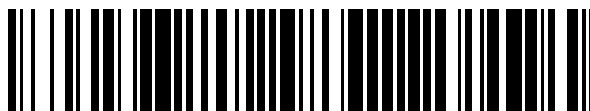


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 037**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 403/12</b>	(2006.01)	<b>C07D 241/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/74</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 215/38</b>	(2006.01)	<b>C07D 417/12</b>	(2006.01)
<b>C07D 215/42</b>	(2006.01)	<b>C07D 263/58</b>	(2006.01)
<b>C07D 217/06</b>	(2006.01)	<b>C07D 277/64</b>	(2006.01)
<b>C07C 205/06</b>	(2006.01)		
<b>C07D 333/66</b>	(2006.01)		
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 405/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 409/12</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.11.2013 PCT/US2013/070731**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.05.2014 WO14081697**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2013 E 13803337 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.06.2018 EP 2922845**

54 Título: **Compuestos y composiciones antihelmínticas y procedimiento de utilización de los mismos**

30 Prioridad:

**20.11.2012 US 201261728782 P**

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

**08.11.2018**

73 Titular/es:

**MERIAL, INC. (100.0%)  
3239 Satellite Boulevard  
Duluth, GA 30096, US**

72 Inventor/es:

**MENG, CHARLES Q.;  
LONG, ALAN;  
HUBER, SCOT;  
GURRALA, SRINIVAS REDDY;  
WILKINSON, DOUGLAS EDWARD y  
PACOFISKY, GREGORY**

74 Agente/Representante:

**SALVÀ FERRER, Joan**

ES 2 689 037 T3

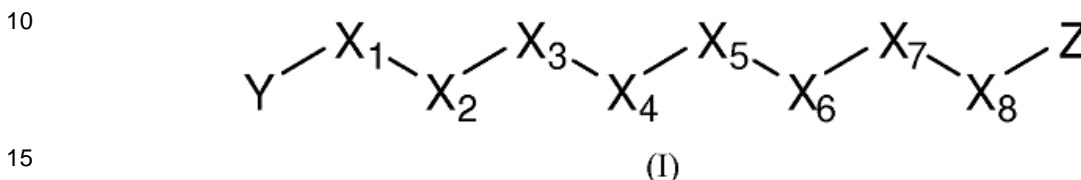
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 y composiciones antihelmínticas y procedimiento de utilización de los mismos

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente descripción se refiere a nuevos compuestos antihelmínticos de fórmula (I) y composiciones que contienen los compuestos:



en la que, al menos una de las variables Y y Z es un grupo carbocíclico o heterocíclico bicíclico. Las variables Y, X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, X<sub>3</sub>, X<sub>4</sub>, X<sub>5</sub>, X<sub>6</sub>, X<sub>7</sub>, X<sub>8</sub> y Z son como se definen a continuación. La descripción también se refiere a composiciones parasiticidas que comprenden los compuestos, y los procedimientos y usos de los compuestos para tratar y prevenir infecciones e infestaciones parasitarias en animales.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Los animales, tales como mamíferos y aves, son a menudo susceptibles a las infestaciones/infecciones de parásitos. Estos parásitos pueden ser ectoparásitos, tales como insectos, y endoparásitos, tales como filarias y otros gusanos. Los animales domésticos, tales como gatos y perros, a menudo se infestan con una o más de los siguientes ectoparásitos:

- pulgas (por ejemplo, *Ctenocephalides spp.*, tal como *Ctenocephalides felis* y similares),
- garrapatas (por ejemplo, *Rhipicephalus spp.*, *Ixodes spp.*, *Dermacentor spp.*, *Amblyoma spp.*, y similares),
- 30 - ácaros (por ejemplo, *Demodex spp.*, *Sarcoptes spp.*, *Otodectes spp.*, y similares),
- piojos (por ejemplo, *Trichodectes spp.*, *Cheyletiella spp.*, *Lignonathus spp.* y similares),
- mosquitos (*Aedes spp.*, *Culux spp.*, *Anopheles spp.* y similares) y
- moscas (*Hematobia spp.*, *Musca spp.*, *Stomoxys spp.*, *Dematobia spp.*, *Coclyomyia spp.* y similares).

35 Las pulgas son un problema particular porque no sólo afectan negativamente a la salud del animal o humano, sino que también causan una gran cantidad de estrés psicológico. Además, las pulgas también pueden transmitir agentes patógenos a animales y humanos, tal como la tenia (*Dipylidium caninum*).

De manera similar, las garrapatas también son perjudiciales para la salud física y psicológica del animal o humano. Sin embargo, el problema más grave asociado con las garrapatas es que son vectores de agentes patógenos en seres humanos y animales. Las principales enfermedades que son causadas por las garrapatas incluyen la borreliosis (enfermedad de Lyme causada por *Borrelia burgdorferi*), babesiosis (o piroplasmosis causadas por *Babesia spp.*) y rickettsiosis (por ejemplo fiebre maculosa de las Montañas Rocosas). Las garrapatas también liberan toxinas que causan inflamación o parálisis en el huésped. En ocasiones, estas toxinas son mortales para el huésped.

Del mismo modo, los animales de granja también son susceptibles a infestaciones de parásitos. Por ejemplo, el ganado se ve afectado por un gran número de parásitos. Los parásitos prevalentes entre el ganado en algunas regiones son garrapatas del género *Rhipicephalus*, especialmente los de la especie *microplus* (garrapata del ganado) *decoloratus* y *annulatus*. Las garrapatas, tales como *Rhipicephalus microplus* (anteriormente *Boophilus microplus*), son difíciles de controlar debido a que ponen huevos en el pasto cuando los animales de granja pastan. Esta especie de garrapatas se considera una garrapata de un huésped y pasa los estados inmaduro y adulto en un animal antes del hinchamiento de la hembra y se desprende del huésped para poner sus huevos en el medio. El ciclo de vida de la garrapata es aproximadamente de tres a cuatro semanas. Además de ganado, el *Rhipicephalus microplus* puede infestar búfalos, caballos, burros, cabras, ovejas, ciervos, cerdos y perros. Una carga pesada de garrapatas en animales puede disminuir la producción y daña la piel, así como transmite enfermedades, tales como babesiasis ("fiebre del ganado") y anaplasmosis.

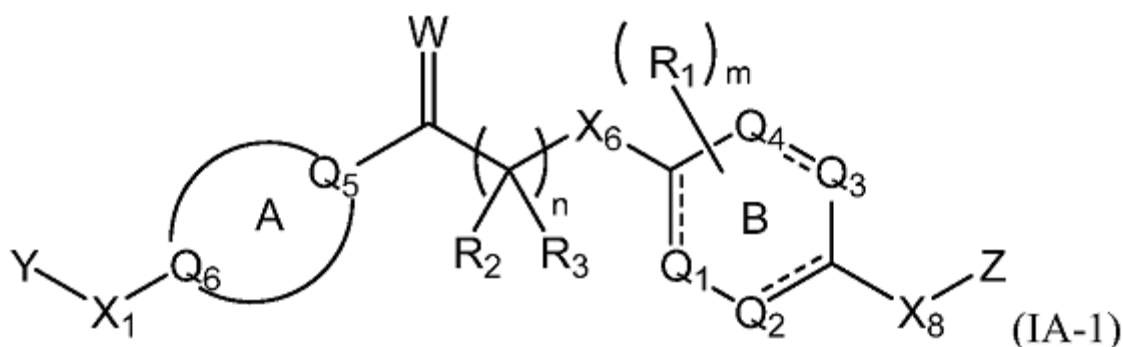
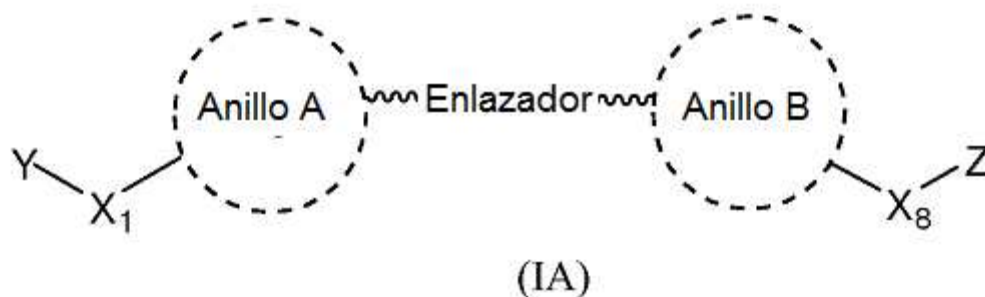
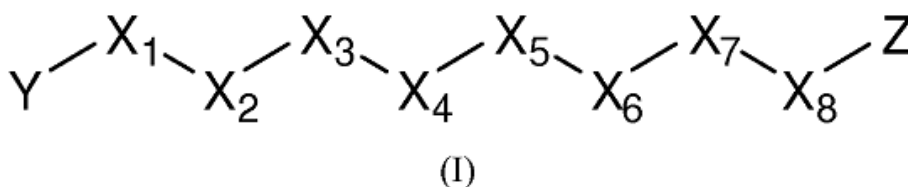
Los animales y los seres humanos también sufren de infecciones endoparasitarias incluyendo, por ejemplo, la helmintiasis que es causada por un grupo de gusanos parásitos clasificados como cestodos (tenia), nematodos (gusanos redondos) y trematodos (gusano plano). Estos parásitos afectan negativamente a la nutrición del animal y causan graves pérdidas económicas en cerdos, ovejas, caballos y ganado, así como afectan a los animales domésticos y aves de corral. Otros parásitos que se producen en el tracto gastrointestinal de animales y seres humanos incluyen *Ancylostoma*, *Necator*, *Ascaris*, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Capillaria*, *Toxocara*, *Toxascaris*, *Trichuris*, *Enterobius* y parásitos que se encuentran en la sangre u otros tejidos y órganos, tales como gusanos filariales y las etapas extraintestinales de *Stroglyoides*, *Toxocara* y *Trichinella*.

Otros endoparásitos que perjudican gravemente animales es *Dirofilaria immitis*, también conocido como gusano del corazón. Los huéspedes más comunes son los perros y los gatos, pero otros animales, tales como los hurones y mapaches, también pueden ser infectados. El gusano parásito se transmite por picaduras de mosquito que portan las larvas del gusano del corazón. Los gusanos adultos viven en los principales vasos sanguíneos del pulmón, causando inflamación de los vasos sanguíneos y, potencialmente, dando lugar a daño al corazón y muerte prematura. En las infecciones avanzadas, los gusanos penetran en el corazón también.

Recientemente, se informó de compuestos antihelmínticos con actividad contra varias especies de endoparásitos en los documentos WO 2009/077527 A1, WO 2010/115688 A1, WO 2010/146083 A1 y EP 2 468 096 A1. Aunque muchas infecciones parasitarias pueden ser tratadas con compuestos y composiciones antiparasitarias conocidas, hay una necesidad de nuevos agentes activos parasiticidas y composiciones veterinarias y procedimientos con una mayor eficacia, biodisponibilidad y espectro de cobertura para proteger animales contra endoparásitos y/o ectoparásitos. Esta invención aborda esta necesidad.

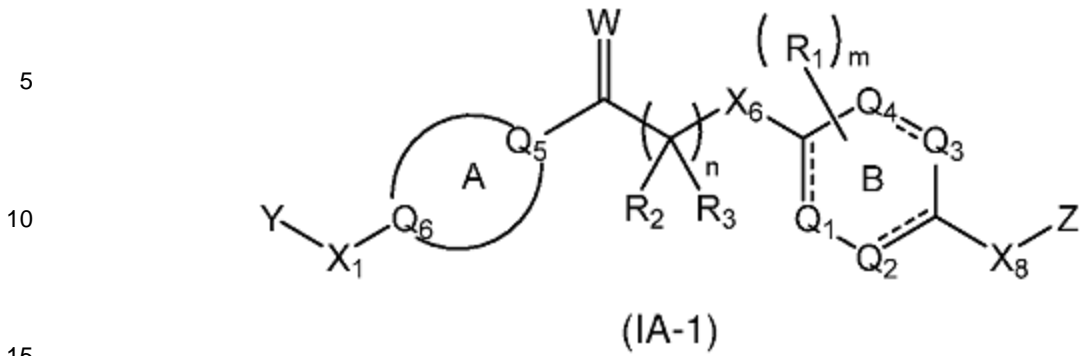
**CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCIÓN**

La presente descripción se refiere a compuestos antihelmínticos de fórmulas (I), (IA), (IA-1):



tal como se describe en este documento y composiciones que comprenden los compuestos en combinación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto antihelmíntico de fórmula (IA-1):



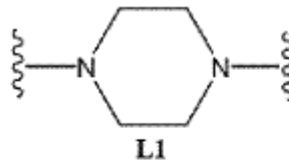
en la que:

Y es naftilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, indolilo, isoindolilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, o benzotiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más de cloro, fluoro, bromo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub> o SF<sub>5</sub>;

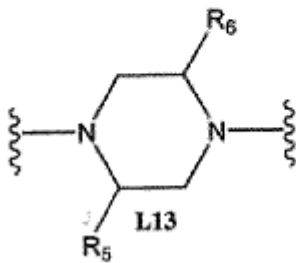
Z es fenilo opcionalmente sustituido por ciano, nitro, CF<sub>3</sub>, SF<sub>5</sub>, S(O)alquilo C<sub>1-3</sub>, S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, S(O)haloalquilo C<sub>1-3</sub> o S(O)<sub>2</sub> haloalquilo C<sub>1-3</sub>;

el anillo A es uno de L1, L13, L14 o L15:

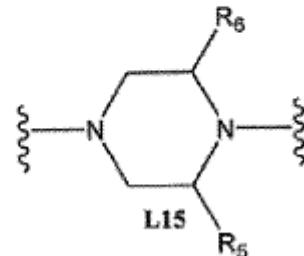
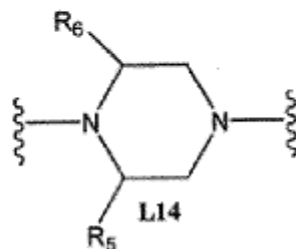
25



35



40



45 el anillo B es trans-ciclohexileno;

W es O;

X<sub>1</sub> es un enlace o -CH<sub>2</sub>-;

X<sub>6</sub> es -O-;

50 X<sub>8</sub> es un enlace, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -O- o -NH-, en el que CH<sub>2</sub> y -NH- están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son H;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>

n es 1; y

m es 0.

55

En una realización preferida, el anillo A es L.

En otra realización preferida, el Anillo A es L13 o L14.

