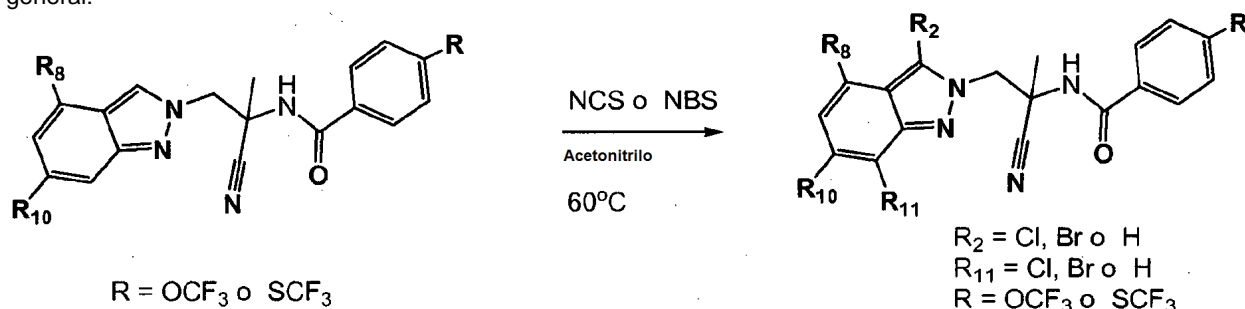
c. Se trató una solución de 3-nitro-1,4,5-tricloro-2-vinilbenceno (27 g) en una mezcla de DCM y metanol (3:1, 300 ml) con gas ozono durante 2 horas a -78°C. La mezcla se purgó 10 minutos con oxígeno y después se inactivó con sulfuro de dimetilo (2 ml) a -78°C. La mezcla se dejó calentar a 0°C, se trató con una solución al 10% de tiosulfato de

sodio (200 ml), después se diluyó con más DCM. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar 2-nitro-3,4,6-triclorobenzaldehído como un sólido blanco (20 g, 74%). R_f = 0,5 (3:8 EA/heptano). 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 8,44 (s, 1 H) y 10,17 (s, 1H).

EJEMPLO 137. *N*-[1-ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 2.049)

[0369] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-2-metil-3-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)propionitrilo (60 mg, descrito en el Ejemplo 136) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (40 mg, 40%). R_f = 0,65 (1:1 EA/heptano). 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,70 (s, 3 H), 5,11 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 7,47 (s, 1 H), 7,79 - 7,80 (m, 4H), 8,73 (s, 1H) y 9,00 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d₆): - 42,0 (s, 3F).

[0370] Los compuestos de los Ejemplos 138 a 144 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema de reacción general:



Producto final

V = C-R₈; W = C-H; X = C-R₁₀; Y = C-R₁₁;
Q = C-R₂; P = N;
R₃ = R₄ = H; a = 1; R₅ = CH₃; R₆ = H;
Z = C(O); R₇ = p-fenil-R

EJEMPLO 138. *N*-[1-ciano-1-metil-2-(3,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.039)

[0371] Se calentó a 60°C durante la noche una mezcla de *N*-[2-(6-cloro-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (25 mg, descrito en el Ejemplo 132), y *N*-clorosuccinimida (50 mg) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar el compuesto del título (22 mg, 75%) con 70% de pureza junto con 30% de otro isómero. MS (ES): M/Z [M + H] = 491. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,96 (s, 3 H), 4,81 (d, 14,3 Hz, 1H), 5,06 (d, 14,3 Hz, 1H), 7,25 (d, 8,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, 8,1, 0,9 Hz, 2H), 7,51 (d, 8,9 Hz, 1H), 8,05 (d, 8,9 Hz, 2H) y 8,92 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): -58,1 (s, 3F).

EJEMPLO 139. *N*-[2-(3-Bromo-6-cloro-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.042)

[0372] Se calentó a 60°C durante 3,5 horas una mezcla de *N*-[2-(6-cloro-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (25 mg, descrito en el Ejemplo 132), y *N*-bromosuccinimida (10 mg) en acetonitrilo (1 ml). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar el compuesto del título (12,5 mg, 42%). MS (ES): M/Z [M + H] = 501. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,90 (s, 3 H), 4,82 (d, 14,3 Hz, 1H), 5,05 (d, 14,3 Hz, 1H), 7,14 (dd, 9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,34 (d, 8,2 Hz, 2H), 7,50 (d, 8,9 Hz, 1H), 7,63 (d, 0,9 Hz, 1H), 7,93 (d, 8,8 Hz, 2H) y 8,71 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): - 58,1 (s, 3F).

EJEMPLO 140. *N*-[2-(7-Bromo-6-cloro-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.043)

[0373] A partir de la misma mezcla de reacción descrita en el Ejemplo 139 se aisló también el compuesto del título (5 mg, 17%). MS (ES): M/Z [M + H] = 501. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,99 (s, 3 H), 4,87 (s, 2H), 7,22 (d, 8,8 Hz, 1H), 7,31 (d, 8,5 Hz, 2H), 7,63 (d, 8,9 Hz, 1H), 8,04 (d, 8,8 Hz, 2H), 8,31 (s, 1 H) y 8,75 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): -58,1 (s, 3F).

EJEMPLO 141. N-[1-ciano-2-(3,6-dicloro-2H-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.044)

[0374] Se calentó a 60°C durante 3,5 horas una mezcla de N-[2-(6-cloro-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (50 mg, descrita en el Ejemplo 132), y N-clorosuccinimida (16 mg) en acetonitrilo (1 ml). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar el compuesto del título (46 mg, 85%). MS (ES): M/Z [M + H] = 457. 1 H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,92 (s, 3 H), 4,80 (d, 14,3 Hz, 1 H), 5,03 (d, 14,3 Hz, 1H), 7,15 (dd, 9,0, 1,4 Hz, 1H), 7,35 (d, 8,5 Hz, 2H), 7,57 (d, 9,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,93 (d, 8,7 Hz, 2H) y 8,65 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): -58,1 (s, 3F).

EJEMPLO 142. N-[1-ciano-2-(6,7-dicloro-2H-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.045)

[0375] A partir de la misma mezcla de reacción descrita en el Ejemplo 141 se aisló también el compuesto del título (6 mg, 11%). MS (ES): M/Z [M + H] = 457. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,99 (s, 3 H), 4,87 (s, 2H), 7,22 (d, 8,8 Hz, 1H), 7,31 (d, 8,2 Hz, 2H), 7,59 (d, 8,9 Hz, 1H), 8,02 (d, 8,8 Hz, 2H), 8,26 (s, 1H) y 8,81 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): -58,1 (s, 3F).

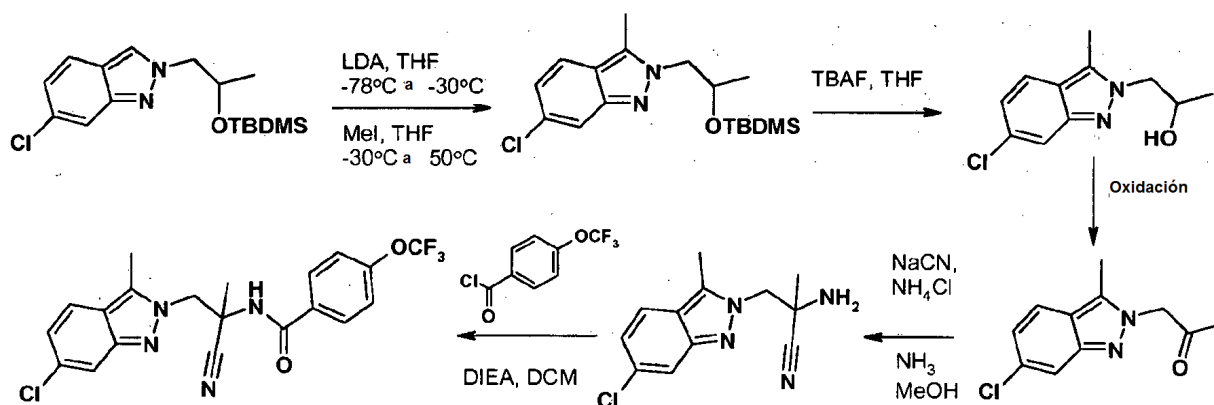
EJEMPLO 143. N-[1-ciano-2-(3,7-dibromo-4,6-dicloro-2H-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.046)

[0376] Se calentó a 60°C durante la noche una mezcla de N-[2-(4,6-dicloro-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida, descrita en el Ejemplo 134, y el exceso de N-bromosuccinimida en acetonitrilo. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para proporcionar el compuesto del título (13 mg). MS (ES): M/Z [M + H] = 613. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,97 (s, 3 H), 4,75 (br s, 1 H.), 4,88 (d, 14,3 Hz, 1H), 5,14 (d, 14,3 Hz, 1H), 7,31 (d, 8,3 Hz, 2H), 8,05 (d, 8,8 Hz, 2H) y 8,65 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): -58,1 (s, 3F).

EJEMPLO 144. N-[2-(7-Bromo-6,7-dicloro-2H-indazol-2-il)-1-cyano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.047)

[0377] A partir de la misma mezcla de reacción descrita en el Ejemplo 143 se aisló también el compuesto del título (18 mg). MS (ES): M/Z [M + Na] = 557. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 2,00 (s, 3 H), 4,84 - 4,93 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,31 (d, 8,4 Hz, 2H), 8,02 (d, 8,8 Hz, 2H), 8,35 (s, 1 H) y 8,57 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): -58,1 (s, 3F).

[0378] El compuesto del Ejemplo 145 se preparó de acuerdo con el siguiente esquema de reacción general:

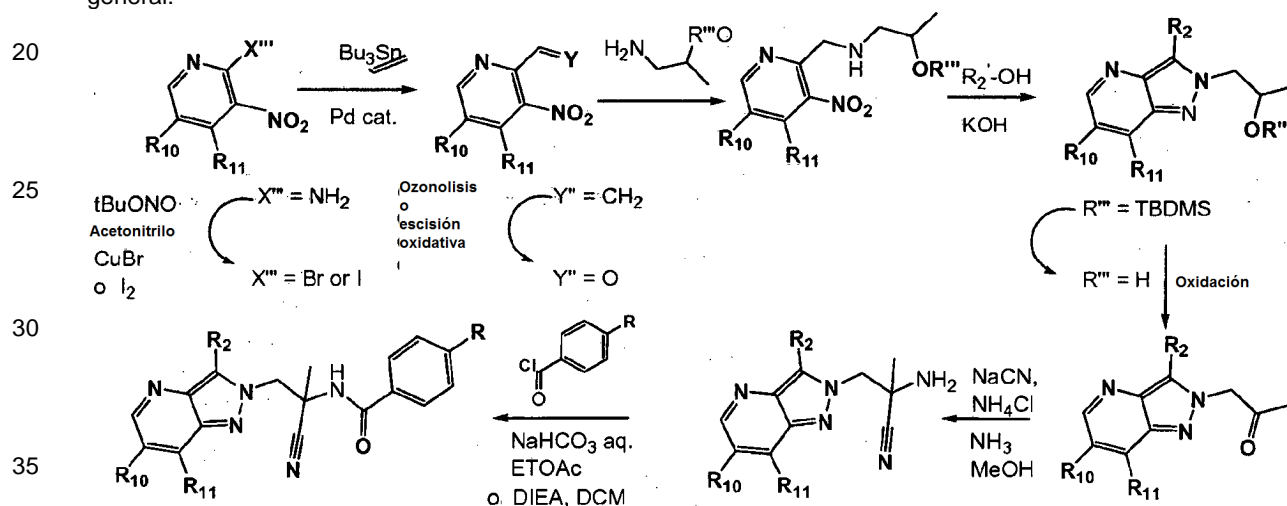
**EJEMPLO 145. N-[2-(6-cloro-3-metil-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.050)**

[0379] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(6-cloro-3-metil-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (33 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (31 mg, 52%). 1 H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,98 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 4,69 (d, 1 H), 4,83 (d, 1H), 7,05 (dd, 8,9, 1,6 Hz, 1H), 7,34 (d, 8,2 Hz, 2H), 7,55 (d, 9,0 Hz, 1H), 7,60 (d, 0,9 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H) y 9,19 (s, 1 H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): -58,1 (s, 3F).

[0380] El 2-amino-3-(6-cloro-3-metil-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-(6-cloro-3-metil-2*H*-indazol-2-il)-2-propanona. Se preparó la 1-(6-cloro-3-metil-2*H*-indazol-2-il)-2-propanona utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 105, parte c y d, excepto que partiendo de 2-[2-(terc-butildimetilsilanilo)propil]-6-cloro-3-metil-2*H*-indazol que se preparó de la siguiente manera:

a. A una solución de diisopropilamina (0,31 ml) en THF (3 ml) se añadió una solución de *n*-butil litio (1,6 molar en hexanos, 1,26 ml) a -78°C. Después de agitar 30 minutos a -78°C, se añadió una solución de 2-[2-(terc-butildimetilsilanilo)propil]-6-cloro-2*H*-indazol (469 g), descrito en el Ejemplo 132 parte A, en THF (3 ml) y la mezcla se dejó calentar a -30°C durante una hora. Se añadió yoduro de metilo (0,126 ml) a -30°C y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y después se calentó a 50°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar una mezcla (1,3:1, 408 mg) del 2-[2-(terc-butildimetilsilanilo)propil]-6-cloro-3-metil-2*H*-indazol deseado y material de partida 2-[2-(terc-butildimetilsilanilo)propil]-6-cloro-2*H*-indazol.