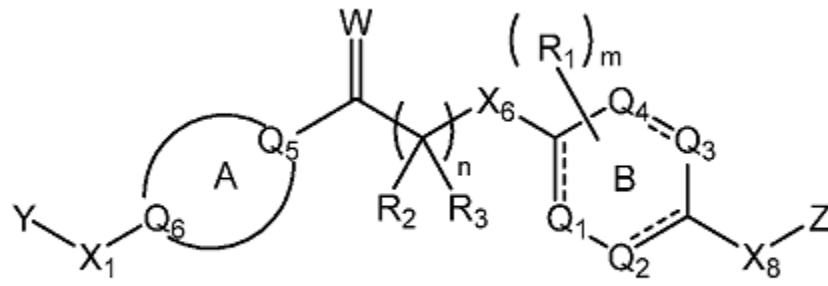
En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto antihelmíntico de fórmula (IA-1):

60

65

5

10



15

(IA-1)

que se selecciona de la siguiente tabla, en la que R<sub>1</sub> está ausente; y B = enlace:

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

<b>Z</b>	
<b>X<sub>8</sub></b>	NH
Anillo B	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
<b>X<sub>6</sub></b>	O
<b>R<sub>3</sub></b>	H
<b>R<sub>2</sub></b>	H
<b>n</b>	1
<b>W</b>	O
Anillo A	L1
<b>X<sub>1</sub></b>	B
<b>Y</b>	

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

<b>Z</b>						
<b>X<sub>8</sub></b>	NH	NH	NH	NH	NH	NH
Anillo B	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
<b>X<sub>6</sub></b>	O	O	O	O	O	O
<b>R<sub>3</sub></b>	H	H	H	H	H	H
<b>R<sub>2</sub></b>	H	H	H	H	H	H
<b>n</b>	1	1	1	1	1	1
<b>W</b>	O	O	O	O	O	O
Anillo A	L1	L1	L1	L1	L1	L1
<b>X<sub>1</sub></b>	B	B	B	B	B	B
<b>Y</b>						

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

	<b>Y</b>	<b>X<sub>1</sub></b>	Anillo A	<b>W</b>	<b>n</b>	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>R<sub>3</sub></b>	<b>X<sub>6</sub></b>	Anillo B	<b>X<sub>8</sub></b>	<b>Z</b>
		<b>B</b>	<b>L1</b>	<b>O</b>	<b>1</b>	<b>H</b>	<b>H</b>	<b>O</b>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<b>NH</b>	
		<b>B</b>	<b>L1</b>	<b>O</b>	<b>1</b>	<b>H</b>	<b>H</b>	<b>O</b>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<b>NH</b>	
		<b>B</b>	<b>L1</b>	<b>O</b>	<b>1</b>	<b>H</b>	<b>H</b>	<b>O</b>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<b>NMe</b>	
		<b>B</b>	<b>L1</b>	<b>O</b>	<b>1</b>	<b>H</b>	<b>H</b>	<b>O</b>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<b>NMe</b>	
		<b>B</b>	<b>L1</b>	<b>O</b>	<b>1</b>	<b>H</b>	<b>H</b>	<b>O</b>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<b>NMe</b>	
		<b>B</b>	<b>L1</b>	<b>O</b>	<b>1</b>	<b>H</b>	<b>H</b>	<b>O</b>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<b>NMe</b>	
		<b>B</b>	<b>L1</b>	<b>O</b>	<b>1</b>	<b>H</b>	<b>Me</b>	<b>O</b>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<b>NH</b>	



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

	<b>Z</b>	
	<b>X<sub>8</sub></b>	NH
	<b>Anillo B</b>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
	<b>X<sub>6</sub></b>	O
	<b>R<sub>3</sub></b>	Me
	<b>R<sub>2</sub></b>	H
	<b>n</b>	1
	<b>W</b>	O
	<b>Anillo A</b>	L1
	<b>X<sub>1</sub></b>	B
	<b>Y</b>	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

	<b>Y</b>	<b>X<sub>1</sub></b>	Anillo A	<b>W</b>	<b>n</b>	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>R<sub>3</sub></b>	<b>X<sub>6</sub></b>	Anillo B	<b>X<sub>8</sub></b>	<b>Z</b>
		B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
		B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NMe	
		B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
		B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
		B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
		B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
		B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Y	X <sub>1</sub>	Anillo A	W	n	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X <sub>6</sub>	Anillo B	X <sub>8</sub>	Z
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NMe	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NMe	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NMe	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

<b>Z</b>							
<b>X<sub>8</sub></b>	NH	NH	NH	NH	NH	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>
<b>Anillo B</b>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>X<sub>6</sub></b>	O	O	O	O	O	O	O
<b>R<sub>3</sub></b>	H	H	F	H	H	H	H
<b>R<sub>2</sub></b>	H	H	F	H	H	H	H
<b>n</b>	1	1	1	1	1	1	1
<b>W</b>	O	O	O	O	O	O	O
<b>Anillo A</b>	L1	L1	L1	L1	L1	L1	L1
<b>X<sub>1</sub></b>	B	B	B	B	B	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>
<b>Y</b>							

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65


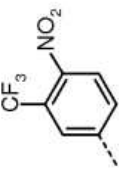
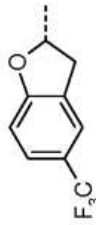
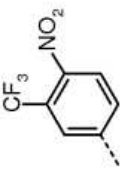

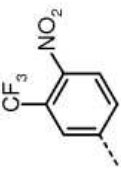
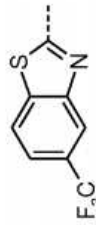
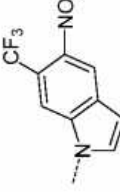
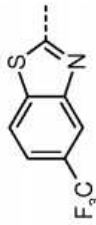
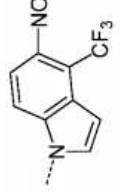
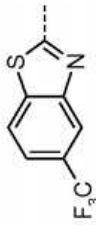
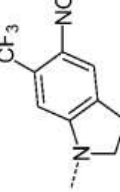
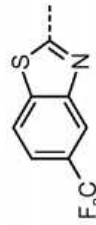
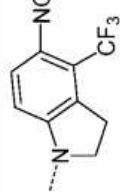
<b>Z</b>								
<b>X<sub>8</sub></b>	CO	CO	$\begin{matrix} \text{H} \\   \\ \text{---C---} \\   \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{H} \\   \\ \text{---C---} \\   \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{OH} \\   \\ \text{---C---} \\   \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{OH} \\   \\ \text{---C---} \\   \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\   \\ \text{---C---} \\   \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	
Anillo B	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	
<b>X<sub>6</sub></b>	O	O	O	O	O	O	O	
<b>R<sub>3</sub></b>	H	H	H	H	H	H	H	
<b>R<sub>2</sub></b>	H	H	H	H	H	H	H	
<b>n</b>	1	1	1	1	1	1	1	
<b>W</b>	O	O	O	O	O	O	O	
Anillo A	L1	L1	L1	L1	L1	L1	L1	
<b>X<sub>1</sub></b>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	
<b>Y</b>								

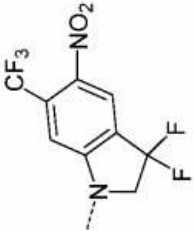
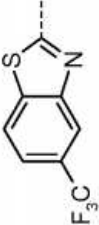
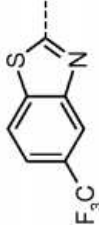
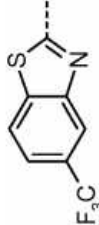









5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Y	X <sub>1</sub>	Anillo A	W	n	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X <sub>6</sub>	Anillo B	X <sub>8</sub>	Z
	CH <sub>2</sub>	L1	O	1	H	H	O	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NH	
	CH <sub>2</sub>	L1	O	1	H	H	O	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NH	
	CH <sub>2</sub>	L1	O	1	H	H	O	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	B	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	B	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	B	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	B	

5	<b>Z</b>	
10	<b>X<sub>8</sub></b>	B
15	Anillo B	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
20	<b>X<sub>6</sub></b>	O
25	<b>R<sub>3</sub></b>	H
30	<b>R<sub>2</sub></b>	H
35	<b>n</b>	1
40	<b>W</b>	O
45	Anillo A	L1
50	<b>X<sub>1</sub></b>	B
55	<b>Y</b>	
60		
65		
		
		
		
		















5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

	Y	X <sub>1</sub>	Anillo A	W	n	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X <sub>6</sub>	Anillo B	X <sub>8</sub>	Z
		CH <sub>2</sub>	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
		CH <sub>2</sub>	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
		$\begin{matrix} \text{H} \\   \\ \text{---C---} \\   \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
		$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\   \\ \text{---C---} \\   \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
		CH <sub>2</sub>	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
		CH <sub>2</sub>	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
		CH <sub>2</sub>	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	

5	<b>Z</b>	
10		
15	<b>X<sub>8</sub></b>	NH
20	<b>Anillo B</b>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
25		<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
30	<b>X<sub>6</sub></b>	O
35	<b>R<sub>3</sub></b>	H
40	<b>R<sub>2</sub></b>	H
45	<b>n</b>	1
50	<b>W</b>	O
55	<b>Anillo A</b>	L1
60	<b>X<sub>1</sub></b>	CH <sub>2</sub>
65	<b>Y</b>	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

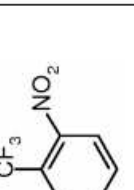
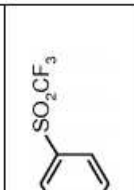
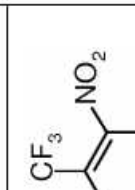
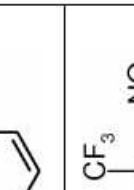
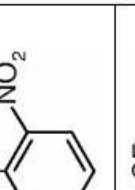
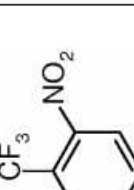
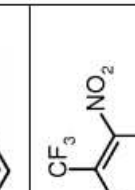
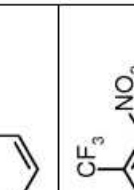
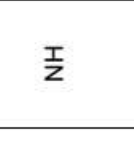
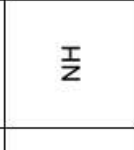




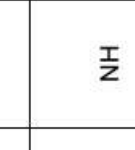

55

60

65

	<b>Z</b>	<b>X<sub>8</sub></b>	<b>Anillo B</b>	<b>X<sub>6</sub></b>	<b>R<sub>3</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>n</b>	<b>W</b>	<b>Anillo A</b>	<b>X<sub>1</sub></b>	<b>Y</b>
		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1		

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

<b>Y</b>								
<b>X<sub>1</sub></b>	H -C- CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	
<b>Anillo A</b>	L1	L1	L1	L1	L13	L13	L14	
<b>W</b>	O	O	O	O	O	O	O	
<b>n</b>	1	1	1	1	1	1	1	
<b>R<sub>2</sub></b>	H	H	H	H	H	H	H	
<b>R<sub>3</sub></b>	H	H	H	H	H	H	H	
<b>X<sub>6</sub></b>	O	O	O	O	O	O	O	
<b>Anillo B</b>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	
<b>X<sub>8</sub></b>	NH	NH	NH	NH	NH	NH	NH	
<b>Z</b>								





5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

<b>Z</b>	
<b>X<sub>8</sub></b>	NH
Anillo B	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
<b>X<sub>6</sub></b>	O
<b>R<sub>3</sub></b>	H
<b>R<sub>2</sub></b>	H
<b>n</b>	1
<b>W</b>	O
Anillo A	L1
<b>X<sub>1</sub></b>	B  CH <sub>2</sub>
<b>Y</b>	





La presente invención también se dirige a procedimientos para el tratamiento y la prevención de una infección parasitaria en un animal que comprende administrar al menos uno de los compuestos de la invención al animal. También se incluyen en la presente invención los usos de los compuestos para el tratamiento y/o prevención de infecciones parasitarias en animales y el uso de los compuestos en la preparación de un medicamento para el  
5 tratamiento y/o prevención de una infección parasitaria en un animal.

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

10 Otro aspecto de la invención son formas en estado sólido de los compuestos de la invención que consisten en formas cristalinas incluyendo cristales individuales, nanocristales, cocrystalos, complejos moleculares, hidratos, anhidratos, solvatos, desolvatos, clatratos y complejos de inclusión y formas no cristalinas incluyendo vidrio no cristalino y formas amorfas no cristalinas.

15 Estas y otras realizaciones se describen o son evidentes a partir de y son abarcadas por la siguiente descripción detallada.

### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

20 La presente invención proporciona compuestos antihelmínticos nuevos y inventivos de fórmulas (IA-1), tal como se describen en el presente documento y composiciones que comprenden los compuestos junto con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Se ha encontrado que los compuestos de la invención son altamente eficaces contra los parásitos internos (endoparásitos) que causan daño a los animales. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención también pueden utilizarse para combatir los parásitos externos (ectoparásitos) que  
25 causan daño a los animales.

Los compuestos se pueden combinar con uno o más agentes activos adicionales en composiciones para ampliar el alcance de la cobertura contra endoparásitos y ectoparásitos.

30 También se proporcionan procedimientos y usos de los compuestos y composiciones para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones e infestaciones parasitarias de animales, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto o composición de la invención al animal.

### **Definiciones**

35 Los términos utilizados en este documento tienen su significado habitual en la técnica a menos que se especifique lo contrario. Los restos orgánicos mencionados en las definiciones de las variables de la fórmula (I) son, como el término halógeno, términos colectivos para listados individuales de los miembros individuales del grupo. El prefijo C<sub>n</sub>-C<sub>m</sub> indica en cada caso el número posible de átomos de carbono en el grupo.

40 El término "animal" se utiliza en el presente documento para incluir todos los mamíferos, aves y peces e incluyen también todos los animales vertebrados. Los animales incluyen, pero no se limitan a, gatos, perros, ganado vacuno, pollos, vacas, ciervos, cabras, caballos, llamas, cerdos, ovejas y yaks. También incluye un animal individual en todas las etapas de desarrollo, incluyendo las etapas embrionaria y fetal. En algunas realizaciones, el animal será un  
45 animal no humano.

A menos que se indique lo contrario específicamente o sea aparente por el contexto, "agente activo" o "ingrediente activo" o "agente terapéutico" como se usa en esta memoria descriptiva, significa un compuesto antihelmíntico de la invención.

50 El término "ácido graso" se refiere a ácidos carboxílicos que tienen de 4 a 26 átomos de carbono.

Los términos "alcohol graso" o "alcohol alifático de cadena larga" se refieren a alcoholes alifáticos que contienen de 6 a 20 átomos de carbono.

55 El término "alquilo" se refiere a hidrocarburos saturados lineales, ramificados, cíclicos, primarios, secundarios o terciarios, incluyendo los que tienen de 1 a 20 átomos. En algunas realizaciones, los grupos alquilo incluirán grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Ejemplos de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, hexilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1-etilbutilo, 2-etilbutilo, 1,1,2-trimetilpropilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 1-etil-1-metilpropilo, 1-etil-2-metilpropilo, heptilo, octilo, 2-etilhexilo, nonilo y decilo y sus isómeros. Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> significa, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

65

El término "carbociclilo" se refiere a sistemas de anillos que contienen carbono, incluyendo grupos "cicloalquilo" y "arilo", tal como se definen en el presente documento.

Los grupos alquilo cíclicos, que están abarcados por alquilo, incluyen aquellos con 3 a 10 átomos de carbono que tienen anillos condensados individuales o múltiples. En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo incluyen grupos alquilo cíclicos C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> o C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>. Los ejemplos de grupos cicloalquilo no limitantes incluyen adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

Los grupos alquilo descritos en este documento pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, haloalcoxi, arilo, ariloxi, arilalcoxi, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, halógeno, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, carboxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, acilo, aciloxi, sulfanilo, sulfamoilo, amino, alquilamino o dialquilamino, amido, arilamino, alcoxi, haloalcoxi, ariloxi, nitro, ciano, azido, tiol, imino, ácido sulfónico; alquilo, haloalquilo o sulfato de arilo; alquilo, haloalquilo o aril sulfonilo; arilalquilsulfonilo; alquilo, haloalquilo o aril sulfonilo; arilalquilsulfonilo; haloalquilo alquilo o aril tio; tioarilalquilo; heteroariltio, heteroarilalquiltio, heteroarilsulfonilo, heteroarilalquilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heteroarilalquilsulfonilo, un éster de alquilo, haloalquilo o arilo, fosfonilo, fosfinilo, fosforilo, fosfina, tioéster, tioéter, haluro de ácido, anhídrido, oxima, hidracina, carbamato, ácido fosfórico, fosfato, fosfonato, o cualquier otro grupo funcional viable que no inhiba la actividad biológica de los compuestos de la invención, bien no protegido, o protegido, según sea necesario, tal como es conocido por los expertos en la técnica, por ejemplo, tal como se enseña en Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, tercera edición, 1999.

Los términos que incluyen el término "alquilo", tal como "alquilcicloalquilo", "cicloalquilalquilo", "alquilamino" o "dialquilamino" se entenderán que comprenden un grupo alquilo, tal como se define anteriormente, unido al otro grupo funcional, donde el grupo está unido al compuesto a través del último grupo indicado, tal como se entiende por los expertos en la técnica.

El término "alqueno" se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. En algunas realizaciones, los grupos alqueno pueden incluir grupos alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>. En otras realizaciones, alqueno incluye grupos alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización de alqueno, el número de dobles enlaces es 1-3, en otra realización de alqueno, el número de dobles enlaces es uno o dos. Otros rangos de dobles enlaces carbono-carbono y números de carbono también se contemplan dependiendo de la ubicación del resto alqueno en la molécula. Los grupos "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>" pueden incluir más de un doble enlace en la cadena. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-etenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo; 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-3-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo.

"Alquino" se refiere a cadenas de carbono lineales y ramificadas que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. En una realización de alquino, el número de triples enlaces es 1-3; en otra realización de alquino, el número de triples enlaces es uno o dos. En algunas realizaciones, los grupos alquino incluyen grupos alquino C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>. En otras realizaciones, los grupos alquino pueden incluir grupos alquino C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> o C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>. Otros rangos de enlaces triples carbono-carbono y el número de carbonos también se contemplan dependiendo de la ubicación del resto alqueno en la molécula. Por ejemplo, el término "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>" tal como se utiliza en este documento se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace, tal como etinilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, n-but-1-in-1-ilo, n-but-1-in-3-ilo, n-but-1-in-4-ilo, n-but-2-in-1-ilo, n-pent-1-in-1-ilo, n-pent-1-in-3-ilo, n-pent-1-in-4-ilo, n-pent-1-in-5-ilo, n-pent-2-in-1-ilo, n-pent-2-in-4-ilo, n-pent-2-in-5-ilo, 3-metilbut-1-in-3-ilo, 3-metilbut-1-in-4-ilo, n-hex-1-in-1-ilo, n-hex-1-in-3-ilo, n-hex-1-in-4-ilo, n-hex-1-in-5-ilo, n-hex-1-in-6-ilo, n-hex-2-in-1-ilo, n-hex-2-in-4-ilo, n-hex-2-in-5-ilo, n-hex-2-in-6-ilo, n-hex-3-in-1-ilo, n-hex-3-in-2-ilo, 3-metilpent-1-in-1-ilo, 3-metilpent-1-in-3-ilo, 3-metilpent-1-in-4-ilo, 3-metilpent-1-in-5-ilo, 4-metilpent-1-in-1-ilo, 4-metilpent-2-in-4-ilo o 4-metilpent-2-in-5-ilo y similares.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, que está sustituido por uno o más átomos de halógeno. Por ejemplo haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> incluye, pero no se limita a, clorometilo, bromometilo, diclorometilo, triclorometilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorofluorometilo, diclorofluorometilo, clorodifluorometilo, 1-cloroetilo, 1-bromoetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-cloro-2-fluoroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, 2,2-dicloro-2-fluoroetilo, 2,2,2-trichloroetilo, pentafluoroetilo

y similares.

El término "haloalquenilo" se refiere a un grupo alquenilo, tal como se define en el presente documento, que está sustituido por uno o más átomos de halógeno.

5

El término "haloalquinilo" se refiere a un grupo alquinilo, tal como se define en el presente documento, que está sustituido por uno o más átomos de halógeno.

"Alcoxi" se refiere a grupos alquilo-O-, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. Del mismo modo, los términos "alqueniloxi", "alquiniloxi", "haloalcoxi", "haloalqueniloxi", "haloalquiniloxi", "cicloalcoxi", "cicloalqueniloxi", "halocicloalcoxi," y "halocicloalqueniloxi" se refieren a los grupos alquenilo-O-, alquinilo-O-, haloalquilo-O-, haloalquenilo-O-, haloalquinilo-O-, cicloalquilo-O-, cicloalquenilo-O-, halocicloalquilo-O-, y halocicloalquenilo-O-, respectivamente, en los que alquenilo, alquinilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, halocicloalquilo y halocicloalquenilo son como se definen anteriormente. Ejemplos de alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>O-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHO-, n-butoxi, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-CH(CH<sub>3</sub>)O-, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-CH<sub>2</sub>O-, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO-, n-pentoxi, 1-metilbutoxi, 2-metilbutoxi, 3-metilbutoxi, 1,1-dimetilpropoxi, 1,2-dimetilpropoxi, 2,2-dimetil-propoxi, 1-etilpropoxi, n-hexoxi, 1-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 4-metilpentoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2-dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 2,3-dimetilbutoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 1-etilbutoxi, 2-etilbutoxi, 1,1,2-trimetilpropoxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 1-etil-1-metilpropoxi, 1-etil-2-metilpropoxi y similares.

20

El término "alquiltio" se refiere a alquil-S-, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. Del mismo modo, los términos "haloalquiltio", "cicloalquiltio," y similares, se refieren a haloalquil-S- y cicloalquil-S- donde haloalquilo y cicloalquilo son como se definen anteriormente.

25 El término "halotio" se refiere a (halógeno)<sub>5</sub>-S-, en el que halógeno es como se ha definido anteriormente. Un ejemplo de "halotio" es el grupo F<sub>5</sub>S-.

El término "alquilsulfinito" se refiere a alquil-S(O)-, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. Del mismo modo, el término "haloalquilsulfinito" se refiere a haloalquil-S(O)-, en el que haloalquilo es como se ha definido anteriormente.

30

El término "alquilsulfonilo" se refiere a alquil-S(O)<sub>2</sub>-, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. Del mismo modo, el término "haloalquilsulfonilo" se refiere a haloalquil-S(O)<sub>2</sub>-, en el que haloalquilo es como se ha definido anteriormente.

35

El término alquilamino y dialquilamino se refieren a alquil-NH- y (alquilo)<sub>2</sub>N- en el que alquilo es como se ha definido anteriormente. Del mismo modo, los términos "haloalquilamino" se refiere a haloalquil-NH-, en el que haloalquilo es como se ha definido anteriormente.

40 Los términos "alquilcarbonilo", "alcoxycarbonilo", "alquilaminocarbonilo" y "dialquilaminocarbonilo" se refieren a grupos alquil-C(O)-, alcoxi-C(O)-, alquilamino-C(O)- y dialquilamino-C(O)-, en los que alquilo, alcoxi, alquilamino y dialquilamino son como se han definido anteriormente. Del mismo modo, los términos "haloalquilcarbonilo", "haloalcoxycarbonilo", "haloalquilaminocarbonilo" y "dihaloalquilaminocarbonilo" se refieren a los grupos haloalquilo-C(O)-, haloalcoxi-C(O)-, haloalquilamino-C(O)- y dihaloalquilamino-C(O)-, en los que haloalquilo, haloalcoxi, haloalquilamino y dihaloalquilamino son como se han definido anteriormente.

45

"Ariilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático monovalente de 6 a 14 átomos de carbono que tienen un solo anillo o múltiples anillos condensados. En algunas realizaciones, los grupos ariilo incluyen grupos ariilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>. Los grupos ariilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, bifenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fenilciclopropilo, bifenileno, fluoreno, antraceno, acenafteno, fenantreno e indanilo. Ejemplos de grupos ariilo bicíclicos incluyen naftilo e indanilo. Los grupos ariilo pueden estar no sustituidos o sustituidos por uno o más restos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo, halocicloalquilo, halocicloalquenilo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi, haloalcoxi, haloalqueniloxi, haloalquiniloxi, cicloalcoxi, cicloalqueniloxi, halocicloalcoxi, halocicloalqueniloxi, alquiltio, haloalquiltio, cicloalquiltio, halocicloalquiltio, alquilsulfinito, alquilsulfonilo, alquinilo-sulfinito, haloalquilsulfinito, haloalquilsulfonilo, haloalquinilsulfinito, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, alquinilsulfonilo, haloalquilo-sulfonilo, haloalquilsulfonilo, haloalquinilsulfonilo, alquilamino, alquenilamino, alquinilamino, di(alquil)amino, di(alquenil)amino, di(alquinil)amino, o tri(alquilsililo).

50

60 El término "aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un grupo ariilo que está unido al compuesto parental a través de un puente de alquilenol dirradical, (-CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, donde n es 1 a 12 y donde "ariilo" es como se define anteriormente.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático monovalente de 1 a 15 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, que tiene uno o más heteroátomos de oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo, preferiblemente de 1 a 4 heteroátomos, o de 1 a 3 heteroátomos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados. Dichos grupos heteroarilo pueden tener un solo anillo (por ejemplo, piridilo o furilo) o

65

múltiples anillos condensados, siempre que el punto de unión sea a través de un átomo de anillo heteroarilo. Los heteroarilos preferidos incluyen piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, pirrolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo y benzotiofenilo. Los anillos heteroarilo pueden estar no sustituidos o 5 sustituidos por uno o más restos como se describe para arilo anteriormente.

"Heterociclilo", "heterocíclico" o "heterociclo" se refieren a grupos cíclicos totalmente saturados o insaturados, por ejemplo, sistemas anulares monocíclico de 3 a 7 miembros o monocíclico de 4 a 7 miembros; bicíclico de 7 a 11 o 10 tricíclico de 10 a 15 miembros, que tienen uno o más heteroátomos de oxígeno, azufre o nitrógeno en el anillo, 10 preferiblemente de 1 a 4 o de 1 a 3 heteroátomos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillo y puede estar no sustituido o sustituido por uno o más restos tal como se describe para los grupos arilo anteriormente.

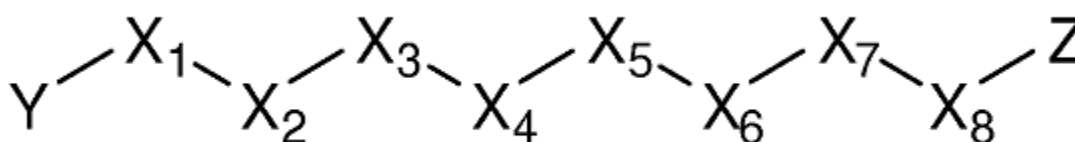
15 Los grupos heterocíclicos monocíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, pirrolilo, pirazolilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofuranilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tetrahidropirano, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido, tiamorfolinil sulfona, 1,3- 20 dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo, triazolilo, triazinilo, y similares.

Los grupos heterocíclicos bicíclicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, indolilo, isoindolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benz[d]isoxazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofuranilo, 25 dihidrobenzofuranilo, cromonilo, cumarinilo, cinnolinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, ftalazinilo, 1,2,3-benzotriazinilo, 1,2,4-benzotriazinilo, furopiridinilo (tal 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, tetrahidroisoquinolinilo, y similares.

30 Los grupos heterocíclicos tricíclicos de ejemplo incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo, y similares. Halógeno significa los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo. La designación de "halo" (por ejemplo, tal 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, tal como se ilustra con metilo como clorometilo (-CH<sub>2</sub>Cl), 35 diclorometilo (-CHCl<sub>2</sub>), triclorometilo (-CCl<sub>3</sub>)).

#### Compuestos antihelmínticos

En un primer aspecto de la divulgación, se proporciona un compuesto antihelmíntico de Fórmula (I):



(I)

50 en el que:

Y y Z son independientemente un grupo carbocíclico bicíclico o un grupo heterocíclico bicíclico opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, haloalcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo o dialquilaminocarbonilo, alquiltio, halotio, haloalquiltio, 55 alquilsulfino, haloalquilsulfino, alquilsulfono, haloalquilsulfono, arilo, ariloxi, arilalcoxi, ariltio, arilalquiltio, arilsulfino, arilsulfono, arilalquilsulfino, arilalquilsulfono, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, heteroariltio, heteroarilsulfino, heteroarilsulfono, heteroarilalquiltio, heteroarilalquilsulfino o heteroarilalquilsulfono; o uno de Y o Z es un grupo carbocíclico bicíclico o un grupo heterocíclico bicíclico opcionalmente sustituido por uno o más de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilo, 60 haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, haloalcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo o dialquilaminocarbonilo, alquiltio, halotio, haloalquiltio, alquilsulfino, haloalquilsulfino, alquilsulfono, haloalquilsulfono, arilo, ariloxi, arilalcoxi, ariltio, arilalquiltio, arilsulfino, arilsulfono, arilalquilsulfino, arilalquilsulfono, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, heteroariltio, heteroarilsulfino, heteroarilsulfono, heteroarilalquiltio, heteroarilalquilsulfino o heteroarilalquilsulfono; y el otro de Y o Z es alquilo, 65 alqueno, alquino, cicloalquilo, fenilo, heterociclilo o heteroarilo;