[0381] Los compuestos de los Ejemplos 146 a 149 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema de reacción general:



Producto final

V = N; W = C-H; X = C-R₁₀; Y = C-R₁₁;
 Q = C-R₂; P = N;
 R₃ = R₄ = H; a = 1; R₅ = CH₃; R₆ = H;
 Z = C(O); R₇ = *p*-fenil-R

EJEMPLO 146. N-[2-(6-cloro-3-metoxi-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxi benzamida (compuesto No. 3.001)

[0382] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(6-cloro-3-metoxi-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (15 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (24 mg, 82%). MS (ES): M/Z [M + H] = 454. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,91 (s, 3H), 4,52 (d, 14,2 Hz, 1H), 4,66 (s, 3H), 4,85 (d, 14,2 Hz, 1H), 7,33 (d, 8,2 Hz, 2H), 7,77 (d, 2,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,31 (d, 2,0 Hz, 1H) y 8,74 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -58,1 (s, 3F).

[0383] El 2-amino-3-(6-cloro-3-metoxi-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (39 mg) se preparó cuantitativamente utilizando un procedimiento similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-(6-cloro-3-metoxi-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanona (32 mg). La 1-(6-cloro-3-metoxi-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanona se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 105, parte a a d, excepto que se utilizó 5-cloro-3-nitropiridina-2-carboxaldehído (1,2 g) y decaborano en la parte a para dar [2-(terc-butildimetilsilanilo)propil]-(5-cloro-3-nitropiridin-2-il-metil)amina (0,4 g, 17%). El 5-cloro-3-nitropiridina-2-carboxaldehído se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 136, parte a a c, excepto que partiendo de 2-amino-5-cloro-3-nitropiridina en la parte a o utilizando la 2-bromo-5-cloro-3-nitropiridina comercialmente disponible en la parte b. Alternativamente, se llevó a cabo una escisión oxidativa utilizando una solución al 4% de tetróxido de osmio en agua (2 ml) y peryodato de sodio (1,2 g) en una mezcla de THF y agua (10:1, 20 ml) en la parte c en lugar de ozonólisis siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 61 para dar 5-cloro-3-nitropiridina-2-carboxaldehído (0,72 g, 72%) a partir de 5-cloro-3-nitro-2-vinilpiridina (1 g).

EJEMPLO 147. N-[2-(6-cloro-3-metoxi-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilto benzamida (compuesto No. 3.002)

[0384] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, 2-amino-3-(6-cloro-3-metoxi-2H-pirazolo [4,3-b]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (15 mg, descrito en el Ejemplo 146) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg, 67%). MS (ES): M/Z [M + H] = 470. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,92 (s, 3H), 4,53 (d, 14,2 Hz, 1H), 4,67 (s, 3H), 4,86 (d, 14,2 Hz, 1H), 7,77 - 7,82 (m, 3H), 7,93 (d, 8,2 Hz, 2H), 8,31 (d, J = 1,9 Hz, 1H) y 8,82 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): -42,3 (s, 3F).

EJEMPLO 148. N-[2-(6-bromo-3-metoxi-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 3.007)

[0385] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(6-bromo-3-metoxi-7-metil-2H-pirazolo [4,3-b]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (20 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (21 mg, 66%). 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,93 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,51 (d, 14,2 Hz, 1H), 4,66 (s, 3H), 4,85 (d, 14,2 Hz, 1H), 7,31 (d, 8,3 Hz, 2H), 7,97 (d, 8,7 Hz, 2H), 8,39 (s, 1H) y 9,03 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): -58,1 (s, 3F).

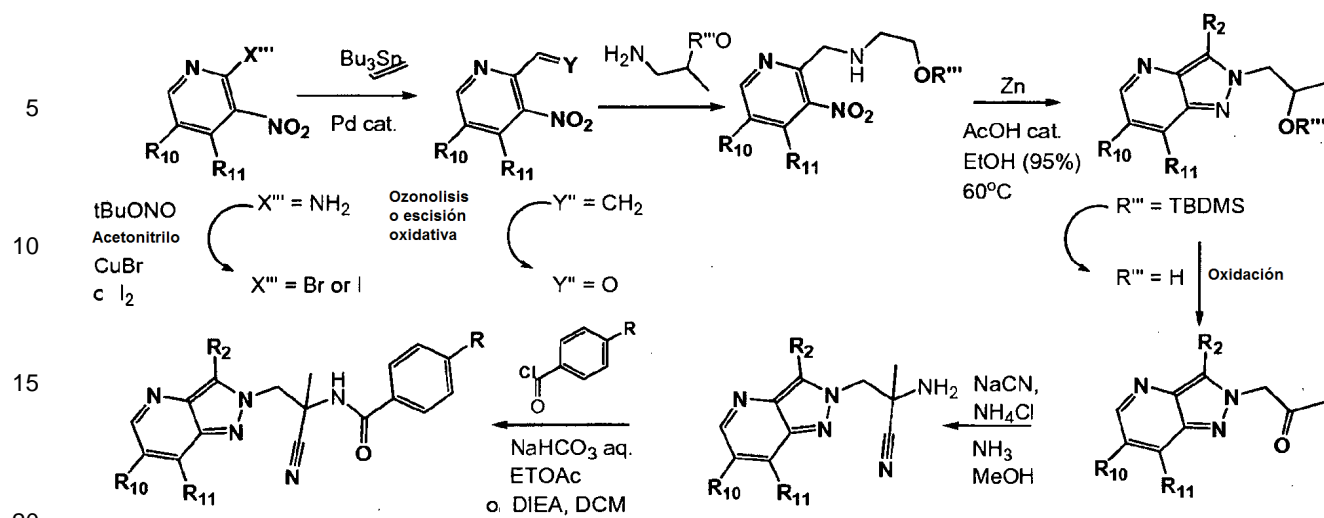
[0386] El 2-amino-3-(6-bromo-3-metoxi-7-metil-2H-pirazolo [4,3-b]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (20 mg) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-(6-bromo-3-metoxi-7-metil-2H-pirazolo [4,3-b]piridin-2-il)-2-propanona (117 mg). La 1-(6-bromo-3-metoxi-7-metil-2H-pirazolo [4,3-b]piridin-2-il)-2-propanona se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 105, parte a a d, excepto que se utilizó 5-bromo-4-metil-3-nitropiridina-2-carboxaldehído (5,5 g) en la parte a para dar [2-(terc-butildimetilsilanilo)propil]-(5-bromo-4-metil-3-nitropiridin-2-il-metil)amina (6 g, 67%). Se preparó el 5-bromo-4-metil-3-nitro-piridina-2-carboxaldehído utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 136 parte a a c excepto que partiendo de 2-amino-5-bromo-4-metil-3-nitropiridina (58,6 g) y utilizando yodo (64 g) en la parte A en lugar de bromuro de cobre para generar 5-bromo-2-yodo-4-metil-3-nitropiridina (28,7 g, 33%). Se llevó a cabo escisión oxidativa utilizando una solución al 4% de tetróxido de osmio en agua (3 ml) y peryodato de sodio (23,1 g) en una mezcla de THF y agua (10:1, 330 ml) en la parte c en lugar de ozonólisis siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 61 para dar 5-bromo-4-metil-3-nitropiridina-2-carboxaldehído (11,7 g, 59%) a partir de 5-bromo-4-metil-3-nitro-2-vinilpiridina (18,8 g). Se preparó la 2-amino-5-bromo-4-metil-3-nitropiridina (120,2 g, 85%) utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 38 parte A, excepto que partiendo de 2-amino-4-metil-3-nitropiridina (101,5 g).

EJEMPLO 149. N-[2-(6-cloro-3-metoxi-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 3.008)

[0387] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(6-cloro-3-metoxi-7-metil-2H-pirazolo [4,3-b]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (26 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (17 mg, 38%). 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,93 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,51 (d, 14,2 Hz, 1H), 4,66 (s, 3H), 4,86 (d, 14,2 Hz, 1H), 7,31 (d, 8,4 Hz, 2H), 7,98 (d, 8,7 Hz, 2H), 8,28 (s, 1H) y 9,05 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): -58,1 (s, 3F).

[0388] El 2-amino-3-(6-cloro-3-metoxi-7-metil-2H-pirazolo [4,3-b]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (26 mg) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-(6-cloro-3-metoxi-7-metil-2H-pirazolo [4,3-b]piridin-2-il)-2-propanona (78 mg). La 1-(6-cloro-3-metoxi-7-metil-2H-pirazolo [4,3-b]piridin-2-il)-2-propanona se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 105 parte a a d, excepto que se utilizó 5-cloro-4-metil-3-nitropiridina-2-carboxaldehído (1,3 g) en la parte a para dar [2-(terc-butildimetilsilanilo)propil]-(5-cloro-4-metil-3-nitropiridin-2-il-metil)amina (1,4 g, 57%). Se preparó el 5-cloro-4-metil-3-nitro-piridina-2-carboxaldehído utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 136 parte a a c, excepto que partiendo de 2-amino-5-cloro-4-metil-3-nitropiridina (32 g) en la parte A para generar 2-bromo-5-cloro-4-metil-3-nitropiridina (25,2 g, 59%). Se llevó a cabo una escisión oxidativa utilizando una solución al 4% de tetróxido de osmio en agua (1,5 ml) y peryodato de sodio (2,5 g) en una mezcla de THF y agua (10:1, 60 ml) en la parte c en lugar de ozonólisis siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 61 para dar 5-cloro-4-metil-3-nitropiridina-2-carboxaldehído (1,3 g, 56%) a partir de 5-cloro-4-metil-3-nitro-2-vinilpiridina (2,3 g). Se preparó la 2-amino-5-cloro-4-metil-3-nitropiridina (4,6 g, 75%) utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 38 parte a, excepto que partiendo de 2-amino-4-metil-3-nitropiridina (5 g) y utilizando N-clorosuccinimida (5,8 g) en lugar de N-bromosuccinimida.

[0389] Los compuestos de los Ejemplos 150 a 152 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema de reacción general:



Producto final

V = N; W = C-H; X = C-R₁₀; Y = C-R₁₁;

Q = C-R₂; P = N;

R₃ = R₄ = H; a = 1; R₅ = CH₃; R₆ = H;

Z = C(O); R₇ = p-fenil-R

EJEMPLO 150. *N*-[2-(6-bromo-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxi benzamida (compuesto No. 3.009)

[0390] Utilizando un procedimiento adaptado a partir del descrito en el Ejemplo 1, utilizando 2-amino-3-(6-bromo-7-metil-2*H*-pirazolo [4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (27 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (5 mg, 11%). MS (ES): M/Z [M + H] = 482. 1 H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,97 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 4,82 (d, 1H), 4,98 (d, 1H), 7,32 (d, 8,3 Hz, 2H) , 7,93 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,41 (s, 1H) y 8,61 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -58,1 (s, 3F).

[0391] El 2-amino-3-(6-bromo-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (33 mg) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-(6-bromo-7-metil-2*H*-pirazolo [4,3-*b*] piridin-2-il)-2-propanona (27 mg). La 1-(6-bromo-7-metil-2*H*-pirazolo [4,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanona se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 105, parte c y d, excepto que partiendo de 2-[2-(terc-butildimetilsilaniloxi)propil]-6-bromo-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina. La 2-[2-(terc-butildimetilsilaniloxi)propil]-6-bromo-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina se aisló (0,15 g, 9%), junto con 1-(6-bromo-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanol (0,14 g, 12%) utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 132 parte a, excepto que se utilizó [2-(terc-butildimetilsilaniloxi)propil]-(5-bromo-4-metil-3-nitropiridin-2-il-metil)amina (1,9 g) descrita en el Ejemplo 148.