- en el que los grupos alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, fenilo, heterociclo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, alcocarbonilo, haloalcoxicarbonilo, aminocarbonilo,
- 5 alquilaminocarbonilo o dialquilaminocarbonilo, alquiltio, halotio, haloalquiltio, alquilsulfino, haloalquilsulfino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi, ariltio, arilalquiltio, arilsulfino, arilsulfonilo, arilalquilsulfino, arilalquilsulfonilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, heteroariltio, heteroarilsulfino, heteroarilsulfonilo, heteroarilalquiltio, heteroarilalquilsulfino y heteroarilalquilsulfonilo;
- 10  $X_1$  es un enlace, -O-, -C(O)-, -C(S)-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NHS(O)-, -S(O)-NH-, -NHSO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- en el que n es de 1 a 3, -C(O)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(O)-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -NHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -S-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-, -S(O)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, o -CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-, en el que cada NH-, -NHS(O)-, -S(O)-NH-, -NHSO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NH-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -C(O)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-C(O)-, -O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-, -NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-, -S-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S-, -S(O)-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>- está opcionalmente sustituido con oxo (=O) o uno o más de los grupos halógeno, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o arilo;
- 15  $X_2$  es un enlace seleccionado de un grupo alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, un grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, un grupo alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, un grupo carbocíclico de 3-8 miembros y un grupo heterocíclico de 3-8 miembros, en el que el grupo heterocíclico de 3-8 miembros contiene de uno a cuatro átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, y en el que de uno a tres de los átomos de carbono en el grupo alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> y grupo alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, puede ser reemplazado por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; y en el que el grupo alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, el
- 20 grupo alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, el grupo alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, el grupo carbocíclico de 3-8 miembros y el grupo heterocíclico de 3-8 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, haloalquiltio, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo y oxo (=O);
- 25  $X_3$  es un grupo dirradical seleccionado del grupo que consiste en un enlace, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, en el que n es de 1 a 3, -O-, -C(S)-, -C(O)-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, y un grupo oxetano (anillo de 4 miembros que contiene un átomo de oxígeno), en el que  $X_2$  y  $X_4$  pueden estar unidos a cualquier átomo de carbono del grupo oxetano; y en el que cada -CH<sub>2</sub>- en el grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, carbocíclico y halocarbocíclico;
- 30  $X_4$  es un enlace, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- en el que n es de 1 a 3, carbocíclico o heterocíclico, en el que los grupos -CH<sub>2</sub>-, carbocíclico y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, carbocíclico y halocarbocíclico;
- 35  $X_5$  está ausente o es un enlace, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> en el que n es 1 a 3, carbocíclico o heterocíclico, en el que cada -CH<sub>2</sub>- en el grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, los grupos carbocíclico y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, carbocíclico y halocarbocíclico;
- 40  $X_6$  es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- en el que n es de 1 a 3, -O-, -C(O)-, -C(S)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NH-, -C(O)-NH-, -C(S)-NH-, -NH-C(O)-, -NH-C(S)-, en el que cada -CH<sub>2</sub>- en el grupo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -NH-, -C(O)-NH-, -C(S)-NH-, -NH-C(O)-, -NH-C(S)- están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, carbocíclico, halocarbocíclico, carbocíclicoalquilo y halocarbocíclicoalquilo;
- 45  $X_7$  es un enlace, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- en el que n es de 1 a 3, alqueno, alquino, carbocíclico o heterocíclico, en el que cada uno de CH<sub>2</sub> en -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, alqueno, alquino, carbocíclico y heterocíclico están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino o aminoalquilo; y
- 50  $X_8$  es un enlace, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> en el que n es de 1 a 3, -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -NHS(O)-, -S(O)-NH-, -NHSO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NH- o -NH-, en el que cada CH<sub>2</sub> en -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -NHS(O)-, -S(O)-NH-, -NHSO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>NH- o -NH- están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, aminoalquilo, alquilo, haloalquilo, alqueno, haloalqueno, alquino, haloalquino, alcóxialquilo, carbocíclico, halocarbocíclico, carbocíclicoalquilo y halocarbocíclicoalquilo.
- 55 En una realización de esta divulgación, al menos uno de Y o Z es un grupo carbocíclico bicíclico opcionalmente sustituido. En otra, al menos uno de Y o Z es un grupo carbocíclico aromático bicíclico opcionalmente sustituido. En todavía otra, al menos uno de Y o Z es un grupo carbocíclico bicíclico no aromático opcionalmente sustituido. En todavía otra realización, al menos uno de Y o Z es naftilo, tetrahidronaftilo o indanilo sustituidos opcionalmente.
- 60 En otra realización de esta divulgación, al menos uno de Y o Z es un grupo heterocíclico bicíclico. En otra, al menos uno de Y o Z es un grupo heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido. En todavía otra, al menos uno de Y o Z es indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofurano, dihidrobenzofurano,
- 65 cromonilo, cumarino, benzopirano, cinolino, quinoxalino, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo [2,3-

c]piridinilo, furo [3,2-b]piridinilo] o furo [2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo o dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo) opcionalmente sustituidos.

En una realización de esta divulgación,  $X_1$  es un enlace,  $-C(O)-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-C(O)-CH_2-$ ,  $-CH_2-C(O)-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-NHCH_2-$  o  $-CH_2-NH-$ , en el que cada  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-C(O)CH_2-$ ,  $-CH_2-C(O)-$ ,  $-O-CH_2-$ ,  $-CH_2-O-$ ,  $-NH-CH_2-$ ,  $-CH_2-NH-$  está opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno, alquilo, haloalquilo o cicloalquilo.

En otra realización de esta divulgación,  $X_1$  es  $-NH-$ ,  $-NHS(O)-$ ,  $-S(O)-NH-$ ,  $-NHSO_2-$  o  $-SO_2NH-$ .

10 En otra realización de esta divulgación,  $X_1$  es un enlace,  $-CH_2-$  o  $-CH_2CH_2-$ , en el que cada  $-CH_2-$  o  $-CH_2CH_2-$  está sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno, alquilo o haloalquilo.

En una realización de esta divulgación,  $X_2$  es un grupo alquileo  $C_1-C_8$ , un grupo carbociclileno de 3-8 miembros o un grupo heterociclileno de 3-8 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que uno o más de los átomos de carbono en el grupo alquileo  $C_1-C_8$  pueden estar reemplazados por un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre; y en el que el grupo alquileo  $C_1-C_8$ , el grupo carbociclileno de 3-8 miembros y el grupo heterociclileno de 3-8 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, hidroxil, hidroxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo y oxo ( $=O$ ).

20 En una realización preferida de esta divulgación,  $X_2$  es  $-C(=O)-$  o alquileo  $C_1-C_3$  opcionalmente sustituido.

En otra realización de esta divulgación,  $X_2$  comprende una cadena de 3 a 6 átomos (como una cadena acíclica o parte de un anillo) que sirve de puente de  $X_1$  a  $X_3$ , en el que 1 o 2 de los átomos de la cadena son nitrógeno. En esta realización de esta divulgación, los átomos de nitrógeno en  $X_2$  están típicamente unidos a  $X_1$  y/o  $X_3$ .

En aún otra realización de esta divulgación,  $X_2$  comprende una cadena de 3 a 6 átomos (como una cadena acíclica o como parte de un anillo) que sirve de puente  $X_1$  a  $X_3$ , en el que 1 o 2 de los átomos de la cadena son nitrógeno y en el que uno o más de los grupos alquileo en la cadena están sustituidos con oxo ( $=O$ ).

30 En otra realización de esta divulgación,  $X_2$  es un grupo heterociclileno de 3-8 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno. En todavía otra,  $X_2$  es un grupo heterociclileno que contiene al menos dos átomos de nitrógeno. En aún otra,  $X_2$  es un grupo heterociclileno de 5 ó 6 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno.

35 En ciertas realizaciones preferidas de esta divulgación,  $X_2$  y/o  $X_7$  se seleccionan de uno de los enlazadores L a L 18 en la Tabla 1 a continuación, en la que las variables R y R' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo o arilalquilo;  $R_2$  y  $R_3$  son independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo, haloalquilo o carbociclilo;  $R_4$  es H, OH, halógeno o alquilo  $C_{1-3}$ ;  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-3}$  o haloalquilo  $C_{1-3}$ ; W y W' son cada uno independientemente O o S; y cada enlazador L1 a L18 en la tabla puede estar sustituido por uno o más de halógeno, ciano, alquilo  $C_1-C_6$ , hidroxil, tiol, alcoxi  $C_1-C_6$ , oxo o tiocarbonilo.

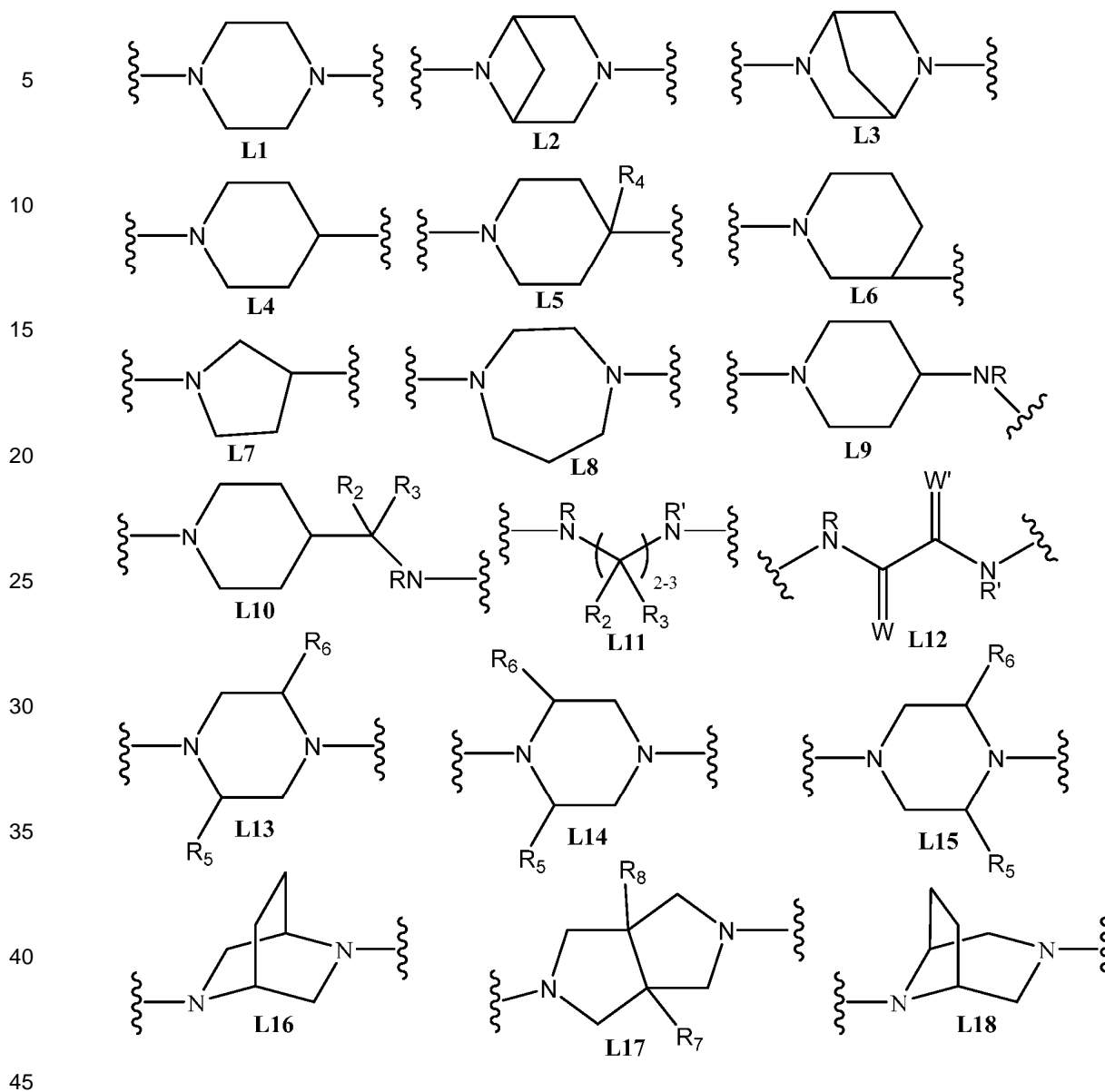
45

50

55

60

65

Tabla 1: Ejemplos de enlazadores  $X_2$  y  $X_7$ 

Se entenderá que los enlazadores  $X_2$  y  $X_7$  presentados en la Tabla 1 pueden estar unidos a  $X_1$  y/o  $X_3$  o  $X_6$  y/o  $X_8$  en cualquier posible átomo en el grupo enlazador. Típicamente, cuando los enlazadores  $X_2$  y/o  $X_7$  contienen uno o más átomos de nitrógeno, el átomo o átomos de nitrógeno estarán unidos a  $X_1$  y/o  $X_3$  o  $X_6$  y/o  $X_7$ .

En una realización de esta divulgación,  $X_2$  y/o  $X_7$  son L1. En otra realización preferida de esta divulgación,  $X_2$  y/o  $X_7$  es L2. En aún otra realización preferida de esta divulgación,  $X_2$  y/o  $X_7$  son L11 o L12. En otra,  $X_2$  y/o  $X_7$  son L13 o L14. En todavía otra,  $X_2$  y/o  $X_7$  son L13, en los que los grupos  $R_6$  y  $R_7$  están en una relación trans entre sí. En aún otra,  $X_2$  y/o  $X_7$  son L13, en los que los grupos  $R_6$  y  $R_7$  están en una relación cis entre sí. En otra realización,  $X_2$  y/o  $X_7$  son L14, en los que los grupos  $R_6$  y  $R_7$  están en una relación trans entre sí. En todavía otra,  $X_2$  y/o  $X_7$  son L14, en los que  $R_6$  y  $R_7$  se encuentran en una relación cis entre sí. En aún otra,  $X_2$  y/o  $X_7$  son L15, en los que  $R_6$  y  $R_7$  son trans entre sí. En todavía otra,  $X_2$  y/o  $X_7$  son L15, en los que  $R_6$  y  $R_7$  son cis entre sí. En todavía otra,  $X_2$  y/o  $X_7$  son L16, L17 o L18.

En ciertas realizaciones de esta divulgación,  $X_3$  es un enlace,  $-(CH_2)_n$ , en el que  $n$  es de 1 a 3,  $-C(S)-$  o  $-C(O)-$ , en el que cada átomo de carbono en el grupo  $-(CH_2)_n$  está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, alquilo o haloalquilo. En una realización preferida de esta divulgación,  $X_3$  es  $-C(O)-$ . En otra realización preferida de esta divulgación,  $X_3$  es  $-CH_2CH_2-$ , en el que cada uno de los átomos de carbono puede estar sustituidos por uno o dos grupos metilo. En aún otra realización de esta divulgación,  $X_3$  es un grupo oxetano.

En una realización de esta divulgación,  $X_4$  es un enlace. En otra,  $X_4$  es  $-(CH_2)_n-$  en el que  $n$  es 1 o 2, en el que cada  $-CH_2-$  está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalquilo y carbociclilo;

5

En otra realización de esta divulgación,  $X_5$  es un enlace o  $-(CH_2)_n-$  en el que  $n$  es 1 o 2 y en el que cada  $-CH_2-$  en el grupo  $-(CH_2)_n$  está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos grupos halógeno, alquilo, haloalquilo, o carbociclilo;

10 En aún otra realización de la presente divulgación de fórmula (I),  $X_6$  es  $-(CH_2)_n$  en el que  $n$  es 1 o 2,  $-O-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$  o  $-NH-$ , en el que cada  $-CH_2-$  en el grupo  $-(CH_2)_n$  o el  $NH$ , está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo, haloalquilo y carbociclilo. En una realización preferida de esta divulgación,  $X_6$  es  $CH_2$ . En otra realización preferida de esta divulgación,  $X_6$  es  $-O-$ .

15

En otra realización de la presente divulgación de fórmula (I),  $X_7$  es un enlace,  $-(CH_2)_n$  en el que  $n$  es de 1 a 3, carbociclileno o heterociclileno, en el que cada  $CH_2$  en  $-(CH_2)_n$ , carbociclileno y heterociclileno está opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, amino, alquilamino o dialquilamino o aminoalquilo. En otra realización,  $X_7$  es un grupo carbociclileno de 5 ó 6 miembros, tal como ciclohexileno o ciclopentileno. En aún otra,  $X_7$  es un grupo fenileno.

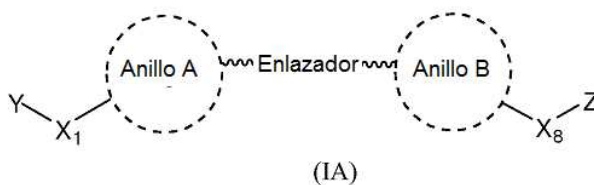
20

En aún otra realización de la presente divulgación de fórmula (I),  $X_8$  está ausente o es un enlace,  $-(CH_2)_n$  en el que  $n$  es de 1 a 3,  $-O-$ ,  $-C(O)-$  o  $-NH-$ , en el que cada  $CH_2$  en  $-(CH_2)_n$  y  $-NH-$  está opcionalmente sustituido independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo y haloalquilo. En una realización particularmente preferida de esta divulgación,  $X_8$  es  $-NH-$ . En otra,  $X_8$  es  $-C(O)-$ . En aún otra realización preferida de esta divulgación,  $X_8$  es  $-CH_2-$ ,  $-CF_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$  o  $-C(CH_3)_2-$ . En todavía otra,  $X_8$  es  $-NHS(O)-$ ,  $-S(O)-NH-$ ,  $-NHSO_2-$  o  $-SO_2NH-$ .

25

En un aspecto de la divulgación, los compuestos de fórmula (I) tienen la estructura (IA) que se muestra a continuación:

30



35

40

En el que las variables  $Y$ ,  $X_1$ ,  $X_8$  y  $Z$  son como se definen para la fórmula (I) anterior, el anillo A y el anillo B son independientemente un anillo carbociclileno o heterociclileno monocíclico de 3 a 8 miembros o bicíclico de 7 a 11 miembros, en el que el anillo heterocíclico contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de  $N$ ,  $O$  y  $S$ ; y el enlazador es el segmento  $-X_3-X_4-X_5-X_6-$  en el que  $X_3$ ,  $X_4$ ,  $X_5$  y  $X_6$  son como se definieron para la fórmula (I).

45

En una realización de la presente divulgación de fórmula (IA), el anillo A es uno de  $L1$  a  $L10$ ; o  $L13$  a  $L18$  tal como se define en la Tabla 1, que puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo o haloalquilo. En otra realización, el anillo A es ciclohexileno o fenileno, que puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo o haloalquilo. En otra realización de la presente divulgación de fórmula (IA), el anillo B es ciclohexileno o fenileno, que puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo o haloalquilo. En otra, el anillo B es uno de  $L1$  a  $L10$ ; o  $L13$  a  $L18$  tal como se define en la Tabla 1, que puede estar opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo o haloalquilo.

50

En una realización de la presente divulgación de fórmula (IA),  $X_1$  es un enlace, un  $-(CH_2)_n-$  opcionalmente sustituido en el que  $n$  es de 1 a 3, o  $-C(O)-$ .

55

En otra realización de la presente divulgación de fórmula (IA),  $X_8$  es  $-C(O)-$ ,  $-NH-$  o  $-(CH_2)_n-$  en el que  $n$  es de 1 a 3, en el que cada  $CH_2$  en  $-(CH_2)_n$  o  $-NH-$  puede estar opcionalmente sustituido.

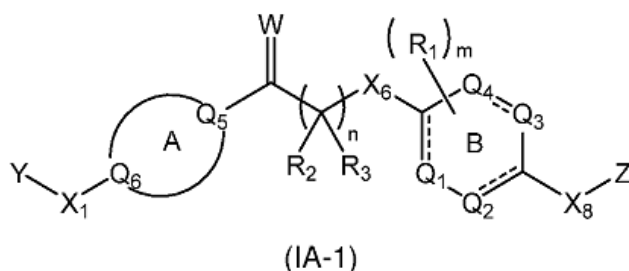
60 En todavía otra realización de la presente divulgación de fórmula (IA),  $Y$  y/o  $Z$  es fenilo o naftilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, hidroxialquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, halotio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi, ariltio, arilalquiltio, arilsulfinilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfinilo, arilalquilsulfonilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, heteroariltio, heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, heteroarilalquiltio, heteroarilalquilsulfinilo o heteroarilalquilsulfonilo, con la condición de que al menos uno de  $Y$  o  $Z$  sea naftilo.

65



En aún otra realización de la presente divulgación de fórmula (IA), Y y/o Z son independientemente fenilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, indolilo, isoindolilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, o benzotiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más grupos halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, hidroalquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquiltio, halotio, haloalquiltio, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi, ariltio, arilalquiltio, arilsulfinilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfinilo, arilalquilsulfonilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, heteroariltio, heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, heteroarilalquiltio, heteroarilalquilsulfinilo o heteroarilalquilsulfonilo, con la condición de que al menos uno de Y o Z sea un anillo bicíclico.

La presente invención proporciona el compuesto que tiene la estructura de fórmula (IA-1) que se muestra a continuación:



en la que:

Y es naftilo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, indolilo, isoindolilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, o benzotiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más de cloro, fluoro, bromo, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub> o SF<sub>5</sub>;

Z es fenilo opcionalmente sustituido por ciano, nitro, CF<sub>3</sub>, SF<sub>5</sub>, S(O) alquilo C<sub>1-3</sub>, S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, S(O)haloalquilo C<sub>1-3</sub> o S(O)<sub>2</sub> haloalquilo C<sub>1-3</sub>;

el anillo A es uno de L1, L13, L14 o L15;

el anillo B es trans-ciclohexileno;

W es O;

X<sub>1</sub> es un enlace o -CH<sub>2</sub>-;

X<sub>6</sub> es -O-;

X<sub>8</sub> es un enlace, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -O- o -NH-, en el que CH<sub>2</sub> y -NH- están opcionalmente sustituidos independientemente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>;

R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son H;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo C<sub>1-3</sub> y haloalquilo C<sub>1-3</sub>

n es 1; y

m es 0.

En otras realizaciones de fórmula (IA-1), la invención proporciona los compuestos de la Tabla 2 a continuación:

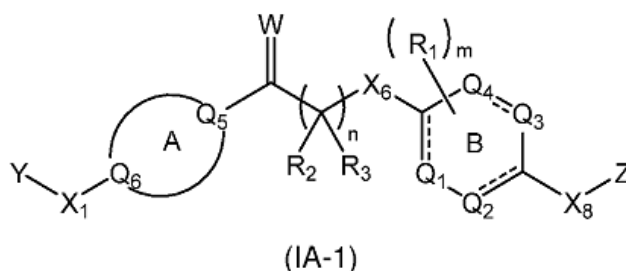


Tabla 2: Compuestos de fórmula (IA-1), en los que R1 no está presente; OX = grupo oxetano; B = enlace)

Y	X <sub>1</sub>	Anillo A	W	n	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X <sub>6</sub>	Anillo B	X <sub>8</sub>	Z	#
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH		14
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH		17
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH		20
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH		88
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH		89
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH		90
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH		97

5	#	98	99	160	161	232	233	236
10	Z							
15	X <sub>8</sub>	NH	NH	NH	NH	NH	NH	NH
20	Anillo B	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
25	X <sub>6</sub>	O	O	O	O	O	O	O
30	R <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	H
35	R <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	H
40	n	1	1	1	1	1	1	1
45	W	O	O	O	O	O	O	O
50	Anillo A	L1	L1	L1	L1	L1	L1	L1
55	X <sub>1</sub>	B	B	B	B	B	B	B
60	Y							

5	#	237	245	246	247	248	249	250	251
10	Z								
15	X <sub>8</sub>	NH	NMe	NMe	NMe	NMe	NH	NH	NH
20	Anillo B	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
25	X <sub>6</sub>	O	O	O	O	O	O	O	O
30	R <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	Me	Me	Me
35	R <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	H	H
40	n	1	1	1	1	1	1	1	1
45	W	O	O	O	O	O	O	O	O
50	Anillo A	L1	L1	L1	L1	L1	L1	L1	L1
55	X <sub>1</sub>	B	B	B	B	B	B	B	B
60	Y								

60

65

5	#	252	263	264	266	267	268	269
10	Z							
20	X <sub>8</sub>	NH	NH	NH	NH	NH	NH	NMe
25	Anillo B	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
30	X <sub>6</sub>	O	O	O	O	O	O	O
35	R <sub>3</sub>	Me	H	H	H	H	H	H
40	R <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	H
45	n	1	1	1	1	1	1	1
50	W	O	S	S	O	O	O	O
55	Anillo A	L1	L1	L1	L1	L1	L1	L1
60	X <sub>1</sub>	B	B	B	B	B	B	B
65	Y							

5	#	270	271	272	273	277	278	279
10	Z							
20	X <sub>8</sub>	NH	NH	NH	NH	NH	NH	NH
25	Anillo B	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
30	X <sub>6</sub>	O	O	O	O	O	O	O
35	R <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	H
40	R <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	H
45	n	1	1	1	1	1	1	1
50	W	O	O	O	O	O	O	O
55	Anillo A	L1	L1	L1	L1	L1	L1	L1
60	X <sub>1</sub>	B	B	B	B	B	B	B
65	Y							

5	#	281	282	283	289	290	293	314	
10	Z								
20	X <sub>8</sub>	NMe	NMe	NMe	NH	NH	NMe	NH	
25	Anillo B	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	
30	X <sub>6</sub>	O	O	O	O	O	O	O	
35	R <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	H	
40	R <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	H	
45	n	1	1	1	1	1	1	1	
50	W	O	O	O	O	O	O	O	
55	Anillo A	L1	L1	L1	L1	L1	L1	L1	
60	X <sub>1</sub>	B	B	B	B	B	B	B	
65	Y								

5	#	331	335	336	342	358	364	390	399
10	Z								
15	X <sub>8</sub>	NH	NH	NH	NH	NH	NH	NH	NH
20	Anillo B	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
25	X <sub>6</sub>	O	O	O	O	O	O	O	O
30	R <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	F	H
35	R <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	F	H
40	n	1	1	1	1	1	1	1	1
45	W	O	O	O	O	O	O	O	O
50	Anillo A	L1	L1	L1	L1	L1	L1	L1	L1
55	X <sub>1</sub>	B	B	B	B	B	B	B	B
60	Y								

65



5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

#	Z	X <sub>8</sub>	Anillo B	X <sub>6</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	n	W	Anillo A	X <sub>1</sub>	Y
400		NH	trans-C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	B	
402		NH-SO <sub>2</sub>	trans-C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	B	
403		NH-SO <sub>2</sub>	trans-C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
404		NH-SO <sub>2</sub>	trans-C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	B	
405		NH-SO <sub>2</sub>	trans-C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
132		CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
133		CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
134		CO	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	

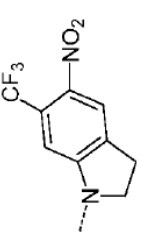
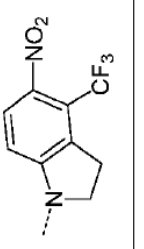
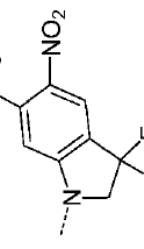
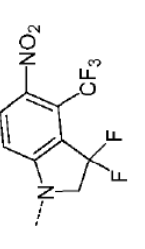
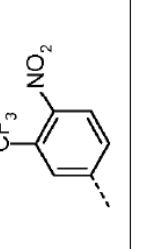
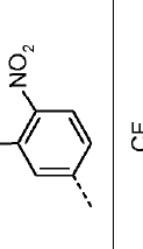
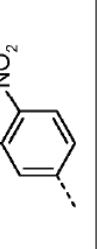
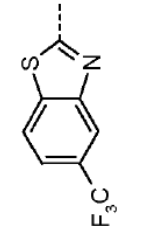
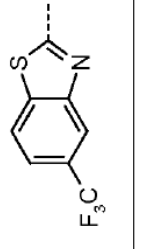
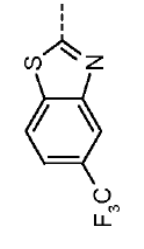
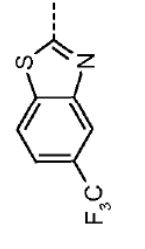
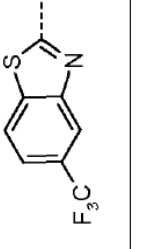
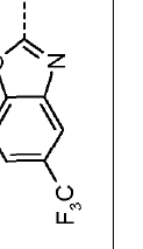
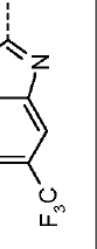
5	#	135	136	137	138	139	140	141
10	Z							
20	X <sub>8</sub>	CO						
25	Anillo B	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
30	X <sub>6</sub>	O	O	O	O	O	O	O
35	R <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	H
40	R <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	H
45	n	1	1	1	1	1	1	1
50	W	O	O	O	O	O	O	O
55	Anillo A	L1	L1	L1	L1	L1	L1	L1
60	X <sub>1</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>
65	Y							

#	142	143	144	145	146	147	152	153	
Z									
X <sub>8</sub>	CF <sub>2</sub>	CF <sub>2</sub>	NH	NH	NH	NH	O	O	
Anillo B	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>							
X <sub>6</sub>	O	O	O	O	O	O	O	O	
R <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	H	H	
R <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	H	H	
n	1	1	1	1	1	1	1	1	
W	O	O	O	O	O	O	O	O	
Anillo A	L1	L1	L1	L1	L1	L1	L1	L1	
X <sub>1</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	B	B	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	B	B	
Y									

5	#	154	155	148	149	150	151	156
10	Z							
20	X <sub>8</sub>	O	O	NH	NH	NH	NH	O
25	Anillo B							
30	X <sub>6</sub>	O	O	bond	bond	bond	bond	bond
35	R <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	H
40	R <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	H
45	n	1	1	1	1	1	1	1
50	W	O	O	O	O	O	O	O
55	Anillo A	L1	L1	L1	L1	L1	L1	L1
60	X <sub>1</sub>	B	CH <sub>2</sub>	B	CH <sub>2</sub>	B	B	CO
65	Y							

5	#	157	158	159	68	184	185	186	
10	Z								
20	X <sub>8</sub>	O	O	O	NH	NH	NH	NH	
25	Anillo B				C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	
30	X <sub>6</sub>	bond	bond	bond	O	O	O	O	
35	R <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	H	
40	R <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	H	
45	n	1	1	1	1	1	1	1	
50	W	O	O	O	O	O	O	O	
55	Anillo A	L1	L1	L1	L1	L1	L1	L1	
60	X <sub>1</sub>	B	B	B	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	
65	Y								

5	#	187	188	189	190	191	409	410
10	Z							
20	X <sub>8</sub>	NH	NH	NH	NH	NH	B	B
25	Anillo B	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
30	X <sub>6</sub>	O	O	O	O	O	O	O
35	R <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	H
40	R <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	H
45	n	1	1	1	1	1	1	1
50	W	O	O	O	O	O	O	O
55	Anillo A	L1	L1	L1	L1	L1	L1	L1
60	X <sub>1</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CO	CO	CO	B	B
65	Y							