EJEMPLO 151. *N*-[2-(6-bromo-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilto benzamida (compuesto No. 3.023)

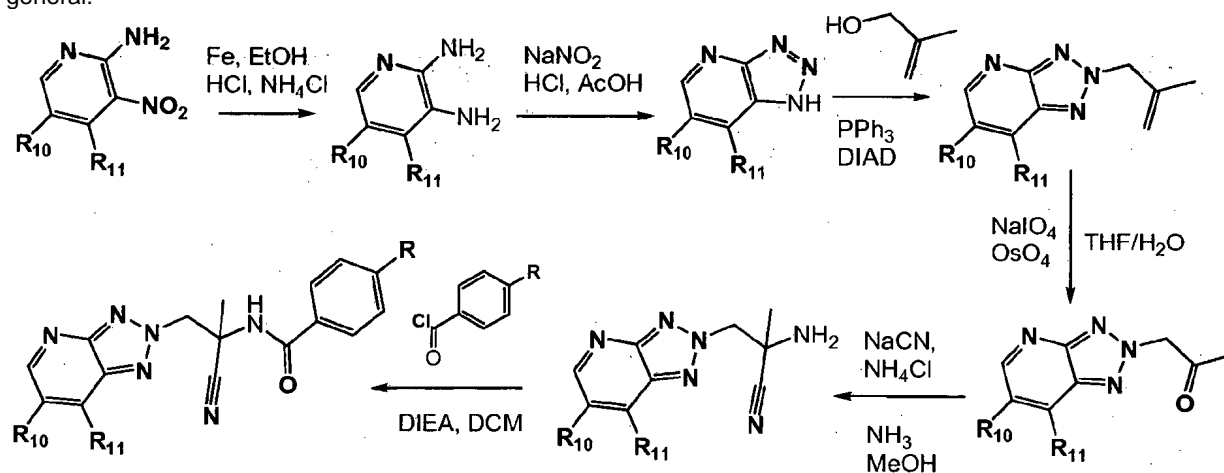
[0392] Utilizando un procedimiento adaptado a partir del descrito en el Ejemplo 1, utilizando 2-amino-3-(6-bromo-7-metil-2*H*-pirazolo [4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (56,7 mg, descrito en el Ejemplo 150) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (26 mg, 27%). MS (ES): M/Z [M + H] = 498. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,97 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 4,82 (d, 1H), 4,97 (d, 1H), 7,77 (d, 8,2 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,54 (s, 1H) y 8,61 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -42,3 (s, 3F).

EJEMPLO 152. *N*-[2-(6-cloro-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxi benzamida (compuesto No. 3.010)

[0393] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(6-cloro-7-metil-2*H*-pirazolo [4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (32 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (4 mg, 9%). 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,97 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 4,83 (d, 1H), 4,97 (d, 1H), 7,32 (d, 8,2 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,39 (s, 1 H), 8,44 (s, 1H) y 8,51 (s, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -58,1 (s, 3F).

[0394] El 2-amino-3-(6-cloro-7-metil-2*H*-pirazolo [4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (33 mg) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-(6-cloro-7-metil-2*H*-pirazolo [4,3-*b*] piridin-2-il)-2-propanona (35 mg). La 1-(6-cloro-7-metil-2*H*-pirazolo [4,3-*b*]piridin-2-il)-2-propanona se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 105, parte c y d, excepto que partiendo de 2-[2-(terc-butildimetilsilanilo)propil]-6-cloro-7-metil-2*H*-pirazolo [4,3-*b*]piridina. La 2-[2-(terc-butildimetilsilanilo)propil]-6-cloro-7-metil-2*H*-pirazolo [4,3-*b*]piridina se aisló (0,13 g, 13%) junto con 1-(6-cloro-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il) -2-propanol (0,13 mg, 21%) utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 132 parte a, excepto que se utilizó [2-(terc-butildimetilsilanilo)propil]-(5-cloro-4-metil-3-nitropiridin-2-il-metil)amina (1,1 g) descrita en el Ejemplo 149.

[0395] Los compuestos de los Ejemplos 153 a 154 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema de reacción general:



Producto final

V = N; W = C-H; X = C-R₁₀; Y = C-R₁₁;

Q = P = N;

R₃ = R₄ = H; a = 1; R₅ = CH₃; R₆ = H;

Z = C(O); R₇ = p-fenil-R

EJEMPLO 153. N-[2-(6-bromo-7-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxi benzamida (compuesto No. 3.003)

[0396] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(6-bromo-7-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (60 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (60 mg, 61%). R_f = 0,4 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [MH] = 481. ¹H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,76 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 5,41 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 7,52 (d, 8,2 Hz, 2H), 7,92 (d, 8,6 Hz, 2H) y 8,85 (s, 2H). ¹⁹F RMN (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

[0397] El 2-amino-3-(6-bromo-7-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (0,15 g, 55 %) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-(6-bromo-7-metil-2*H*-[1,2,3] triazolo [4,5-*b*]piridin-2-il)-2-propanona (0,25 g) que se preparó de la siguiente manera:

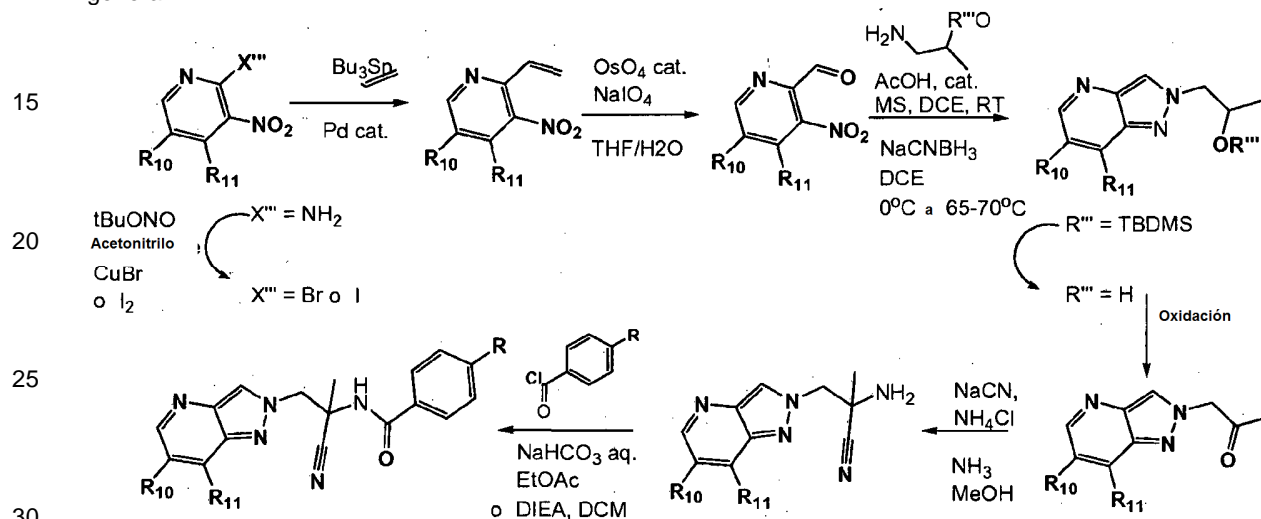
a. A una mezcla de 2-metil-2-propen-1-ol (1,4 ml) y trifenilfosfina (3,7 g) en THF (80 ml) se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 2,7 ml). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió 6-bromo-7-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo [4,5-*b*]piridina (2,3 g) y la reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar 6-bromo-7-metil-2-(2-metil-alil)-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridina. La 6-bromo-7-metil-2*H*-[1,2,3] triazolo[4,5-*b*]piridina se preparó (2,4 g, 74%) utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 13 parte a, excepto que partiendo de 5-bromo-4-metilpiridina-2,3-diamina (3,5 g, 80%) que se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 38 parte b, excepto que partiendo de 2-amino-5-bromo-4-metil-3-nitropiridina (5 g) descrito en el Ejemplo 148.

b. A una solución de 6-bromo-7-metil-2-(2-metil-alil)-2*H*-[1,2,3]triazolo [4,5-*b*] piridina (0,9 g) en una mezcla de THF y agua (8:1, 18 ml), se añadió peryodato de sodio (2 g) y una solución al 4% de tetróxido de osmio en agua (2 ml, 5% en moles). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con una solución al 10% de tiosulfato de sodio, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para proporcionar 1-(6-bromo-7-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-2-propanona (0,3 g, 33%).

EJEMPLO 154. N-[2-(6-bromo-7-metil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 3.004)

[0398] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, 2-amino-3-(6-bromo-7-metil-2H-[1,2,3]triazolo [4,5-b]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (90 mg, descrito en el Ejemplo 153) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (65 mg, 43%). Rf = 0,4 (1:1 EA/heptano). MS (ES): M/Z [MH] = 497. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-d6): 1,76 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 5,40 (d, 1 H), 5,54 (d, 1H), 7.82- 7.94 (m, 4H) , 8,86 (s, 1 H) y 8,93 (s, 1 H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-d6): -42,0 (s, 3F).

[0399] Los compuestos de los Ejemplos 155 a 158 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema de reacción general:



Producto final

V = N; W = C-H; X = C-R₁₀; Y = C-R₁₁;

Q = C-H; P = N;

R₃ = R₄ = H; a = 1; R₅ = CH₃; R₆ = H;

Z = C(O); R₇ = p-fenil-R

EJEMPLO 155. N-[2-(6-cloro-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 3.005)

[0400] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(6-cloro-2H-pirazolo [4,3-b]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (1,1 g), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (1 g, 49%). MS (ES): M/Z [M + H] = 424. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,95 (s, 3H), 4,86 (d, 14,0 Hz, 1H), 5,02 (d, 14,0 Hz, 1H), 7,33 (d, 8,1 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,02 (dd, 2,1, 0,9 Hz, 1H), 8,03 (s, 1 H), 8,42 (d, J = 0,8 Hz, 1H) y 8,55 (d, 2,1 Hz, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): -58,1 (s, 3F).

[0401] El 2-amino-3-(6-cloro-2H-pirazolo [4,3-b]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (1,1 g, 97%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-(6-cloro-2H-pirazolo [4,3-b]piridin-2-il)-2-propanona (1 g). La 1-(6-cloro-3-metoxi-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-2-propanona se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 105 parte c y d, excepto que partiendo de 2-[2-(terc-butildimetilsilanilo)propil]-6-cloro-2H-pirazolo[4,3-b]piridina que se preparó de la siguiente manera:

a. A una solución de 5-cloro-3-nitropiridina-2-carboxaldehído (1 g), descrito en el Ejemplo 146, en 1,2-dicloroetano (20 ml) se añadió polvo de tamies moleculares de 4A y 2-(terc-butildimetilsilanilo)propilamina (1,22 g), descrita en el Ejemplo 105 parte a. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se añadieron a 0°C cianoborohidruro de sodio (0,4 g) y ácido acético (0,33 ml). Después de agitar durante una hora a 0°C, la mezcla de reacción se calentó a 65°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite® y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para proporcionar 2-[2-(terc-butildimetilsilanilo)propil]-6-cloro-2H-pirazolo[4,3-b]piridina (0,6 g, 37%) MS (ES): M/Z [M + H] = 326 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): -0,37 (s, 3H), -0,09 (s, 3H), 0,79 (s, 9H), 1,24 (d, 6,1 Hz, 3H), 4,21 - 4,31 (m, 1 H), 4,33 - 4,38 (m, 1 H), 4,40 - 4,47 (m, 1H), 8,00 (dd, 2,1, 0,9 Hz, 1H), 8,22 (d, 0,7 Hz, 1H) y 8,48 (d, 2,1 Hz, 1H).

EJEMPLO 156. N-[2-(6-cloro-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 3.006)

[0402] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, 2-amino-3-(6-cloro-2H-pirazolo [4,3-b]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (35 mg, descrito en el Ejemplo 155) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (13 mg, 20%). MS (ES): M/Z [M + H] = 440. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,96 (s, 3H), 4,86 (d, 14,0 Hz, 1H), 5,01 (d, 14,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,83 (m, 2H), 7,83 - 7,92 (m, 2H), 8,02 (dd, 2,1, 0,9 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,43 (d, 0,7 Hz, 1H) y 8,56 (d, 2,1 Hz, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): -42,2 (s, 3F).

EJEMPLO 157. N-[2-(6-Bromo-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 3.011)

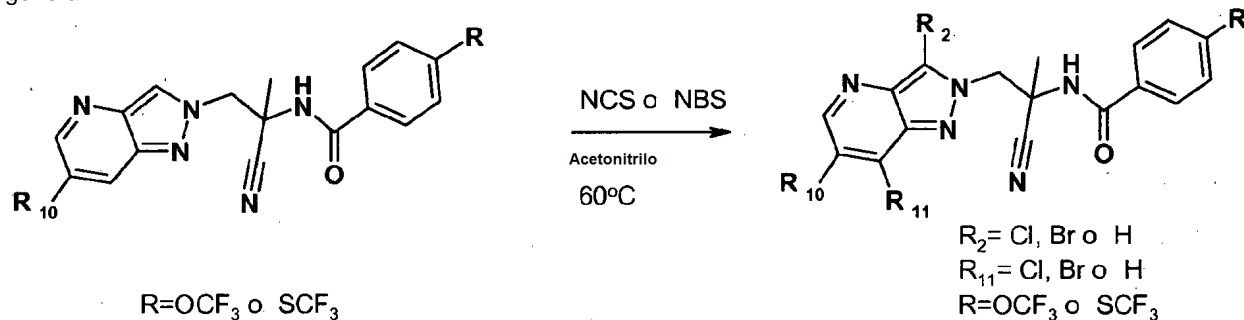
[0403] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó 2-amino-3-(6-bromo-2H-pirazolo [4,3-b]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (156 mg), se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (133 mg, 48%). MS (ES): M/Z [M + H] = 468. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,93 (s, 3H), 4,84 (d, 14,0 Hz, 1H), 5,00 (d, 14,1 Hz, 1H), 7,31 (d, 8,1 Hz, 2H), 7,82 - 7,90 (m, 2H), 7,99 (s, 1 H), 8,20 (dd, 1,9, 0,8 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H) y 8,61 (d, 2,0 Hz, 1H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): -58,1 (s, 3F).