5	#	411	412	413	414	415	416	395
10	Z							
15	X <sub>8</sub>	B	B	B	B	-NH-	-NH-	-NH-
20	Anillo B	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
25	X <sub>6</sub>	O	O	O	O	O	O	-NH-
30	R <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	-
35	R <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	-
40	n	1	1	1	1	1	1	0
45	W	O	O	O	O	OX	OX	O
50	Anillo A	L1	L1	L1	L1	L1	L1	L1
55	X <sub>1</sub>	B	B	B	B	B	CH <sub>2</sub>	B
60	Y							

#	Z	X <sub>8</sub>	Anillo B	X <sub>6</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	n	W	Anillo A	X <sub>1</sub>	Y
397		-NH-	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	-NMe-	-	-	0	O	L1	B	
24		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
76		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
77		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
78		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
79		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	C(O)	
80		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	C(O)	



5	#	81	82	83	84	85	86	87
10	Z							
15	X <sub>8</sub>	NH	NH	NH	NH	NH	NH	NH
20	Anillo B	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
25	X <sub>6</sub>	O	O	O	O	O	O	O
30	R <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	H
35	R <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	H
40	n	1	1	1	1	1	1	1
45	W	O	O	O	O	O	O	O
50	Anillo A	L1	L1	L1	L1	L1	L1	L1
55	X <sub>1</sub>	C(O)	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	C(O)	C(O)	C(O)
60	Y							
65								

5	#	260	261	262	265	280	299	310	377
10	Z								
20	X <sub>8</sub>	NH	NMe	NMe	NH	NMe	NH	NH	NH
25	Anillo B	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
30	X <sub>6</sub>	O	O	O	O	O	O	O	O
35	R <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	H	H
40	R <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	H	H
45	n	1	1	1	1	1	1	1	1
50	W	O	O	O	S	O	O	O	O
55	Anillo A	L1	L1	L1	L1	L1	L1	L1	L1
60	X <sub>1</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>		CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>
65	Y								

5	#	378	379	380	401	307	308	309	178
10	Z								
20	X <sub>8</sub>	NH	NH	NH	NH	NH	NH	NH	NH
25	Anillo B	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
30	X <sub>6</sub>	O	O	O	O	O	O	O	O
35	R <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	H	H
40	R <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	H	H
45	n	1	1	1	1	1	1	1	1
50	W	O	O	O	O	O	O	O	O
55	Anillo A	L1	L1	L1	L1	L13	L13	L15	L1
60	X <sub>1</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	B	CH <sub>2</sub>
65	Y								

5	#	179	180	181	182	183	234	235	253
10	Z								
20	X <sub>8</sub>	NH	NH	NH	NH	NH	NH	NH	NH
25	Anillo B	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
30	X <sub>6</sub>	O	O	O	O	O	O	O	O
35	R <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	H	H
35	R <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	H	H
40	n	1	1	1	1	1	1	1	1
40	W	O	O	O	O	O	O	O	O
45	Anillo A	L1	L1	L1	L1	L1	L1	L1	L1
50	X <sub>1</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	C(O)	C(O)	C(O)	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>
55	Y								
60									

5	#	254	255	256	257	258	259	274
10	Z							
20	X <sub>8</sub>	NH	NH	NMe	NMe	NMe	NMe	NH
25	Anillo B	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
30	X <sub>6</sub>	O	O	O	O	O	O	O
35	R <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	H
40	R <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	H
45	n	1	1	1	1	1	1	1
50	W	O	O	O	O	O	O	O
55	Anillo A	L1	L1	L1	L1	L1	L1	L1
60	X <sub>1</sub>			CH <sub>2</sub>		CH <sub>2</sub>		CH <sub>2</sub>
65	Y							

5	#	275	284	285	286	287	288	291
10	Z							
20	X <sub>8</sub>	NMe	NMe	NH	NH	NH	NH	NH
25	Anillo B	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
30	X <sub>6</sub>	O	O	O	O	O	O	O
35	R <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	H
40	R <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	H
45	n	1	1	1	1	1	1	1
50	W	O	O	O	O	O	O	O
55	Anillo A	L1	L1	L1	L1	L1	L1	L1
60	X <sub>1</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>
65	Y							

#	Z	X <sub>8</sub>	Anillo B	X <sub>6</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	n	W	Anillo A	X <sub>1</sub>	Y
292		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
294		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
300		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1		
301		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
302		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
304		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1		
406		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1		

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

#	Z	X <sub>8</sub>	Anillo B	X <sub>6</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	n	W	Anillo A	X <sub>1</sub>	Y
305		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
306		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
312		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
313		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
315		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
316		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
318		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	



5	#	319	320	321	322	323	324	325
10	Z							
20	X <sub>8</sub>	NH	NH	NH	NH	NH	NH	NH
25	Anillo B	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
30	X <sub>6</sub>	O	O	O	O	O	O	O
35	R <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	H
40	R <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	H
45	n	1	1	1	1	1	1	1
50	W	O	O	O	O	O	O	O
55	Anillo A	L1	L1	L1	L1	L1	L1	L1
60	X <sub>1</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>
65	Y							

5	#	326	330	338	343	344	375	376
10	Z							
20	X <sub>8</sub>	NH	NH	NH	NH	NH	NH	NH
25	Anillo B	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
30	X <sub>6</sub>	O	O	O	O	O	O	O
35	R <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	H
40	R <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	H
45	n	1	1	1	1	1	1	1
50	W	O	O	O	O	O	O	O
55	Anillo A	L1	L1	L1	L1	L1	L1	L1
60	X <sub>1</sub>	CH <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{H}_2\text{H} \\   \\ -\text{C}-\text{C}- \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	C(O)	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ -\text{C}- \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>
65	Y							

#	Z	X <sub>8</sub>	Anillo B	X <sub>6</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	n	W	Anillo A	X <sub>1</sub>	Y
365		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L13	CH <sub>2</sub>	
370		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L13	CH <sub>2</sub>	
371		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L14	CH <sub>2</sub>	
311		O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
297		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
298		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1		
327		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	

65

5	#	328	329	332	333	334	357	372	
10	Z								
20	X <sub>8</sub>	NH	NH	NH	NH	NH	NH	NH	
25	Anillo B	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	
30	X <sub>6</sub>	O	O	O	O	O	O	O	
35	R <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	H	
40	R <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	H	
45	n	1	1	1	1	1	1	1	
50	W	O	O	O	O	O	O	O	
55	Anillo A	L1	L1	L1	L1	L1	L13	L14	
60	X <sub>1</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	
65	Y								

5	#	373	374	391	392	393	394	407
10	Z							
20	X <sub>8</sub>	NH	NH	NH	NH	NH	NH	NH
25	Anillo B	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
30	X <sub>6</sub>	O	O	O	O	O	O	O
35	R <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	H
40	R <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	H
45	n	1	1	1	1	1	1	1
50	W	O	O	O	O	O	O	O
55	Anillo A	L13	L14	L1	L1	L1	L1	L16
60	X <sub>1</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	B	B	CH <sub>2</sub>	B	B
65	Y							

5	#	408	417	418	419	420	421	422
10	Z							
15	X <sub>8</sub>	NH	NH	NH	NH	NH	NH	NH
20	Anillo B	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
25	X <sub>6</sub>	O	O	O	O	O	O	O
30	R <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	H
35	R <sub>2</sub>	H	H	H	H	H	H	H
40	n	1	1	1	1	1	1	1
45	W	O	O	O	O	O	O	O
50	Anillo A	L16	L1	L1	L1	L1	L1	L1
55	X <sub>1</sub>	CH <sub>2</sub>	B	B	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	B	B
60	Y							
65								

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

#	Z	X <sub>8</sub>	Anillo B	X <sub>6</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>2</sub>	n	W	Anillo B	X <sub>1</sub>	Y
423		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	B	
424		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
425		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
426		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
427		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L15	B	

Se encontró que los compuestos de la invención mostraban una permeabilidad superior en comparación con los compuestos de la técnica anterior. Para un compuesto dosificado por vía oral, la permeabilidad de un compuesto a través de las células del epitelio a lo largo del tracto gastrointestinal es un factor limitante importante para la absorción oral y la disponibilidad sistémica del compuesto. Por lo tanto, la permeabilidad de un compuesto que actúa sistémicamente es una característica que puede afectar significativamente la eficacia de un compuesto contra parásitos internos y/o externos cuando se administra por vía oral o por vía tópica.

En una realización, los compuestos de la invención muestran sorprendentemente una permeabilidad mejorada en comparación con los compuestos de la técnica anterior que tienen solamente anillos monocíclicos en la posición correspondiente a Y y/o Z (por ejemplo, compuestos de los documentos WO 2009/077527 y EP 2468096). Se espera que la permeabilidad significativamente mayor de los compuestos de la invención dé lugar a una mayor eficacia in vivo contra los parásitos internos, tales como nematodos, y parásitos externos que consumen comidas de sangre. Esto es porque el aumento de la permeabilidad a través del intestino de los mamíferos aumenta la cantidad de los compuestos activos presentes en la circulación de la sangre para la liberación y la captación en los sitios requeridos. Además, es probable que el aumento de la permeabilidad de los compuestos dé lugar a un aumento de la permeabilidad a través del tejido de nematodo. Además, un aumento de la permeabilidad de los compuestos activos puede dar lugar a un mejor etapa transdérmico de los compuestos al torrente sanguíneo después de la administración tópica.

En una realización, los compuestos de la invención muestran aproximadamente del 20% a aproximadamente el 30% de permeabilidad más alta que los compuestos de la técnica anterior. En otra realización, los compuestos de la invención muestran de aproximadamente 40% a aproximadamente 60% o de aproximadamente 50% a aproximadamente 70% de permeabilidad más alta que los compuestos de la técnica anterior. En todavía otras realizaciones, los compuestos de la invención muestran de aproximadamente 60% a aproximadamente 100% de permeabilidad más alta. En aún otras realizaciones, los compuestos de la invención muestran de aproximadamente 20% a aproximadamente 50% o de aproximadamente 30% a aproximadamente 75% de permeabilidad más alta en comparación con los compuestos de la técnica anterior. En aún otras realizaciones, los compuestos de la invención muestran de aproximadamente 50% a aproximadamente 100% de permeabilidad más alta en comparación con los compuestos de la técnica anterior.

En otras realizaciones, los compuestos de la invención muestran de aproximadamente 50% a aproximadamente 500% de permeabilidad más alta que los compuestos de la técnica anterior. En otras realizaciones, los compuestos de la invención muestran de aproximadamente 100% a aproximadamente 500% de permeabilidad más alta que los compuestos de la técnica anterior. En aún otras realizaciones, los compuestos de la invención muestran de aproximadamente 200% a aproximadamente 400% de permeabilidad más alta. En otras realizaciones, los compuestos de la invención muestran de aproximadamente 100% a aproximadamente 300% de permeabilidad más alta o de aproximadamente 200% a aproximadamente 300% de permeabilidad más alta que los compuestos de la técnica anterior. En aún otras realizaciones, los compuestos de la invención presentan de aproximadamente 100% a aproximadamente 200% de permeabilidad más alta en comparación con los compuestos de la técnica anterior. En otras realizaciones, los compuestos de la invención muestran de aproximadamente 300% a aproximadamente 500% de permeabilidad más alta o de aproximadamente 400% a aproximadamente 500% de permeabilidad más alta en comparación con los compuestos de la técnica anterior.

#### 45 Composiciones de la invención

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones parasiticidas que comprenden al menos un compuesto antihelmíntico de fórmula (I) de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable. 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.

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.

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 algínico; 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.
- 10 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. Las cápsulas también pueden 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.
- 15 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
- 20 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.
- 25 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.
- 30 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.
- 35 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 C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>. En otra realización, la
- 40 fase oleosa representará un intervalo de % v/v seleccionado del grupo que consiste de aproximadamente 2 a aproximadamente 15%; de aproximadamente 7 a aproximadamente 10%; y de aproximadamente 8 a aproximadamente 9% v/v de la microemulsión.
- 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.
- 45 Los tensioactivos para la microemulsión incluyen dietilenglicol monoetil éter, dipropilenglicol monometil éter, glicéridos C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub> poliglicosilados o poliglicerilo-6 dioleato. Además de estos tensioactivos, los cotensioactivos incluyen alcoholes de cadena corta, tales como etanol y propanol.
- 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
- 60 cotensioactivo en la microemulsión.
- 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.

Las suspensiones acuosas pueden contener el material activo en mezcla con excipientes adecuados para la  
5 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 alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por  
10 ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales 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  
15 aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes y/o agentes amargantes, tales como los expuestos anteriormente.

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  
20 los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, amargantes, aromatizantes y colorantes.

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  
25 aromatizantes y/o un agente o agentes colorantes.

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 de los compuestos antihelmínticos de la invención, la pasta también puede contener sílice de  
30 pirólisis; un modificador de viscosidad; un portador; opcionalmente, un absorbente; y, opcionalmente, un colorante, estabilizador, agente tensioactivo, o conservante.

El procedimiento para preparar una formulación de pasta comprende las etapas de:

- (a) disolver o dispersar el compuesto antihelmíntico en el portador mediante mezcla;
- 35 (b) añadir la sílice de pirólisis al portador que contiene el compuesto antihelmíntico disuelto y mezclar hasta que la sílice se dispersa en el portador;
- (c) permitir que el producto intermedio formado en (b) se estabilice 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.

40 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 al menos un compuesto antihelmíntico de fórmula (I), 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.

45 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 polioxietileno (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  
50 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.

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  
55 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.  
60 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.  
65

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 5 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 10 de una región localizada es una tira, por ejemplo una tira de la cabeza a la cola del animal.

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. 15

Entre los disolventes orgánicos que se pueden utilizar en la invención se incluyen, pero no se limitan a: citrato de acetiltributilo, ésteres de ácidos grasos, tales como el éster dimetilico, 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 20 líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona incluyendo N-metilpirrolidona, dietilenglicol monoetil éter, propilenglicol monometil éter, propilenglicol monoetiléter éter, etilenglicol, adipato de diisobutilo, adipato de diisopropilo (también conocido como CERAPHYL 230), triacetina, acetato de butilo, acetato de octilo, carbonato de propileno, carbonato de butileno, dimetilsulfóxido, amidas orgánicas que incluyen dimetilformamida y dimetilacetamida, y ftalato de dietilo, o una mezcla de al menos dos de estos disolventes. 25

En una realización de la invención, el portador farmacéutica o veterinariamente aceptable de la formulación comprende alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o ésteres de los mismos (incluyendo acetatos, tales como acetato de etilo, acetato de butilo y similares), ácidos grasos saturados C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub> o ésteres de los mismos, ácidos grasos monoinsaturados C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub> o ésteres de los mismos, monoésteres o diésteres de diácidos alifáticos, monoésteres de glicerol (por ejemplo, 30 monoglicéridos), diésteres de glicerol (por ejemplo diglicéridos), triésteres de glicerol (por ejemplo, triglicéridos, tales como triacetina), glicoles, glicol éteres, ésteres de glicol o carbonatos de glicol, polietilenglicoles de diversos grados (PEGs) o monoésteres, diéteres, monoésteres o diésteres de los mismos (por ejemplo, dietilenglicol monoetil éter), o mezclas de los mismos. 35

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 C<sub>8</sub> a C<sub>12</sub>). En otra realización de la invención, se puede añadir un emoliente y/o agente de difusión y/o agente formador 40 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, 2-pirrolidonas, incluyendo, pero sin limitación, N-metilpirrolidona, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina, carboximetilcelulosa de sodio, aceites de silicona, aceites de 45 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, 50 los derivados de aceite de coco),

(c) tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario solubles en agua de fórmula N<sup>+</sup>R'R''R''' Y<sup>-</sup>, en la que los radicales R son radicales hidrocarbonados opcionalmente hidroxilados e Y<sup>-</sup> 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, 55

(d) sales de amina de fórmula N<sup>+</sup>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 60 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 65 (g) una mezcla de al menos dos de estos agentes.