[0404] El 2-amino-3-(6-bromo-2H-pirazolo [4,3-b]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (416 mg, 80%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto que partiendo de 1-(6-bromo-2H-pirazolo [4,3-b]piridin-2-il)-2-propanona (471 mg). La 1-(6-bromo-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-2-propanona se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 105, parte c y d, excepto que partiendo de 2-[2-(terc-butildimetilsilanilo)propil]-6-bromo-2H-pirazolo[4,3-b]piridina (289 mg, 39%) que se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 155, excepto que partiendo de 5-bromo-3-nitropiridina-2-carboxaldehído (462 mg). El 5-bromo-3-nitropiridina-2-carboxaldehído se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 136, parte a a c, excepto que partiendo de 2-amino-5-bromo-3-nitropiridina (50 g) y utilizando yodo (69,9 g) en la parte a en lugar de bromuro de cobre para generar 5-bromo-2-yodo-3-nitropiridina como un sólido amarillo (27,4 g, 36%). Se llevó a cabo una escisión oxidativa utilizando una solución al 4% de tetróxido de osmio en agua (4 ml) y peryodato de sodio (6,7 g) en una mezcla de THF y agua (10:1, 390 ml) en la parte c en lugar de ozonólisis siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 61 para dar 5-bromo-3-nitropiridina-2-carboxaldehído como un sólido de color canela (3,8 g, 62%) a partir de 5-bromo-3-nitro-2-vinilpiridina (6 g).

EJEMPLO 158. N-[2-(6-Bromo-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 3.012)

[0405] Utilizando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, 2-amino-3-(6-bromo-2H-pirazolo [4,3-b]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (223 mg, descrito en el Ejemplo 157) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzilo, se aisló el compuesto del título como un sólido blanco (145 mg, 38%). MS (ES): M/Z [M + H] = 484. 1H RMN: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,95 (s, 3H), 4,86 (d, 14,0 Hz, 1H), 5,01 (d, 14,1 Hz, 1H), 7,78 (d, 8,3 Hz, 2H), 7,84 - 7,90 (m, 2H), 8,11 (s, 1 H), 8,22 (dd, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 8,42 (d, 0,8 Hz, 1 H) y 8,64 (d, 2,0 Hz, 1 H). 19F RMN (376 MHz, CLOROFORMO-d): -42,2 (s, 3F).

[0406] Los compuestos de los Ejemplos 159 a 160 se prepararon de acuerdo con el siguiente esquema de reacción general:



Producto final

V = N; W = C-H; X = C-R₁₀; Y = C-R₁₁;

Q = C-R₂; P = N;

R₃ = R₄ = H; a = 1; R₅ = CH₃; R₆ = H;

Z = C(O); R₇ = p-fenil-R

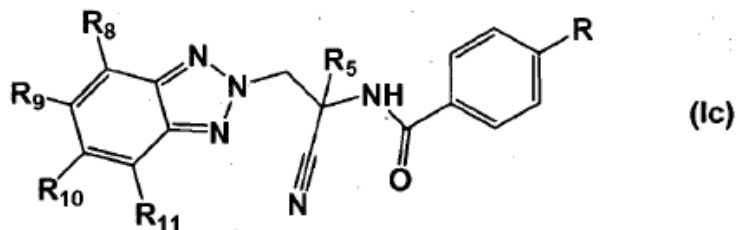
EJEMPLO 159. N-[1-ciano-2-(3,6-dicloro-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 3.017)

[0407] Se calentó a 60°C durante la noche una mezcla de *N*-[2-(6-cloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (134 mg, descrita en el Ejemplo 155) y *N*-clorosuccinimida (51 mg) en acetonitrilo (3,5 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (129 mg, 89%). MS (ES): M/Z [M + H] = 458. 1 H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*6): 1,78 (s, 3H), 5,10 – 5,20 (m, 2H), 7,53 (d, 8,3 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,43 (d, 2,0 Hz, 1H), 8,59 (d, 2,0 Hz, 1H) y 8,99 (s, 1 H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-*d*6): -57,1 (s, 3F).

EJEMPLO 160. *N*-[2-(3-bromo-6-cloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 3.019)

[0408] Se calentó a 60°C durante la noche una mezcla de *N*-[2-(6-cloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*] piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (134 mg, descrita en el Ejemplo 155) y *N*-bromosuccinimida (68 mg) en acetonitrilo (3,5 ml). La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/EA) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (125 mg, 80%). MS (ES): M/Z [M + H] = 502. 1H RMN: (400 MHz, DMSO-*d*6): 1,78 (s, 3H), 5,10 - 5,22 (m, 2H), 7,52 (d, 8,2 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,43 (d, 2,0 Hz, 1H), 8,58 (d, 1,9 Hz, 1 H) y 9,00 (s, 1 H). 19F RMN (376 MHz, DMSO-*d*6): -57,1 (s, 3F).

Tabla 1



V = C-R₈; W = C-R₉; X = C-R₁₀; Y = C-R₁₁;

Q = P = N;

R₃ = R₄ = R₆ = H; a = 1; R₅ = CH₃;

Z = C(O); R₇ = p-fenil-R

Compuesto #	R	R ₅	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁
1.001	OCF ₃	Me	H	Cl	H	H
1.002	CF ₃	Me	H	Cl	H	H
1.003	SCF ₃	Me	H	Cl	H	H
1.004	OCF ₃	Me	H	H	H	H
1.005	SCF ₃	Me	H	H	H	H
1.006	OCF ₃	Me	H	Me	H	H
1.007	SCF ₃	Me	H	Me	H	H
1.008	OCF ₃	Me	H	CF ₃	H	H
1.009	SCF ₃	Me	H	CF ₃	H	H
1.010	OCF ₃	Me	H	Cl	Cl	H
1.011	SCF ₃	Me	H	Cl	Cl	H
1.012	OCF ₃	Me	Cl	H	Cl	H
1.013	SCF ₃	Me	Cl	H	Cl	H
1.014	OCF ₃	Me	Cl	H	CF ₃	H
1.015	SCF ₃	Me	Cl	H	CF ₃	H
1.016	OCF ₃	Me	H	CN	H	H
1.017	SCF ₃	Me	H	CN	H	H
1.018	OCF ₃	Me	CF ₃	H	CF ₃	H
1.019	SCF ₃	Me	CF ₃	H	CF ₃	H
1.020	OCF ₃	Me	H	Br	H	H
1.021	SCF ₃	Me	H	Br	H	H
1.022	SOCF ₃	Me	H	CN	H	H
1.023	SOCF ₃	Me	Cl	H	CF ₃	H
1.024	SOCF ₃	Me	Cl	H	Cl	H
1.025	SO ₂ CF ₃	Me	Cl	H	Cl	H
1.026	SO ₂ CF ₃	Me	H	CF ₃	H	H
1.027	SO ₂ CF ₃	Me	H	CN	H	H
1.028	SO ₂ CF ₃	Me	Cl	H	CF ₃	H
1.029	SO ₂ CF ₃	Me	H	H	H	H

(continuación)

Compuesto #	R	R ₅	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁
5	1.030	SO ₂ CF ₃	Me	H	Me	H
	1.031	SO ₂ CF ₃	Me	H	Cl	H
	1.032	OPh	Me	H	Cl	H
10	1.033	OCF ₃	Me	Me	H	Cl
	1.034	SCF ₃	Me	Me	H	Cl
	1.035	OCF ₃	Me	H	OCF ₃	H
15	1.036	SCF ₃	Me	H	OCF ₃	H
	1.037	OCF ₃	Me	CF ₃	H	Cl
	1.038	SCF ₃	Me	CF ₃	H	Cl
20	1.039	OPh	Me	Me	H	Cl
	1.040	OCF ₃	Me	H	Cl	Me
	1.041	SCF ₃	Me	H	Cl	Me
25	1.042	OPh	Me	CF ₃	H	Cl
	1.043	OCF ₃	Me	Cl	H	H
	1.044	SCF ₃	Me	Cl	H	H
30	1.045	OPh	Me	Cl	H	H
	1.046	Ph	Me	Cl	H	Cl
	1.047	OCF ₃	Et	H	Cl	H
35	1.048	SCF ₃	Et	H	Cl	H
	1.049	OCF ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	Cl	H
	1.050	SCF ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	Cl	H
40	1.051	OCF ₃	t-Bu	H	Cl	H
	1.052	SCF ₃	t-Bu	H	Cl	H
	1.053	t-Bu	Me	Cl	H	Cl
45	1.054	OCF ₃	Me	CN	H	CF ₃
	1.055	SCF ₃	Me	CN	H	CF ₃
	1.056	OCF ₃	Me	CF ₃	H	CN
50	1.057	OCF ₃	Me	Br	Cl	H
	1.058	OCF ₃	CH ₂ OH	H	Cl	H
	1.059	SCF ₃	CH ₂ OH	H	Cl	H
55	1.060	OCF ₃	Me	Br	H	Cl
	1.061	OCF ₃	CH ₂ SMe	H	Cl	H
	1.062	OCF ₃	CH ₂ OMe	H	Cl	H
	1.063	OCF ₃	CHOSO ₂ Me	H	Cl	H
60	1.064	OCF ₃	Me	Cl	Cl	H
	1.065	SCF ₃	Me	Cl	Cl	H
	1.066	SCF ₃	Me	CF ₃	H	CN
65	1.067	OCF ₃	Me	CN	H	Cl

(continuación)

Compuesto #	R	R ₅	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	
5	1.068	OCF ₃	Me	p-Ph-CF ₃	H	Cl	H
	1.069	CHFCF ₃	Me	Cl	Cl	H	Cl
	1.070	OCF ₃	Me	Cl	H	OMe	H
10	1.071	SCF ₃	Me	Cl	H	OMe	H
	1.072	OCF ₃	Me	H	OMe	H	H
	1.073	SCF ₃	Me	H	OMe	H	H
15	1.074	OCF ₃	Me	CH ₂ NH ₂	H	Cl	H
	1.075	OCF ₃	Me	Vinyl	H	Cl	H
	1.076	SCF ₃	Me	Vinyl	H	Cl	H
20	1.077	OCF ₃	Me	CH(OH)CH ₂ OH	H	Cl	H
	1.078	OCF ₃	Me	CH(F)CH ₂ F	H	Cl	H
	1.079	OCF ₃	Me	Formyl	H	Cl	H
25	1.080	OCF ₃	Me	CH ₂ NMe ₂	H	Cl	H
	1.081	OCF ₃	Me	CH ₂ OH	H	Cl	H
	1.082	OCF ₃	Me	CO ₂ H	H	Cl	H
30	1.083	OCF ₃	Me	Br	Cl	H	Br
	1.084	OCF ₃	Me	CO ₂ Me	H	Cl	H
35	1.085	SCF ₃	Me	Br	Cl	H	Br
	1.086	OCF ₃	Me	Br	Cl	H	Cl
	1.087	SCF ₃	Me	Br	Cl	H	Cl
40	1.088	OCF ₃	Me	Br	Cl	Br	Cl
	1.089	SCF ₃	Me	Br	Cl	Br	Cl
	1.090	OCF ₃	Me	F	Cl	H	Cl
45	1.091	SCF ₃	Me	F	Cl	H	Cl
	1.092	OCF ₃	Me	Me	Cl	H	Me
	1.093	SCF ₃	Me	Me	Cl	H	Me
50	1.094	OCF ₃	Me	F	Br	H	Me
	1.095	SCF ₃	Me	F	Br	H	Me

[0409] Los compuestos de fórmula general (Ic) que son de particular interés son:

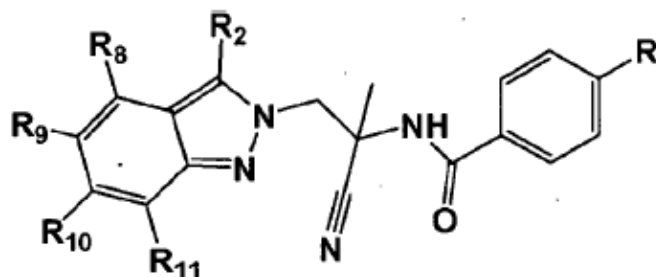
- 55 *N*-[2-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.001)
N-[2-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilbenzamida (compuesto No. 1.002)
N-[2-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.003)
N-[2-(2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.004)
N-[2-(2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.005)
60 *N*-[1-ciano-1-metil-2-(5-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.006)
(compuesto No. 1.007)
N-[1-ciano-1-metil-2-(5-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.008)
N-[1-ciano-1-metil-2-(5-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.009)
N-[1-ciano-2-(5,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.010)
65 *N*-[1-ciano-2-(5,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.011)

	N-[1-ciano-2-(4,6-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 1.012)	
	N-[1-ciano-2-(4,6-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 1.013)	
	N-[2-(4-Cloro-6-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.014)	No
5	N-[2-(4-Cloro-6-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 1.015)	No
	N-[1-Ciano-2-(5-ciano-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.016)	
	N-[1-Ciano-2-(5-ciano-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 1.017)	
10	N-[2-(4,6-Bis(trifluorometil)-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.018)	No
	N-[2-(4,6-Bis(trifluorometil)-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 1.019)	No
	N-[2-(5-Bromo-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.020)	
	N-[2-(5-Bromo-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 1.021)	
15	N-[1-Ciano-2-(5-ciano-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (compuesto No 1.022)	
	N-[2-(4-Cloro-6-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (compuesto No 1.023)	No
	N-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (compuesto No 1.024)	
20	N-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (compuesto No 1.025)	
	N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (compuesto No 1.026)	
	N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-ciano-2H-benzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (compuesto No 1.027)	
	N-[2-(4-Cloro-6-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (compuesto No 1.028)	No
25	N-[2-(2H-Benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (compuesto No 1.029)	
	N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-metil-2H-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (compuesto No 1.030)	
	N-[2-(5-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (compuesto No 1.031)	
	N-[2-(5-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida (compuesto No 1.032)	
	N-[2-(6-Cloro-4-metil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.033)	
30	N-[2-(6-Cloro-4-metil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 1.034)	
	N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-trifluorometoxi-2H-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.035)	
	N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-trifluorometoxi-2H-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 1.036)	
	N-[2-(6-Cloro-4-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.037)	No
35	N-[2-(6-Cloro-4-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 1.038)	No
	N-[2-(6-Cloro-4-metil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida (compuesto No 1.039)	
	N-[2-(5-Cloro-6-metil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.040)	
	N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-metil-2H-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 1.041)	
40	N-[2-(6-Cloro-4-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida (compuesto No 1.042)	
	N-[2-(4-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.043)	
	N-[2-(4-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 1.044)	
	N-[2-(4-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida (compuesto No 1.045)	
	N-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]bifenil-4-carboxamida (compuesto No 1.046)	
45	N-{1-[(5-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)metil]-1-cianopropil}-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.047)	
	N-{1-[(5-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)metil]-1-cianopropil}-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 1.048)	
	N-{1-[(5-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)metil]-1-ciano-3-metilbutil}-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.049)	
	N-{1-[(5-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)metil]-1-ciano-3-metilbutil}-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 1.050)	
	N-{1-[(5-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)metil]-1-ciano-2,2-dimetilpropil}-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.051)	
50	N-{1-[(5-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)metil]-1-ciano-2,2-dimetilpropil}-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 1.052)	No
	N-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-tert-butilbenzamida (compuesto No 1.053)	
	N-[1-Ciano-2-(4-ciano-6-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.054)	No
55	N-[1-Ciano-2-(4-ciano-6-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 1.055)	No
	N-[1-Ciano-2-(6-ciano-4-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.056)	No
	N-[2-(4-Bromo-5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.057)	
60	N-[2-(5-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(hidroximetil)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.058)	
	N-[2-(5-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(hidroximetil)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 1.059)	
	N-[2-(4-Bromo-6-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.060)	
	N-[2-(5-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(metiltiometil)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.061)	
	N-[2-(5-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(metoximetil)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.062)	
65	N-[2-(5-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(metanosulfonilmetil)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.063)	No
	N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.064)	

- N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 1.065)
 N-[1-Ciano-2-(6-ciano-4-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 1.066)
 N-[2-(6-Cloro-4-ciano-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.067)
 5 N-[2-[6-Cloro-4-(4-trifluorometilfenil)-2*H*-benzotriazol-2-il]-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.068)
 N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-etil]-4-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)benzamida (compuesto No 1.069)
 N-[2-(4-Cloro-6-metoxi-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.070)
 10 N-[2-(4-Cloro-6-metoxi-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 1.071)
 N-[1-ciano-2-(5-metoxi-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.072)
 N-[1-ciano-2-(5-metoxi-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 1.073)
 N-[2-(4-Aminometil-6-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.074)
 15 N-[2-(6-Cloro-4-vinil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.075)
 N-[2-(6-Cloro-4-vinil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 1.076)
 N-[2-[6-Cloro-4-(1,2-dihidroxi-etil)-2*H*-benzotriazol-2-il]-1-ciano-1-metil-etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.077)
 N-[2-[6-Cloro-4-(1,2-difluoroetil)-2*H*-benzotriazol-2-il]-1-ciano-1-metil-etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.078)
 20 N-[2-(6-Cloro-4-formil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.079)
 N-[2-(6-Cloro-4-dimetilaminometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.080)
 N-[2-(6-Cloro-4-hidroximetil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.081)
 25 Ácido 6-Cloro-2-[2-ciano-2-([4-(trifluorometoxi)fenil]carbonil)amino]-propil]-2*H*-benzotriazol-4-carboxílico (compuesto No 1.082)
 6-cloro-2-[2-ciano-2-([4-(trifluorometoxi)fenil]carbonil)-amino]propil]-2*H*-benzotriazol-4-carboxilato de metilo (compuesto No 1.084)
 30 N-[2-(5-Cloro-4,7-dibromo-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 1.085)
 N-[2-(4-Bromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.086)
 N-[2-(4-Bromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 1.087)
 35 N-[1-Ciano-2-(4,6-dibromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.088)
 N-[1-Ciano-2-(4,6-dibromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 1.089)
 N-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-4-fluoro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.090)
 40 N-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-4-fluoro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 1.091)
 N-[2-(5-Cloro-4,7-dimetil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.092)
 N-[2-(5-Cloro-4,7-dimetil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 1.093)
 N-[2-(5-bromo-4-fluoro-7-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 1.094)
 45 N-[2-(5-bromo-4-fluoro-7-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 1.095).

[0410] Los números 1.001-1.095 se asignan a los compuestos anteriores para la identificación y referencia en lo sucesivo.

50



55

60

V = C-R₈; W = C-R₉; X = C-R₁₀; Y = C-R₁₁;

Q = C-R₂; P = N;

R₃ = R₄ = R₆ = H; a = 1; R₅ = CH₃;

65

Z = C(O); R₇ = p-fenil-R

ES 2 549 377 T3

Compuesto #	R	R ₂	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	
5	2.001	OCF ₃	H	H	NO ₂	H	H
	2.002	SCF ₃	H	H	NO ₂	H	H
	2.003	OCF ₃	H	H	Cl	H	Cl
	2.004	OPh	H	H	Cl	H	Cl
10	2.005	SCF ₃	H	H	Cl	H	Cl
	2.006	OCF ₃	H	H	Cl	H	Me
	2.007	SCF ₃	H	H	Cl	H	Me
15	2.008	OCF ₃	OMe	H	H	Cl	H
	2.009	SCF ₃	OMe	H	H	Cl	H
	2.010	OCF ₃	Me	H	Cl	H	Cl
20	2.011	SCF ₃	Me	H	Cl	H	Cl
	2.012	OCF ₃	OMe	H	Cl	H	H
	2.013	SCF ₃	OMe	H	Cl	H	H
25	2.014	OCF ₃	OEt	H	Cl	H	H
	2.015	SCF ₃	OEt	H	Cl	H	H
	2.016	OCF ₃	OMe	H	H	H	H
30	2.017	OCF ₃	O(CH ₂) ₂ OMe	H	H	Cl	H
	2.018	OCF ₃	O(CH ₂) ₂ NMe ₂	H	H	Cl	H
	2.019	SCF ₃	OMe	H	Cl	H	Cl
35	2.020	OCF ₃	OMe	H	Cl	H	Cl
	2.021	OCF ₃	OMe	Cl	H	Cl	H
	2.022	SCF ₃	OMe	Cl	H	Cl	H
40	2.023	OCF ₃	OMe	H	H	Br	H
	2.024	SCF ₃	OMe	H	H	Br	H
	2.025	OCF ₃	OMe	H	H	CF ₃	H
45	2.026	SCF ₃	OMe	H	H	CF ₃	H
	2.027	OCF ₃	OEt	H	H	Cl	H
	2.028	SCF ₃	OEt	H	H	Cl	H
50	2.029	OCF ₃	O-n-Pr	H	H	Cl	H
	2.030	SCF ₃	O-n-Pr	H	H	Cl	H
	2.031	OCF ₃	O-n-Bu	H	H	Cl	H
55	2.032	OCF ₃	OMe	H	H	CO ₂ Me	H
	2.033	OCF ₃	OMe	H	H	NO ₂	H
	2.034	OCF ₃	OMe	H	H	NH ₂	H
60	2.035	OCF ₃	OMe	H	H	NHAc	H
	2.036	OCF ₃	OMe	H	H	CONH ₂	H
	2.037	OCF ₃	H	H	H	Cl	H
65	2.038	SCF ₃	H	H	H	Cl	H

(continuación)

Compuesto #	R	R ₂	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁
2.039	OCF ₃	Cl	H	H	Cl	Cl
2.040	OCF ₃	H	Cl	H	Cl	H
2.041	SCF ₃	H	Cl	H	Cl	H
2.042	OCF ₃	Br	H	H	Cl	H
2.043	OCF ₃	H	H	H	Cl	Br
2.044	OCF ₃	Cl	H	H	Cl	H
2.045	OCF ₃	H	H	H	Cl	Cl
2.046	OCF ₃	Br	Cl	H	Cl	Br
2.047	OCF ₃	H	Cl	H	Cl	Br
2.048	OCF ₃	H	Cl	H	Cl	Cl
2.049	SCF ₃	H	Cl	H	Cl	Cl
2.050	OCF ₃	Me	H	H	Cl	H

- 30 **[0411]** Los compuestos de fórmula general (Id) que son de particular interés son:
- N*-[1-ciano-1-metil-2-(5-nitro-2*H*-indazol-2-il) etil]-4-trifluorometoxibenzamida (No compuesto 2.001)
N-[1-ciano-1-metil-2-(5-nitro-2*H*-indazol-2-il) etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 2.002)
N-[1-ciano-2-(5,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenza mediados e (compuesto No. 2.003)
N-[1-ciano-2-(5,7-dicloro-2*H*-indazol -2-il)-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida (compuesto No. 2.004)
35 *N*-[1-ciano-2-(5,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4 -trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 2.005)
N-[2-(5-cloro-7-metil-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.006)
N-[2-(5-cloro-7-metil-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 2.007)
N-[2-(6-cloro-3-metoxi 2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metil etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.008)
N-[2-(6-Cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 2.009)
40 *N*-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-3-metil-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.010)
N-[2-(5,7-Dicloro-3-metil-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 2.011)
N-[2-(5-Cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.012)
N-[2-(5-cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.013)
N-[2-(5-cloro-3-etoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.014)
45 *N*-[2-(5-cloro-3-etoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 2.015)
N-[1-ciano-2-(3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 2.016)
N-[2-[6-Cloro-3-(2-metoxietoxi)-2*H*-indazol-2-il]-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 2.017)
N-[2-[6-Cloro-3-(2-dimetilaminoetoxi)-2*H*-indazol-2-il]-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 2.018)
50 *N*-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 2.019)
N-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 2.020)
N-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 2.021)
N-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 2.022)
N-[2-(6-Bromo-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.023)
55 *N*-[2-(6-Bromo-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 2.024)
N-[1-Ciano-2-(3-metoxi-6-trifluorometil-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 2.025)
N-[1-Ciano-2-(3-metoxi-6-trifluorometil-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 2.026)
N-[2-(6-cloro-3-etoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.027)
N-[2-(6-cloro-3-etoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 2.028)
60 *N*-[2-(6-cloro-3-propoxi-2*H* indazol-2-il)-1-ciano-1-metil etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.029)
N-[2-(6-Cloro-3-propoxy-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 2.030)
N-[2-(6-cloro-3-butoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.031)
2-[2 ciano-2-metil-2-(4-trifluorometoxibenzoilamino) etil]-3-metoxi-2*H*-indazol-6-carboxilato de metilo (compuesto No. 2.032)
65 *N*-[1-ciano-2-(3-metoxi-6-nitro -2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.033)

- N-[2-(6-Amino-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metil etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.034)
 N-[2-(6-Acetilamino-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 2.035)
 2-[2-ciano-2-metil-2-(4-trifluorometoxibenzoilamino) etil]-3-metoxi-2*H*-indazol-6-carboxamida (compuesto No. 2.036)
 N-[2-(6-cloro-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.037)
 5 N-[2-(6-cloro-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 2.038)
 N-[1-ciano-1-metil-2-(3,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il) etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.039)
 N-[1-ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.040)
 N-[1-ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 2.041)
 N-[2-(3-Bromo-6-cloro-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.042)
 10 N-[2-(7-Bromo-6-cloro-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.043)
 N-[1-ciano-2-(3,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metil etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.044)
 N-[1-ciano-2-(6,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.045)
 N-[1-Ciano-2-(3,7-dibromo-4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 2.046)
 15 N-[2-(7-Bromo-6,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.047)
 N-[1-ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il) etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.048)
 N-[1-ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il) etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No. 2.049)
 N-[2-(6-cloro-3-metil-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metil etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No. 2.050)

20 **[0412]** Los números 2.001-2.050 se asignan a los compuestos anteriores para la identificación y referencia en lo sucesivo.