El disolvente se utilizará en proporción con la concentración del compuesto antihelmíntico de fórmula (I) y su solubilidad en este disolvente. Se trató de que el volumen fuera el más bajo posible. El vehículo compone la

diferencia al 100%.

En una realización de la cantidad de emoliente, el emoliente se utiliza en una proporción de 0,1 a 50% y 0,25 a 5%, en volumen.

5

En otra realización de la invención, la composición puede estar en forma de solución lista para su uso como se describe en la patente de Estados Unidos No. 6.395.765. Además del compuesto antihelmíntico de la invención, la solución lista para su uso puede contener un inhibidor de la cristalización, un disolvente orgánico y un codisolvente orgánico.

10

En una realización de la cantidad de inhibidor de la cristalización, el inhibidor de la cristalización puede estar presente en una proporción de aproximadamente 1 a aproximadamente 30% (p/v) en la composición. En otras realizaciones, el inhibidor de la cristalización puede estar presente en una proporción de aproximadamente 1 a aproximadamente 20% (p/v) y de aproximadamente 5 a aproximadamente 15%. Los inhibidores aceptables son aquellos cuya adición a la formulación inhibe la formación de cristales cuando se aplica la formulación. En algunas realizaciones, las formulaciones pueden incluir compuestos que funcionan como inhibidores de la cristalización distintos de los enumerados en este documento. En estas realizaciones, la idoneidad de un inhibidor de la cristalización puede determinarse mediante una prueba en la que 0,3 ml de una solución que comprende 10% (p/v) de un compuesto antihelmíntico de la invención en el portador líquido y 10% del inhibidor son depositados sobre un portaobjetos de vidrio a 20°C y se deja reposar durante 24 horas. El portaobjetos se observa a continuación a simple vista. Los inhibidores aceptables son aquellos cuya adición proporciona algunos cristales (por ejemplo, menos de diez cristales) o ningún cristal.

15

20

En una realización, el disolvente orgánico tiene una constante dieléctrica de un intervalo seleccionado del grupo que consiste en entre aproximadamente 2 a aproximadamente 35, de aproximadamente 10 a aproximadamente 35 o de aproximadamente 20 a aproximadamente 30. En otras realizaciones, el disolvente tendrá una constante dieléctrica de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20, o entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10. El contenido de este disolvente orgánico en la composición global representa el complemento al 100% de la composición.

25

30

Tal como se describió anteriormente, el disolvente puede comprender una mezcla de disolventes que incluye una mezcla de un disolvente orgánico y un codisolvente orgánico. En una realización, el codisolvente orgánico tiene un punto de ebullición de menos de aproximadamente 300°C o menor que aproximadamente 250°C. En otras realizaciones, el codisolvente tiene un punto de ebullición por debajo de aproximadamente 200°C, o por debajo de aproximadamente 130°C. En otra realización adicional de la invención, el codisolvente orgánico tiene un punto de ebullición por debajo de aproximadamente 100°C, o por debajo de aproximadamente 80°C. En otras realizaciones, el codisolvente orgánico tendrá una constante dieléctrica de un intervalo seleccionado del grupo que consiste en de aproximadamente 2 a aproximadamente 40, de aproximadamente 10 a aproximadamente 40, o típicamente de aproximadamente 20 a aproximadamente 30. En algunas realizaciones de la invención, este codisolvente puede estar presente en la composición en una proporción peso/peso de codisolvente orgánico/disolvente orgánico (p/p) de aproximadamente 1/15 a aproximadamente 1/2. En algunas realizaciones, el codisolvente es volátil a fin de actuar como promotor de secado, y es miscible con agua y/o con el disolvente orgánico.

35

40

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%.

45

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 de varios grados, alcohol bencílico, 2-pirrolidonas que incluyen, pero sin limitación, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, manitol, glicerol, sorbitol o ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina o carboximetilcelulosa de sodio; un disolvente, tal como se describe en el presente documento, que es capaz de inhibir la formación de cristales; derivados acrílicos, tales como acrilatos y metacrilatos y otros polímeros derivados de monómeros acrílicos, y otros;

(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; dodecibencenosulfonato sódico o dioctil sulfosuccinato de sodio; o ácidos grasos (por ejemplo, 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 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,

(e) agentes tensioactivos no iónicos, tales como ésteres de sorbitán opcionalmente polioxietilenados, por ejemplo,

50

55

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 betaína sustituidos con laurilo; o

5 (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.

10

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.

15 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.

20 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.

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.

25 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.

30 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.

35 El volumen aplicado no está restringido, siempre y cuando se muestre que la cantidad de sustancia administrada sea seguro y eficaz. Típicamente, el volumen aplicado depende del tamaño y el peso del animal, así como la concentración de activo, la extensión de la infestación por parásitos y el tipo de administración. En algunas realizaciones, el volumen aplicado puede ser del orden de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 5 ml o de aproximadamente 0,3 ml a aproximadamente 1 ml. En una realización para el volumen, el volumen está en el 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.

45

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,

50 por lo general entre los dos hombros (solución del tipo Spot-On).

Para formulaciones spot-on, el portador puede ser un vehículo portador líquido tal como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 6.426.333, que en una realización de la formulación spot-on comprende un disolvente y un codisolvente en el que el disolvente se selecciona del grupo que consiste en acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butildiglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, dipropilenglicol n-butil éter, propilenglicol monometil éter, propilenglicol monoetil éter, adipato de diisobutilo, adipato de diisopropilo (también conocido como CERAPHYL 230), triacetina, acetato de butilo, acetato de octilo, carbonato de propileno, carbonato de butileno, dimetilsulfóxido, amidas orgánicas que incluyen dimetilformamida y dimetilacetamida, etanol, isopropanol, metanol, etilenglicol monoetil éter, etilenglicol monometil éter, monometilacetamida, dipropilenglicol monometil éter, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona incluyendo N-metilpirrolidona, 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.

60 En una realización de la invención, el portador farmacéutica o veterinariamente aceptable de la formulación comprende alcoholes C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o ésteres de los mismos (incluyendo acetatos, tales como acetato de etilo, acetato de butilo y similares), ácidos grasos saturados C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub> o ésteres de los mismos, ácidos grasos monoinsaturados C<sub>10</sub>-

C<sub>18</sub> o ésteres de los mismos, monoésteres o diésteres de diácidos alifáticos, monoésteres de glicerol (por ejemplo, monoglicéridos), diésteres de glicerol (por ejemplo diglicéridos), triésteres de glicerol (por ejemplo, triglicéridos, tales como triacetina), glicoles, éteres de glicol, ésteres de glicol o carbonatos de glicol, polietilenglicoles de diversos grados (PEGs) o monoésteres, diésteres, monoésteres o diésteres de los mismos (por ejemplo, dietilenglicol monoetil éter) o mezclas de los mismos.

El vehículo portador líquido puede contener opcionalmente un inhibidor de la cristalización que incluye 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, 2-pirrolidona incluyendo N metilpirrolidona (NMP), dimetilsulfóxido, polietilenglicoles, alcohol bencílico, manitol, glicerol, sorbitol, ésteres de sorbitán polioxietilenados; lecitina, carboximetilcelulosa sódica, disolventes como se define en el presente documento que pueden inhibir la formación de cristales, y derivados acrílicos, tales como acrilatos o metacrilatos, así como otros polímeros derivados de monómeros acrílicos, o una mezcla de estos inhibidores de la cristalización.

15 Las formulaciones spot-on se pueden preparar disolviendo los principios activos en el vehículo farmacéutica o veterinariamente 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.

20 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.

En una realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación a una concentración de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 50% peso/volumen. En otras realizaciones, el agente activo puede estar presente en la formulación a una concentración de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 30%, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente 20% (p/v) o de aproximadamente 1% a aproximadamente 10% (p/v). 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 todavía otra realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación como una concentración de aproximadamente 1% peso/volumen.

En una realización ventajosa particular de la invención, la dosis de los compuestos de la invención es de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg. En otras realizaciones, la dosis de los compuestos de la invención es de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 70 mg/kg, de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg o de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg. En otras realizaciones preferidas, la dosis es de 0,5 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, de 0,5 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg o de 0,5 mg/kg a aproximadamente de 10 mg/kg. Más típicamente, en algunas realizaciones la dosis de los compuestos activos es de aproximadamente 0,1 mg/kg a 5 mg/kg, de 0,1 mg/kg a aproximadamente 3 mg/kg, o de aproximadamente 0,1 mg/kg a 1,5 mg/kg. En todavía otras realizaciones de la invención, la dosis puede ser tan baja como 0,1 mg/kg (0,02 mg/ml), aproximadamente 0,2 mg/kg (0,04 mg/ml), aproximadamente 0,3 mg/kg (0,06 mg/ml), alrededor de 0,4 mg/kg (0,08 mg/ml), aproximadamente 0,5 mg/kg (0,1 mg/ml), aproximadamente 0,6 mg/kg (0,12 mg/ml), aproximadamente 0,7 mg/kg (0,14 mg/ml), aproximadamente 0,8 mg/kg (0,16 mg/ml), aproximadamente 0,9 mg/kg (0,18 mg/ml), aproximadamente 1,0 mg/kg (0,2 mg/ml).

50 Otra realización de la invención está dirigida a un procedimiento de tratamiento de la infestación o infección por endoparásitos en un animal, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de la invención al animal en necesidad del mismo. Los compuestos de la invención han demostrado tener una eficacia superior contra endoparásitos y, en particular contra los parásitos que son resistentes a agentes activos de la clase de lactona macrocíclica. Por ejemplo, un compuesto de la invención ha demostrado tener una eficacia superior contra endoparásitos resistentes a ivermectina en ovejas. La figura 2 muestra que un compuesto de la invención (compuesto 3.024) administrado a una dosis de 1,5 mg/kg o 3 mg/kg por vía oral tenía más de un 95% de eficacia contra las cepas resistentes a ivermectina de *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta* y *Trichostrongylus colubriformis*. En cambio, la ivermectina administra por vía oral a una dosis de 0,2 mg/kg era casi completamente inactiva contra *Haemonchus contortus*, menos de un 30% eficaz contra *Ostertagia circumcincta* y menos de un 60% eficaz contra *Trichostrongylus colubriformis*. Es sorprendente que los compuestos de la invención tengan una eficacia superior frente a endoparásitos que son resistentes a la ivermectina, que es uno de los agentes activos más potentes conocidos contra endoparásitos y ectoparásitos.

65 Por consiguiente, en otra realización la invención proporciona un procedimiento para tratar una infestación o infección por endoparásitos en un animal, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto antihelmíntico de la invención en combinación con una cantidad eficaz de activadores de los receptores de GABA de

invertebrados, incluyendo una avermectina o milbemicina al animal en necesidad del mismo. Las avermectinas que se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, abamectina, dimadectin, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina y selamectina. Los compuestos de milbemicinas que pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, milbemectina, milbemicina D, moxidectina y nemadectina. También se incluyen los derivados 5-oxo y 5-oxima de dichas avermectinas y milbemicinas.

En una realización, los compuestos y composiciones de la invención pueden utilizarse para tratar una infección o infestación endoparasiticidamente de un endoparásito incluyendo, pero no limitado a, *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*, *Parascaris*, *Schistosoma*, *Strongylus*, *Taenia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris*, *Trichostrongylus*, *Triodontophorus*, *Uncinaria*, *Wuchereria*, y combinaciones de los mismos.

En una realización particularmente preferida de la invención, los compuestos y composiciones de la invención se usan para tratar o prevenir una infección por *Dirofilaria immitis*. En otra realización, los compuestos y composiciones de la invención se usan para tratar o prevenir una infección por *Dirofilaria repens*.

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.

Otra realización de la invención está dirigida a un procedimiento para tratar la infestación o infección por ectoparásitos en un animal en necesidad del mismo que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de la invención al animal en necesidad del mismo.

En una realización, la infección o infestación es causada por pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas, piojos, moscardas y combinaciones de los mismos.

En todavía otra realización, la invención proporciona un procedimiento para tratar una infestación o infección por ectoparásitos en un animal, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto antihelmíntico de la invención en combinación con una cantidad eficaz de un agente activo de avermectina o milbemicina al animal en necesidad del mismo.

En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden utilizar para proteger las plantas y cultivos. En otras realizaciones, los compuestos se pueden usar para tratar superficies y estructuras ambientales.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales se pueden emplear como tales o en forma de sus preparaciones (formulaciones) como combinaciones con otras sustancias activas, tales como, por ejemplo, insecticidas, cebos, esterilizantes, acaricidas, nematocidas y con reguladores del crecimiento.

Los bactericidas incluyen, pero no se limitan a, bronopol, diclorofeno, nitrapirina, dimetilditiocarbamato de níquel, kasugamicina, octilnona, ácido furancarboxílico, oxitetraciclina, probenazol, estreptomycin, teclotlam, sulfato de cobre y otras preparaciones de cobre.

Los insecticidas/acaricidas/nematocidas incluyen aquellos compuestos mencionados en las patentes US Nos. 7.420.062 y 7.001.903, publicación de patente US 2008/0234331, la literatura conocida por la persona experta en la técnica, y los compuestos clasificados por IRAC (Comité de Acción de Resistencia Insecticida). Los ejemplos de insecticidas/acaricidas/nematocidas incluyen, pero se limitan a, carbamatos; triazemato; organofosfatos; organoclorados de ciclodieno; fenilpirazoles; DDT; metoxicloro; piretroides; piretrinas; neonicotinoides; nicotina; bensultap; clorhidrato de cartap; análogos de nereistoxina; espinosinas; avermectinas y milbemicinas; análogos de la hormona juvenil; fenoxicarb; fenoxicarb; haluros de alquilo; cloropicrina; fluoruro de sulfurilo; criolita; pimetrozina; flonicamid; clofentezina; hexitiazox; etoxazol; *Bacillus sphaericus*; diafentiurón; mitocidas orgánicos de estaño; propargita; tetradifón; clorfenapir; DNOC; benzoiureas; buprofezina; ciromazina; diacilhidrazinas; azadiractina; amitraz; hidrametilnon; acequinocilo; fluacripirim; acaricidas METI; rotenona; indoxacarb; metaflumizona; derivados del ácido tetrónico; fosforo de aluminio; cianuro; fosfina; bifenzato; fluoroacetato; inhibidores de monoxygenasa dependiente de P450; inhibidores de esterasa; diamidas; benzoximato; quinometionato; dicofol; piridilil; bórax; tártaro emético; fumigantes, tales como bromuro de metilo; ditera; clandosán; sincocin.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden formular de diversas maneras, dependiendo de los parámetros biológicos y/o químico-físicos prevalentes. Los ejemplos de posibles formulaciones son: polvos humectables (WP), polvos solubles en agua (SP), concentrados solubles en agua, concentrados emulsionables (EC), emulsiones (EW), tales como emulsiones aceite-en-agua y agua-en-aceite, soluciones atomizables, concentrados en suspensión (SC), dispersiones sobre una base de aceite o agua, soluciones que son miscibles con aceite, suspensiones en cápsula (CS), polvos (DP), productos de recubrimiento de semillas, gránulos para la dispersión y aplicación en el suelo,

gránulos (GR) en forma de microgránulos, gránulos de pulverización, gránulos recubiertos y gránulos de adsorción, gránulos dispersables en agua (WG), gránulos solubles en agua (SG), formulaciones ULV, microcápsulas y ceras.