25

30

35

40

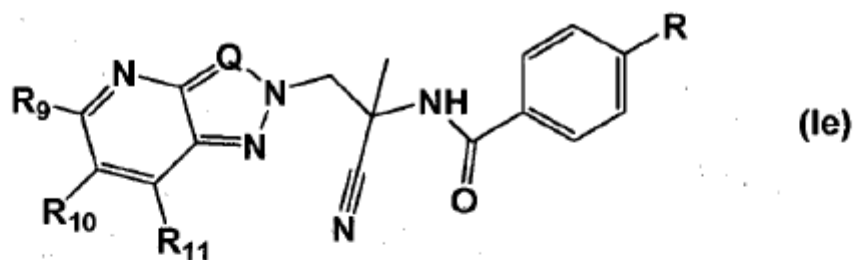
45

50

55

60

65



15 V = N; W = C-R₉; X = C-R₁₀; Y = C-R₁₁;

Q = C-R₂; P = N;

R₃ = R₄ = R₆ = H; a = 1; R₅ = CH₃;

Z = C(O); R₇ = p-fenil-R

20

Compuesto #	R	Q	R ₉	R ₁₀	R ₁₁
3.001	OCF ₃	C-OMe	H	Cl	H
3.002	SCF ₃	C-OMe	H	Cl	H
3.003	OCF ₃	N	H	Br	Me
3.004	SCF ₃	N	H	Br	Me
3.005	OCF ₃	C-H	H	Cl	H
3.006	SCF ₃	C-H	H	Cl	H
3.007	OCF ₃	C-OMe	H	Br	Me
3.008	OCF ₃	C-OMe	H	Cl	Me
3.009	OCF ₃	C-H	H	Br	Me
3.010	OCF ₃	C-H	H	Cl	Me
3.011	OCF ₃	C-H	H	Br	H
3.012	SCF ₃	C-H	H	Br	H
3.013	OCF ₃	C-H	H	Cl	Cl
3.014	SCF ₃	C-H	H	Cl	Cl
3.015	OCF ₃	C-H	H	Br	Cl
3.016	SCF ₃	C-H	H	Br	Cl
3.017	OCF ₃	C-Cl	H	Cl	H
3.018	SCF ₃	C-Cl	H	Cl	H
3.019	OCF ₃	C-Br	H	Cl	H
3.020	SCF ₃	C-Br	H	Cl	H
3.021	OCF ₃	C-H	H	Cl	Br
3.022	SCF ₃	C-H	H	Cl	Br
3.023	SCF ₃	C-H	H	Br	Me

25

30

35

40

45

50

55

60

65

[0413] Los compuestos de fórmula general (Ie) que son de particular interés son:

N-[2-(6-Cloro-3-metoxi-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 3.001)

N-[2-(6-Cloro-3-metoxi-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 3.002)

N-[2-(6-Bromo-7-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 3.003)

N-[2-(6-Bromo-7-metil-2*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 3.004).

N-[2-(6-Cloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 3.005)

N-[2-(6-Cloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 3.006)

N-[2-(6-Bromo-3-metoxi-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 3.007)

N-[2-(6-Cloro-3-metoxi-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 3.008)

N-[2-(6-Bromo-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 3.009)

N-[2-(6-Cloro-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 3.010)

N-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 3.011)

N-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 3.012)

N-[2-(6-Bromo-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 3.023)

N-[1-Ciano-2-(3,6-dicloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 3.017)

N-[2-(3-Bromo-6-cloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 3.019).

[0414] Los números 3.001 a 3.012, 3.017, 3.019 y 3.023 se asignan a los compuestos anteriores para la identificación y referencia en lo sucesivo.

EJEMPLOS DE PROCEDIMIENTOS DE USO

PROCEDIMIENTO A: Procedimiento de cribado para analizar la actividad de **compuestos** contra *Haemonchus contortus*.

[0415] Se añadieron veinte larvas L1 *Haemonchus contortus* a pocillos de una placa de microtitulación que contenía un medio nutriente y el compuesto de prueba en DMSO. A continuación, se mantuvo la placa de microtitulación a 27°C, donde se permitió que se desarrollaran las larvas L1. Se realizó un análisis a 4 días para determinar el éxito del desarrollo de la fase L3. Las larvas expuestas a DMSO y sin compuesto de prueba sirvieron como controles. Los compuestos de número 1.002, 1.005, 1.006, 1.008, 1.009, 1.010, 1.011, 1.014, 1.017, 1.018, 1.025, 1.031, 1.045, 1.054, 1.055, 1.061, 1.076, 1.079, 1.081, 1.084, 2.004, 2.010, 2.020, 2.033, 3.003 y 3.004 produjeron al menos un 90% de inhibición de la motilidad a una concentración de prueba de 0,15 ppm en la evaluación de 4 días. Los compuestos de número 1.003, 1.007, 1.011, 1.015, 1.032, 1.038, 1.042, 1.043, 1.047, 1.048, 1.056, 1.057, 1.060, 1.066, 1.067, 1.070, 1.071, 1.075, 1.078, 2.001, 2.002, 2.003, 2.005, 2.006, 2.007, 2.013, 2.015, 2.016, 2.021, 3.010 y 3.019 produjeron al menos un 90% de inhibición de la motilidad a una concentración de prueba de 0,04 ppm en la evaluación de 4 días. Los compuestos de número 1.001, 1.012, 1.020, 1.021, 1.033, 1.034, 1.037, 1.039, 1.044, 1.085, 1.089, 1.091, 1.092, 1.093, 2.012, 2.014, 2.027, 2.028, 2.039, 3.005, 3.007, 3.008 y 3.017 produjeron al menos un 90% de inhibición de la motilidad a una concentración de prueba de 0,01 ppm en la evaluación de 4 días. Los compuestos de número 1.064, 1.065, 1.069, 1.083, 1.086, 1.087, 1.088, 1.090, 1.094, 1.095, 2.008, 2.009, 2.023, 2.024, 2.025, 2.026, 2.037, 2.038, 2.040, 2.041, 2.042, 2.043, 2.044, 2.045, 2.046, 2.047, 2.048, 2.049, 2.050, 3.001, 3.002, 3.006, 3.009, 3.011, 3.012 y 3.023 produjeron al menos un 90% de inhibición de la motilidad a una concentración de prueba de 0,0025 ppm en la evaluación de 4 días.

PROCEDIMIENTO B: Procedimiento de cribado para analizar la actividad de los **compuestos** contra *Haemonchus contortus* **in vivo** en jерbo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*).

[0416] Se inmunosuprimieron jerbos de Mongolia, de por lo menos cinco semanas de vida, y se infectaron artificialmente con aproximadamente 1000 larvas envainadas de *Haemonchus contortus* del tercer estadio. Seis días después de la infección, los jerbos de Mongolia se trataron por sonda oral con los compuestos de prueba, se disolvieron en una mezcla de 2 partes de DMSO y 1 parte de polietilenglicol (PEG400), en dosis de 100 mg/kg y se disolvieron en polietilenglicol puro (PEG400) a dosis de 10 y 1 mg/kg. Los jerbos tratados sólo con el placebo (2 partes de DMSO y 1 parte de PEG400 o PEG400 puro) sirvieron como controles. El día 9 (3 días después del tratamiento) los jerbos fueron sacrificados y sometidos a autopsia para la recuperación de los parásitos del estómago. La eficacia se calculó como el % de reducción promedio en el número de gusanos en cada grupo de prueba en comparación con el número promedio de gusanos del grupo de control. En este cribado, se logró una gran reducción en la infestación por nematodos con compuestos de fórmula (I), especialmente de la Tabla 1, 2 y 3. Los

compuestos de número 1.001, 1.008, 1.012, 1.013 y 1.014 proporcionaron una reducción de al menos el 95% en la infestación de nematodos en jerbos de Mongolia tratados por sonda oral con el artículo de prueba a una dosis de 100 mg/kg. Los compuestos de número 1.012, 1.033, 1.064, 2.008, 2.037, 2.038, 2.040, 2.041, 3.001 proporcionaron una reducción de al menos el 95% en la infestación de nematodos a una dosis de 10 mg/kg. Los compuestos de número 1.094, 2.048, 3.001, 3.007 y 3.009, proporcionaron una reducción de al menos el 95% en la infestación de nematodos a una dosis de 1 mg/kg. Los compuestos de número 3.005, 3.006, 3.011, 3.012, 3.017 y 3.019, proporcionaron una reducción de al menos el 95% en la infestación a una dosis de 0,5 mg/kg

PROCEDIMIENTO C: Procedimiento de cribado para analizar la actividad de los compuestos contra *Ctenocephalides felis*.

[0417] Se aspiraron *Ctenocephalides felis* adultos (50) de tres a cinco días de edad en una jaula de pruebas. Se colocó un cilindro de vidrio separado cerrado en un extremo con una película flexible de auto-sellado en la parte superior de la jaula de prueba en una posición tal que las pulgas podían perforar la película y se alimentaban del contenido del cilindro de vidrio. El compuesto de prueba se disolvió en DMSO y se añadió a sangre bovina que después se colocó en el cilindro de vidrio. La sangre tratada con DMSO sirvió como control. Las pulgas se mantuvieron a 20-22°C, humedad relativa 40-60%, mientras que la sangre tratada se mantuvo a 37°C y una humedad relativa del 40-60%. La sangre tratada se cambió diariamente durante seis días, durante cuyo tiempo, los huevos y la materia fecal se dejaron acumular en la jaula de pulgas. En el día 6, se inspeccionó el contenido de cada jaula y se colocó en un plato que contenía dieta de larva que consistía en arena, comida para gatos triturada y sangre de vaca seca. Los platos se mantuvieron a 28°C y 82% de humedad relativa durante 11 días. Se tamizaron las pupas a continuación, se pesaron y devolvieron a las condiciones controladas durante 5 días, después de lo cual se evaluó la aparición de adultos. Los pesos de las pupas y la aparición de adultos se compararon con los controles. Los compuestos de número 1.012, 1.013, 1.020, 1.034, 1.064 y 3.005 proporcionaron una reducción de al menos el 80% en peso pupal a una concentración de prueba de 100 ppm. El compuesto de número 2.048 produjo una reducción de al menos en 80% en peso pupal a una concentración de prueba de 25 ppm.

PROCEDIMIENTO D: procedimiento de cribado para analizar la actividad de los compuestos contra *Trichostrongilus colubriformis*.

[0418] Se añadieron veinte larvas L1 de *Trichostrongilus colubriformis* a los pocillos de una placa de microtitulación que contenía un medio nutriente y el compuesto de prueba en DMSO. A continuación, se mantuvo la placa de microtitulación a 27°C, donde se les permitió a las larvas L1 desarrollarse. Se realizó un análisis a los 4 días para determinar el éxito del desarrollo a la fase L3. Las larvas expuestas a DMSO y sin compuesto de prueba sirvieron como control. Los compuestos de número 1.008, 1.014, 1.042, 1.047, 1.048, 1.073, 2.001, 2.003 y 2.020, produjeron al menos un 90% de inhibición de la motilidad a una concentración de prueba de 0,15 ppm en la evaluación de 4 días. Los compuestos de número 1.001, 1.003, 1.007, 1.011, 1.037, 1.038, 1.043, 1.056, 1.066, 1.070, 1.071, 2.012 y 2.016, produjeron al menos un 90% de inhibición de la motilidad a una concentración de prueba de 0,04 ppm en la evaluación de 4 días. Los compuestos de número 1.012, 1.020, 1.021, 1.033, 1.034, 1.039, 1.064, 1.065, 2.008, 2.009 y 3.005 produjeron al menos un 90% de inhibición de la motilidad a una concentración de prueba de 0,01 ppm en la evaluación de 4 días. Los compuestos de número 1.094, 2.040, 2.048, 2.049, 3.006, 3.009, 3.011 y 3.012 produjeron al menos un 90% de inhibición de la motilidad a una concentración de prueba de 0,0025 ppm en la evaluación de 4 días.

PROCEDIMIENTO E: Procedimiento de cribado para analizar la actividad de los compuestos contra *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongilus axei*, *Trichostrongilus colubriformis*, *Cooperia curticei* y *Nematodirus battus* in vivo en ovejas.

[0419] Las ovejas fueron estimuladas oralmente con larvas infectantes en la tercera fase 0(L3) de *Ostertagia circumcincta* (~3.000 L3 infectantes por animal) en el día -28, *Haemonchus contortus* (~2.000 L3 infectantes por animal) en el Día - 25, *Nematodirus battus* (~3.000 L3 infectantes por animal) y *Trichostrongilus axei* (~3.000 L3 infectantes por animal) en el Día -23 y *Cooperia curticei* (~3.000 L3 infectantes por animal) y *Trichostrongilus colubriformis* (~3.000 L3 infectantes por especie por animal) en el Día -21. La programación de la inoculación fue diseñada de modo que se esperaba que los nematodos estuvieran en la etapa adulta en el día 0. Los compuestos de prueba se disolvieron en una mezcla de DMSO/aceite de maíz (1:1) a una concentración de 100 mg/mL. Todos los tratamientos se administraron oralmente una vez en el día 0. En el sacrificio en el día 15, se extrajeron el abomaso, intestino delgado y el intestino grueso (incluyendo el ciego). Se realizó el recuento de nematodos en alícuotas al 10% (contenido del abomaso e intestino delgado, abomaso en remojo) o al 20% (contenido del intestino grueso). Todos los nematodos fueron especializados o asignados a las especies en base a la ubicación de la recuperación (hembras adultas, larvas de cuarta etapa) para un recuento total por especie. La eficacia se calculó como el % de reducción en el número promedio de gusanos en cada grupo de prueba en comparación con el número promedio de gusanos recuperados del grupo de control. En este cribado, se logró una reducción significativa en la infestación por nematodos con compuestos de fórmula (I), especialmente de la Tabla 1, 2 y 3. Los compuestos de número 1.012 y 1.013 proporcionaron una reducción de al menos el 90% en la infestación por nematodos a una dosis de 30 mg/kg.

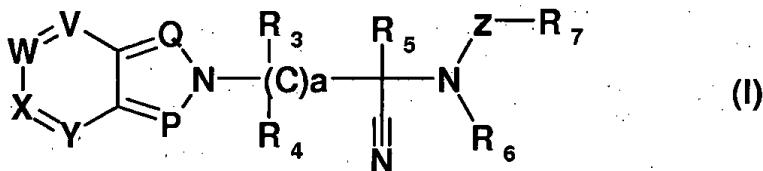
5 [0420] Además, los compuestos de número 1.064, 1.094, 2.048, 3.005, 3.009 y 3.011 proporcionaron más del 90% de eficacia contra una o más especies de los nematodos ensayados, a dosis tan bajas como 1 ó 3 mg/kg. Por ejemplo, el compuesto 3.009 proporcionó más del 95% de eficacia contra *Trichostrongilus* a una dosis de 3 mg/kg y los compuestos de número 1.064, 1.094 y 2.048 proporcionaron más del 95% de eficacia contra *Haemonchus*, *Ostertagia*, y *Trichostrongilus* a una dosis de 3 mg/kg, y los compuestos de número 3.005 y 3.011 eran más del 95% eficaces contra estos parásitos a dosis tan bajas como 1 mg/kg.

10 **PROCEDIMIENTO F: Procedimiento de cribado para analizar la actividad de los compuestos contra microfilarias de *Dirofilaria immitis*.**

15 [0421] Se añadieron de cuatrocientas a seiscientas microfilarias de *Dirofilaria immitis* a pocillos de una placa de microtitulación que contenía tampón y el compuesto de prueba en DMSO. A continuación, se mantuvo la placa de microtitulación a 37°C en un ambiente que contenía 5% de CO₂. Se realizó una evaluación a las 24 horas para determinar la supervivencia de las microfilarias. Las microfilarias expuestas a DMSO y sin compuesto de prueba sirvieron como controles. Los compuestos de número 1.003, 1.012, 1.013, 1.064, 1.086, 1.087, 1.090, 1.094, 2.043, 2.046, 2.047, 2.048, 2.049, 3.005, 3.006, 3.009, 3.011, 3.012, 3.017, 3.019 y 3.023 produjeron al menos un 90% de inhibición de la motilidad a una concentración de prueba de 50 ppm.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de arilo-azol-2-il-cianoetilamino de la fórmula (I):



P es C-R₁ o N;

Q es C-R₂ o N;

V es C-R₈ o N;

W es C-R₉ o N;

X es C-R₁₀ o N;

Y es C-R₁₁ o N;

R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁, ya sea juntos o independientemente uno de otro, son hidrógeno, amino, amido, ciano, nitro, halógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, fenoxi, alcoxialcoxi, cicloalquilo, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino, alquilcarbonilamino, alquilaminoalcoxi, dialquilaminoalcoxi, alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, aminoalquilo, formilo, HO₂C-, alquilo-O₂C-, arilo no sustituido o sustituido o fenoxi sustituido o no sustituido, en los que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo;

R₃, R₄ y R₅, ya sea juntos o independientemente uno de otro, son hidrógeno, halógeno, alquilo, hidroxialquilo, alquiltioalquilo, haloalquilo, alquiloalquilo, alquilsulfinilalquilo, alquilsulfonilalquilo, alquilsulfiniloxialquilo; cicloalquilo no sustituido o sustituido, en los que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en halógeno y alquilo; fenilo no sustituido o sustituido, en los que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino; o

R₄ y R₅ junto con el carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo;

R₆ es hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alquiltiocarbonilo o bencilo no sustituido o sustituido, en el que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino;

R₇ es hidrógeno, alquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, alquiltiocarbonilo o fenilo no sustituido o sustituido, en el que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo, haloalquilo, fenilo, fenoxi, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino; hetarilo no sustituido o sustituido, en el que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino; o naftilo o quinolilo no sustituidos o sustituidos, en los que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo, haloalquilo, alquiltio, haloalquiltio, ariltio, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquilamino, di(alquil)amino;

Z es un enlace directo, C(O), C(S) o S(O)_p;

a es 1, 2 o 3;

p es 0, 1 o 2;

y sales del mismo.

2. Ariloazol-2-il-cianoetilamina, según la reivindicación 1, en la que

P es C-R₁ o N;

Q es C-R₂ o N;

V es C-R₈ o N;

W es C-R₉ o N;

X es C-R₁₀ o N;

Y es C-R₁₁ o N;

R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁, ya sea juntos o independientemente uno de otro, son hidrógeno, amino, amido, ciano, nitro,

- halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, ariltio, alcoxi C₁-C₆, fenoxi, alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₇, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, haloalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfínilo, haloalquil C₁-C₆-sulfínilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino, alquil C₁-C₆-carboxilamino, alquil C₁-C₆-amino-alcoxi C₁-C₆, dialquil C₁-C₆-aminoalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminoalquilo C₁-C₆, dialquil C₁-C₆-aminoalquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, formilo, HO₂C-, alquilo C₁-C₆-O₂C-, arilo no sustituido o sustituido o fenoxi sustituido o no sustituido, en los que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, ariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, haloalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfínilo, haloalquil C₁-C₆-sulfínilo; R₃, R₄ y R₅, ya sea juntos o independientemente uno de otro, son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tioalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-sulfínalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-sulfonilalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-sulfoniloxialquilo C₁-C₆; cicloalquilo C₃-C₇ no sustituido o sustituido, en los que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, ariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, haloalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfínilo, haloalquil C₁-C₆-sulfínilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino; o R₄ y R₅ junto con el carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo; R₆ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-tiocarbonilo o bencilo no sustituido o sustituido, en el que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, ariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, haloalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfínilo, haloalquil C₁-C₆-sulfínilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino; R₇ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-tiocarbonilo o fenilo no sustituido o sustituido, en el que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, ariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, haloalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfínilo, haloalquil C₁-C₆-sulfínilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino; o naftilo o quinolilo no sustituidos o sustituidos, en los que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y se seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, ariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, haloalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfínilo, haloalquil C₁-C₆-sulfínilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino; Z es un enlace directo, C(O), C(S) o S(O)_p; a es 1, 2 o 3; y p es 0, 1 o 2, y sales de la misma.
- 45 3. Ariloazol-2-il-cianoetilamina, según la reivindicación 2, en la que P y Q son N; V es C-R₈; W es C-R₉; X es C-R₁₀; Y es C-R₁₁;
- 50 R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁, ya sea juntos o independientemente uno de otro, son hidrógeno, amino, amido, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, ariltio, alcoxi C₁-C₆, fenoxi, alcoxi C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆, cicloalquiloxi C₃-C₇, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, haloalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfínilo, haloalquil C₁-C₆-sulfínilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino, alquil C₁-C₆-carboxilamino, alquil C₁-C₆-amino-alcoxi C₁-C₆, dialquil C₁-C₆-aminoalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminoalquilo C₁-C₆, dialquil C₁-C₆-aminoalquilo C₁-C₆, aminoalquilo C₁-C₆, formilo, HO₂C-, alquilo C₁-C₆-O₂C-, arilo no sustituido o sustituido o fenoxi sustituido o no sustituido, en los que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, ariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, haloalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfínilo, haloalquil C₁-C₆-sulfínilo; R₃, R₄ y R₆ son H; R₅ es metilo;
- 65 R₇ es fenilo no sustituido o sustituido, en el que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, ariltio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, haloalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-

- 5 C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino; hetarilo no sustituido o sustituido, en el que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente uno de otro y seleccionarse del grupo que consiste en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, arilitio, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, haloalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, di(alquil C₁-C₆)amino;
Z es C(O); y
a es 1; y
sales de la misma.
- 10 4. Ariloazol-2-il-cianoetilamina, según la reivindicación 1, en la que
P y Q son N;
V es C-R₈;
W es C-R₉;
X es C-R₁₀;
- 15 Y es C-R₁₁;
R₃, R₄ y R₆ son H;
R₅ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tioalquilo C₁-C₆, alquiloxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, o alquil C₁-C₆-sulfonilialquilo C₁-C₆;
R₇ es fenilo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, feniloxi, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-tio, haloalquil C₁-C₆-sulfinilo, haloalquil C₁-C₆-sulfonilo;
- 20 R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁, ya sea juntos o independientemente uno de otro, son hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, ciano, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alqueno C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, hidroxialquilo C₁-C₆, formilo, alquil C₁-C₆-aminoalquilo C₁-C₆, HO₂C-, alquilo C₁-C₆-O₂C-, o fenilo sustituido o no sustituido, en el que los
25 sustituyentes son alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;
Z es C(O);
a es 1; y
sales de la misma.
- 30 5. Ariloazol-2-il-cianoetilamina, según la reivindicación 1, en la que
P y Q son N;
V es C-R₈;
W es C-R₉; X es C-R₁₀;
Y es C-R₁₁;
- 35 R₃, R₄ y R₆ son hidrógeno;
R₅ es metilo, etilo, butilo, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂SCH₃, CH₂OSO₂CH₃;
R₇ es un fenilo sustituido con butilo, CF₃, fenilo, fenoxi, OCF₃, SCF₃, SOCF₃, SO₂CF₃;
R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁, cualquiera, independientemente uno de otro, es hidrógeno, metilo, CH₂NH₂, CH₂N(CH₃)₂, vinilo, CH₂OH, CH(OH)CH₂OH, CO₂H, CO₂CH₃, Ph-CF₃, F, Cl, Br, CF₃, OCF₃ o CN;
- 40 Z es C(O); y
a es 1, y
sales de la misma.
- 45 6. Ariloazol-2-il-cianoetilamina, según la reivindicación 1, en la que
P es N;
Q es C-R₂;
V es C-R₈;
W es C-R₉;
X es C-R₁₀;
- 50 Y es C-R₁₁;
R₂ es hidrógeno, Cl, metilo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, O(CH₂)₂OCH₃, o O(CH₂)₂N(CH₃)₂;
R₃, R₄ y R₆ son hidrógeno;
R₅ es metilo;
R₇ es fenilo sustituido por OCF₃, fenoxi, o SCF₃;
- 55 R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁, cualquiera, independientemente uno de otro, es hidrógeno, Cl, Br, alquilo C₁-C₆, CF₃, nitro, amino, amido, CO₂CH₃, o NHCOCH₃;
Z es C(O); y
a es 1,
sales de la misma.
- 60 7. Ariloazol-2-il-cianoetilamina, según la reivindicación 1, en la que
P es N;
Q es C-R₂ o N;
V es N;
- 65 W es C-R₉;
X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

R₂ es hidrógeno, Cl, Br, metoxi;

R₃, R₄ y R₆ son hidrógeno;

R₅ es metilo;

5 R₇ es fenilo sustituido por OCF₃, fenoxi, o SCF₃;

R₉, R₁₀ y R₁₁, cualquiera, independientemente uno de otro, es hidrógeno, Cl, Br, o metilo;

Z es C(O); y

a es 1,

sales de la misma.

10

8. Composición plaguicida que comprende un compuesto, según la reivindicación 1, y un portador aceptable como plaguicida.

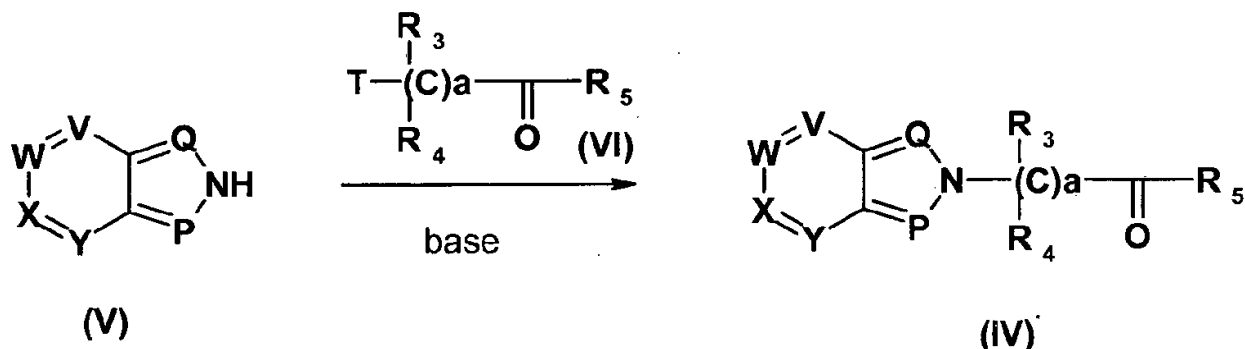
15

9. Composición plaguicida, según la reivindicación 8, que comprende además un compuesto plaguicida adicional.

10. Procedimiento de fabricación de los compuestos de fórmula (I), según la reivindicación 1, que comprende:

(i) obtener los compuestos de carbonilo de la fórmula (IV) mediante tratamiento de un NH-aril-azol de fórmula general (V) con el compuesto de fórmula general (VI)

20

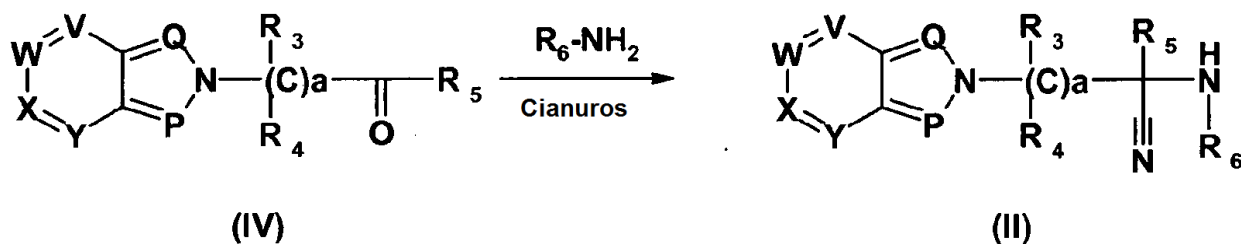


30

en la que, R₃, R₄, R₅, P, Q, V, W, X, Y, y a son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y T es un grupo saliente;

35 (ii) obtener los derivados α-amino nitrilo de fórmula (II) mediante tratamiento de los compuestos de carbonilo de la fórmula general (IV) con una fuente de cianuro con una amina de fórmula general R₆-NH₂ en presencia de una sal de amonio:

40

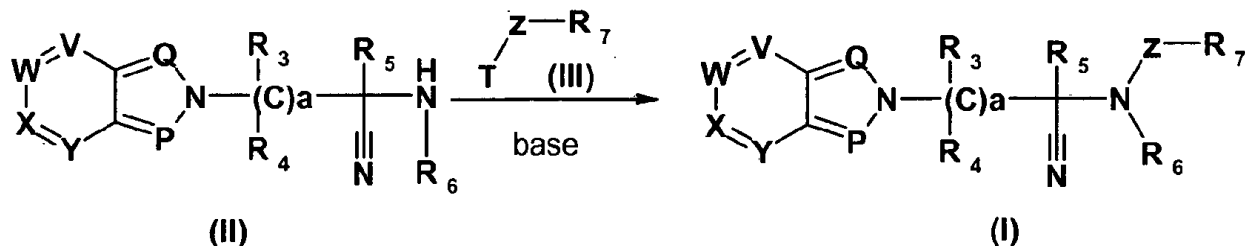


45

en la que, R₃, R₄, R₅, R₆, P, Q, V, W, X, Y, y a son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I); y

50 (iii) hacer reaccionar el compuesto (II) con el compuesto (III) en presencia de una base en un disolvente:

55



60

en la que, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, P, Q, V, W, X, Y, Z y a son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y T es un grupo saliente.

65

11. Compuesto, según la reivindicación 1, para utilizar en el tratamiento de una infección endoparasitaria en un mamífero con necesidad del mismo.

12. Compuesto, según la reivindicación 11, para utilizar en el que la infección endoparasitaria es con un helminto seleccionado del grupo que consiste de *Anaplocephala* (*Anoplocephala*), *Ancylostoma*, *Anecator*, *Ascaris*, *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*, *Cyathostomum*, *Cylicocycclus*, *Cylicodontophorus*, *Cylicostephanus*, *Craterostomum*, *Dictyocaulus*, *Dipetalonema*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Dracunculus*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Filaroides*, *Habronema*, *Haemonchus*, *Metastrongylus*, *Moniezia*, *Necator*, *Nematodirus*, *Nippostrongylus*, *Oesophagostomum*, *Onchocerca*, *Ostertagia*, *Oxyuris*, *Paracaris*, *Schistosoma*, *Strongylus*, *Taenia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris*, *Trichostrongylus*, *Triodontophorous*, *Uncinaria*, *Wuchereria*, y combinaciones de los mismos.

13. Compuesto, según la reivindicación 12, para utilizar en el que el helminto es *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Cooperia curticei*, *Nematodirus battus* y combinaciones de los mismos.

14. Compuesto, según la reivindicación 13, para utilizar en el que el helminto es *Haemonchus contortus* y el compuesto es un compuesto de fórmula (I) en la que:

P es N;

Q es C-R₂ o N;

V es C-R₈ o N;

W es C-R₉;

X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

R₂ es hidrógeno, Cl, Br, metilo o metoxi;

R₃, R₄ y R₆ son H;

R₅ es metilo;

R₇ es fenilo sustituido con OCF₃, SCF₃ o CHF₂CF₃;

R₈ es H, Cl, Br, F o CN;

R₉ es H, Cl o Br;

R₁₀ es H, Cl, Br o CF₃;

R₁₁ es H, Cl, Br o metilo;

Z es C(O); y

a es 1.

15. Compuesto, según la reivindicación 13, para utilizar en el que el helminto es *Haemonchus contortus* y el compuesto es un compuesto de fórmula (I) en la que:

P es N;

Q es C-R₂ o N;

V es N;

W es C-R₉;

X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

R₂ es hidrógeno, Cl, Br, metilo o metoxi;

R₃, R₄ y R₆ son H;

R₅ es metilo;

R₇ es fenilo sustituido con OCF₃ o SCF₃;

R₈ es H;

R₁₀ es Cl o Br;

R₁₁ es H;

Z es C(O); y

a es 1.

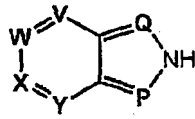
16. Compuesto, según la reivindicación 1, para utilizar en el tratamiento de una infección ectoparasitaria en un mamífero con necesidad del mismo.

17. Compuesto, según la reivindicación 16, para utilizar en el que la infección ectoparasitaria es con un ectoparásito seleccionado del grupo que consiste en pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas, piojos, moscardas y combinaciones de los mismos.

18. Compuesto, según la reivindicación 17, para utilizar en el que la infección ectoparasitaria es con pulgas.

19. Procedimiento de fabricación del compuesto de ariloazol-2-il-cianoetilamina, según la reivindicación 1, que comprende:

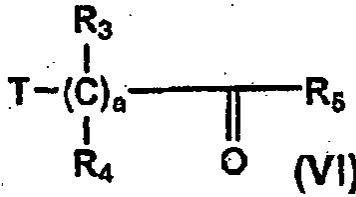
(a) (i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (V):



(V)

5

10 con un compuesto de fórmula (VI), en la que T es un grupo saliente:

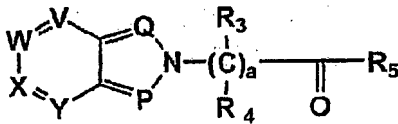


(VI)

15

20

para formar el compuesto de fórmula (IV):

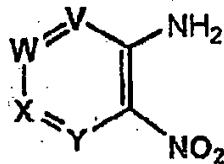


(IV)

25

30

o
 (a)(ii) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XVI):



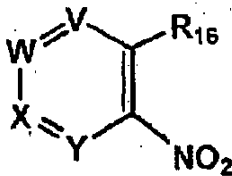
(XVI)

35

40

45

con NaNO₂/ácido; t-butilnitrilo o isoamilnitrilo y haluro de cobre para formar el compuesto de fórmula (XIV); en el que R₁₆ es un átomo de halógeno



(XIV)

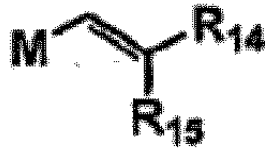
50

55

60

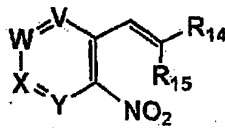
hacer reaccionar el compuesto de fórmula (XIV) con un compuesto de fórmula (XV); en el que M es trialquilestaño, ácido borónico o éster de boronilo; R₁₄ y R₁₅ se seleccionan de manera independiente entre alquilo C₁-C₄-carbonilo y alquilo C₁-C₄

65



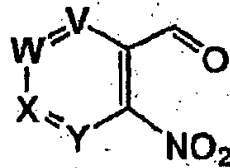
(XV)

para formar el compuesto de fórmula (XIII)



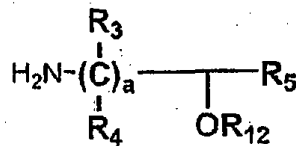
(XIII)

someter el compuesto de fórmula (XIII) a una escisión oxidativa para formar el compuesto de fórmula (X):



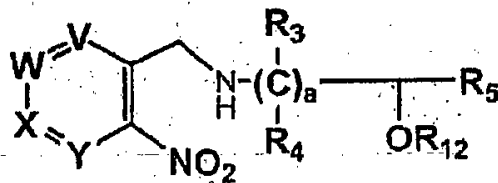
(X)

hacer reaccionar el compuesto de fórmula (X) con un compuesto de fórmula (XI):



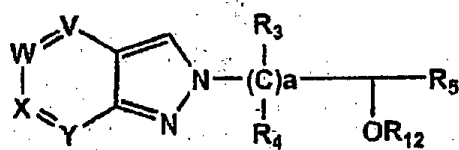
(XI)

en el que R₁₂ es un grupo de protección de hidroxilo:
para formar el compuesto de fórmula (IXa):



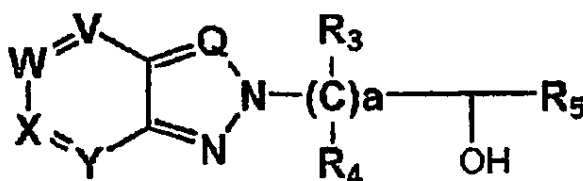
(IX)

someter el compuesto de fórmula (IXa) a una etapa de heterociclación para formar el compuesto de fórmula (VIIIb):

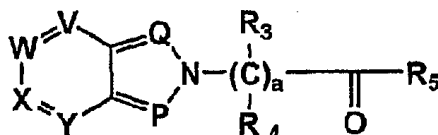


(VIII)

10 someter el compuesto de fórmula (VIII) a la desprotección del grupo de protección de hidroxilo para formar el compuesto de fórmula (VII):

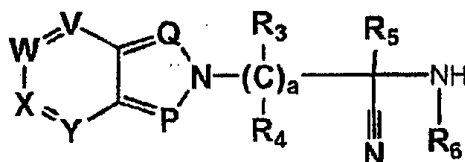


(VII) en el que Q es CH; y
oxidar el compuesto de fórmula (VII) para formar el compuesto de fórmula (IV);
25 (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (IV)



(IV)

35 con R6-NH2 para formar el compuesto de fórmula (II): y



(II)

50 (c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II) con T-Z-R7 en presencia de una base, para formar un compuesto, según la reivindicación 1, en el que P, Q, V, W, X, Y, R3, R4, R5, R6, R7, Z, y a son como se definen en la reivindicación 1.

20. Compuesto de ariloazol-2-il-cianoetilamina, según las reivindicaciones 1, 2 y 7, que se selecciona entre
55 N-[2-(6-Cloro-3-metoxi-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 3.001)
N-[2-(6-Cloro-3-metoxi-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 3.002)
N-[2-(6-Bromo-7-metil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 3.003)
60 N-[2-(6-Bromo-7-metil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 3.004).
N-[2-(6-Cloro-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 3.005)
N-[2-(6-Cloro-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 3.006)
N-[2-(6-Bromo-3-metoxi-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida
65 (compuesto No 3.007)

ES 2 549 377 T3

- N*-[2-(6-Cloro-3-metoxi-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 3.008)
- N*-[2-(6-Bromo-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 3.009)
- 5 *N*-[2-(6-Cloro-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 3.010)
- N*-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 3.011)
- N*-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 3.012)
- 10 *N*-[2-(6-Bromo-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto No 3.023)
- N*-[1-Ciano-2-(3,6-dicloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 3.017)
- N*-[2-(3-Bromo-6-cloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto No 3.019).

15