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).

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.

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.

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 tensioactivos], Wiss. Verlagsgesell., Stuttgart 1976; Winnacker-Küchler, "Chemische Technologie" [Tecnología química], volumen 7, C. Hauser Verlag, Munich, 4ª ed. 1986.

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 oleoilmetilaurinato 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 martillos, molinos sopladores y molinos de chorro de aire y se mezclan con los auxiliares de formulación, tanto concomitantemente como después.

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 alquilarisulfónicos 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 polioxietilenados.

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.

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.

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.

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.

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).

5 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.

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.

También se pueden añadir ingredientes farmacéutica o veterinariamente activos adicionales a las composiciones de la invención. En algunas realizaciones, los agentes activos adicionales pueden ser uno o más compuestos parasiticidas, incluyendo acaricidas, antihelmínticos, endectocidas e insecticidas. Los agentes antiparasitarios pueden incluir tanto agentes ectoparasiticidas como agentes endoparasiticidas.

Los agentes farmacéuticos adicionales que pueden incluirse en las composiciones de la invención con los compuestos antihelmínticos de la invención son bien conocidos en la técnica (ver por ejemplo Plumb' Veterinary Drug Handbook, quinta 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 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, apomorfina HCl, sulfato de apramicina, ácido ascórbico, asparaginasa, aspirina, atenolol, atipamezol HCl, besilato de atracurio, atropina, auranofina, aurotioglucosa, azaperona, azatioprina, azitromicina, baclofeno, barbitúricos, benzepirilo 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, captoprilo, carbenicilina indanil sódica, carbimazol, carboplatino, carnitina, carprofeno, carvedilol, cefadroxilo, cefazolina sódica, cefixima, cefoperazona sodica, cefotaxima sódica, cefotetan disódico, ceftiofina 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, clenbuterol HCl, clindamicina, clofazimina, clomipramina HCl, clonazepam, clonidina, cloprostenol sódico, clorzepato dipotásico, clorsulon, cloxacilina, fosfato de codeína, colchicina, corticotropina (ACTH), cosintropina, ciclofosfamida, ciclosporina, ciproheptadina HCl, citarabina, dacarbazina, dactinomicina/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, dexpantenol, dexrazoxano, dextrano, dextropropamida, diazepam, diazóxido (oral), diclorfenamida, diclorvos, diclofenac sódico, dicloxacilina, citrato de dietilcarbamazina, dietilestilbestrol (DES), difloxacin 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, glipepirida, glipizida, glucagón, agentes de glucocorticoides, glucosamina/sulfato de condroitina, glutamina, gliburida, glicerina (oral), glicopirrolato, gonadorelina, griseofulvina, 5 guaifenesina, halotano, hemoglobina glutamer-200 (Oxyglobin®), heparina, hetastarch, hialuronato sódico, hidrazalina HCl, hidrocortisida, bitartrato de hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxurea, hidroxizina, ifosfamida, imidacloprid, dipropinato 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, 10 ketamina HCl, ketoconazol, ketoprofeno, trometamina de ketorolac, lactulosa, leuprolida, levamisol, levetiracetam, levotiroxina sódica, lidocaína HCl, lincomicina HCl, liotironina sódica, lisinopril, lomustina (CCNU), lufenuuron, lisina, magnesio, manitol, marbofloxacin, 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, 15 mandelato/hipurato de metenammina, metimazol, metionina, metocarbamol, metohexital sódico, metotrexato, metoxiflurano, azul de metileno, metilfenidato, metilprednisolona, metoclopramida HCl, metoprolol, metronidazol, mexiletina HCl, mibolerlona, midazolam HCl, milbemicina oxima, aceite mineral, minociclina HCl, misoprostol, mitotano, mitoxantrona HCl, tartrato de morantel, sulfato de morfina, moxidecina, naloxona HCl, decanoato de mandrolona, naproxeno, analgésicos de agonistas narcóticos (opiáceos), sulfato de neomicina, neostigmina, 20 niacinamida, nitazoxanida, nitenpiram, nitrofurantoína, nitroglicerina, nitroprusiato sódico, nizatidina, novobiocina sódica, nistatina, acetato de octreotida, olsalazina sódica, omeprazol, ondansetron, antiarrítmicos opiáceos, orbifloxacin, 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 25 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 propanetelina, inyección de 30 *Propionibacterium acnes*, propofol, propranolol HCl, sulfato de protamina, pseudoefedrina HCl, muciloide hidrófilo de psilio, pamoato de pirantel, bromuro de piridostigmina, maleato de pirilamina, pirimetamina, quinacrina HCl, quinidina, ranitidina HCl, rifampicina, s-adenosil-metionina (SAME), laxante salino/hiperosmótico, selamectina, selezilina 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, 35 espectinomocina HCl, espirolactona, estanozolol, estreptocinasa, estreptozocina, succimero, cloruro de succinilcolina, sucralfato, citrato de sufentanilo, sulfacloropiridazina sódica, sulfadiazina/trimetoprim, sulfametoxazol/trimetoprim, sulfadimentoxina, sulfadimetoxina/ormetoprim, sulfasalazina, taurina, tepoxalina, terbinaflina HCl, sulfato de terbutalina, testosterona, tetraciclina HCl, tiabendazol, tiacetarsamida sódica, tiamina HCl, tioguanina, tiopental sódico, tiotepa, tirotropina, tiamulina, ticarcilina disódica, tiletamina HCl HCl/zolazepam, 40 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.

45 En una realización de la invención, se pueden combinar compuestos de arilpirazol, tales como fenilpirazoles, conocidos en la técnica con los compuestos antihelmínticos de la invención. Ejemplos de tales compuestos de arilpirazol incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las Patentes de Estados Unidos Nº 6.001.384; 6.010.710; 6.083.519; 6.096.329; 6.174.540; 6.685.954 y 6.998.131. Un compuesto de arilpirazol particularmente preferido es 50 fipronil.

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.

55 Las lactonas macrocíclicas incluyen, pero no se limitan a, avermectinas tales como abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina y ML-1.694.554 y milbemicinas tales como milbemectina, milbemicina D, moxidecina y nemadectina. Se incluyen los derivados de 5-oxo y 5-oxima de dichas avermectinas y milbemicinas. Ejemplos de combinaciones de pesticidas activos con lactonas macrocíclicas incluyen, pero no se limitan a, aquellas descritas en las patentes de Estados Unidos No. 60 6.426.333; 6.482.425; 6.962.713 y 6.998.131.

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 65 "Ivermectin and Abamectin", 1989, por M.H. Fischer y H. Mrozik, William C. Campbell, publicado por Springer Verlag., o Albers-Schönberg et al. (1981), "Avermectins Structure Determination", J. Am. Chem. Soc., 103, 4216-

4221. Para doramectina puede consultarse "Veterinary Parasitology", vol. 49, nº 1, julio de 1993, 5-15. Para milbemicinas puede hacerse referencia, entre otros, a Davies H.G. et al., 1986, "Avermectins and Milbemycins", Nat. Prod. Rep., 3, 87-121, Mrozik H. et al., 1983, Synthesis of Milbemycins from Avermectins, Tetrahedron Lett., 24, 5333-5336, patente de Estados Unidos No. 4.134.973 y EP 0 677 054.

5

Las lactonas macrocíclicas son productos tanto naturales como derivados semi-sintéticos de las mismas. La estructura de las avermectinas y milbemicinas están estrechamente relacionadas, por ejemplo, compartiendo un anillo de lactona macrocíclico de 16 miembros complejo. Las avermectinas de producto natural se desvelan en la patente de Estados Unidos nº 4.310.519 a Albers-Schönberg et al., y los compuestos de 22,23-dihidroavermectina se desvelan en Chabala et al., patente de Estados Unidos nº 4.199.569. También se hace mención a Kitano, patente de Estados Unidos nº 4.468.390, Beuvry et al., patente de Estados Unidos nº 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 nº 237 086, entre otras. Las milbemicinas que se producen naturalmente se describen en Aoki et al., patente de Estados Unidos nº 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, nº 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 las patentes de Estados Unidos nº 5.077.308, 4.859.657, 4.963.582, 4.855.317, 4.871.719, 4.874.749, 4.427.663, 4.310.519, 4.199.569, 5.055.596, 4.973.711, 4.978.677, 4.920.148 y el documento EP 0 667 054.

20

En otra realización de la invención, las composiciones pueden incluir una clase de acaricidas o insecticidas conocidos como reguladores del crecimiento de insectos (IGR). Los compuestos que pertenecen a este grupo son bien conocidos para el experto 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 las Patentes de Estados Unidos Nos. 3.748.356, 3.818.047, 4.225.598, 4.798.837, 4.751.225, EP 0 179 022 o UK 2 140 010, así como las patentes de Estados Unidos Nos. 6.096.329 y 6.685.954.

25

En una realización, el IGR que puede ser incluido en la composición es un compuesto que mimetiza la hormona juvenil. Los ejemplos de miméticos de la hormona juvenil incluyen azadiractina, diofenolan, fenoxicarb, hidropreno, kinopreno, metopreno, piriproxifeno, tetrahidroazadiractina y 4-cloro-2-(2-cloro-2-metil-propil)-5-(6-yodo-3-piridilmetoxi)piridazin-3(2H)-ona. En una realización particularmente preferida, las composiciones de la invención comprenden metopreno o piriproxifeno.

30

En otra realización, las composiciones de la invención pueden incluir un compuesto IGR que es un inhibidor de la síntesis de quitina. Los inhibidores de la síntesis de quitina incluyen clorofluazuron, ciromazina, diflubenzurón, fluazurón, flucicloxurón, flufenoxurón, hexaflumoron, lufenurón, tebufenozida, teflubenzurón, triflumoron, novalurón, 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilurea), 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenilurea y 1-(2,6-difluorobenzoil)-3-(2-fluoro-4-trifluorometil)fenilurea.

35

En otra realización de la invención, también se pueden añadir a la composición de la invención insecticidas y acaricidas adulticidas. Éstos incluyen piretrinas (que incluyen cinerina I, cinerina II, jasmolina I, jasmolina II, piretrina I, piretrina II y mezclas de los mismos) y piretroides y carbamatos, que incluyen, pero no se limitan a, benomilo, carbanolato, carbaril, carbofuran, mettiocarb, metolcarb, promacil, propoxur, aldicarb, butocarboxim, oxamil, tiocarboxima y tiofanox.

40

En algunas realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir uno o más agentes antinematodos incluyendo, pero no limitado a, agentes activos en la clase de compuestos de bencimidazoles, imidazotiazoles, tetrahidropirimidinas, organofosfatos. En algunas realizaciones, pueden incluirse en las composiciones bencimidazoles que incluyen, pero no limitado a, tiabendazol, cambendazol, parbendazol, oxibendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, ciclobendazol, febantel, tiofanato y su análogo de o,o-dimetilo.

50

En otras realizaciones, las composiciones pueden incluir un compuesto de imidazotiazol incluyendo, pero no limitado a, tetramisol, levamisol y butamisol. En todavía otras realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir agentes activos de tetrahidropirimidina incluyendo, pero no limitado a, pirantel, oxantel, y morantel. Los agentes activos de organofosfato adecuados incluyen, pero no se limitan a, cumafos, triclorfón, haloxon, naftalofos y diclorvos, heptenofos, mevinfos, monocrotfos, TEPP y tetraclorvinfos.

55

En otras realizaciones, las composiciones pueden incluir los compuestos antinematodos de fenotiazina, piperazina como el compuesto neutro y en diversas formas de sal, dietilcarbamazina, fenoles, tales como disofenol, arsenicales, tales como arsenamida, etanolaminas, tales como befenio, closilato de tenio, y metiridina; colorantes de cianina, incluyendo cloruro de pirvinio, pamoato de pirvinio y yoduro de ditiazanina; isotiocianatos, que incluyen bitoscanato, suramina de sodio, ftalofina, y varios productos naturales, incluyendo, pero no limitado a, higromicina B,  $\alpha$ -santonina y ácido kainico.

60

En otras realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir agentes antitremátodos. Los agentes

antitremátodos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los miracils tales como miracil D y mirasan; praziquantel, clonazepam y su derivado 3-metilo, oltipraz, lucantona, hicantona, oxamniquina, amoscanato, niridazol, nitroxinil, diversos compuestos de bisfenol conocidos en la técnica, incluyendo hexaclorofeno, bitionol, sulfóxido de bitionol y meniclofolan; diversos compuestos de salicilanilida, incluyendo tribromsalan, oxiclozanida, cloxanida, rafoxanida, 5 brotianida, bromoxanida y closantel; triclabendazol, diamfenetida, clorsulón, hetolín y emetina.

Los compuestos anticéstodos también pueden usarse ventajosamente en las composiciones de la invención incluyendo, pero no limitados a, arecolina en diversas formas de sal, bunamidine, niclosamida, nitroscanato, paromomicina y paromomicina II.

10

En otras realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir otros agentes activos que son eficaces contra parásitos artrópodos. Los agentes activos adecuados incluyen, pero no se limitan a, bromocicleno, clordano, DDT, endosulfán, lindano, metoxicloro, toxafeno, bromofos, bromofos-etilo, carbofenotiión, clorfenvinfos, clorpirifos, crotoxifos, citioato, diazinón, diclorentiión, diemtoato, dioxatiión, etiión, famfur, fenitrotiión, fentiión, fospirato, 15 yodofenos, malatiión, naled, fosalona, fosmet, foxim, pilpropetamfos, ronnel, stirofos, aletrina, cihalotrina, cipermetrina, deltametrina, fenvalerato, flucitrinato, permetrina, fenotrina, piretrinas, resmetrina, benzoato de bencilo, disulfuro de carbono, crotamitón, diflubenzurón, difenilamina, disulfiram, tiocianato acetato de isobornilo, metropreno, monosulfiram, pirenonilbutóxido, rotenona, acetato de trifenilestaño, hidróxido de trifenilestaño, deet, ftalato de dimetilo, y los compuestos, 1,5a,6,9,9a,9b-hexahidro-4a(4H)-dibenzofurancarboxaldehído (MGK-11), 2-(2-etilhexil)- 20 3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H) diona (MGK-264), dipropil-2,5-piridindicarboxilato (MGK-326) y 2-(octiltio)etanol (MGK-874). En una realización particularmente preferida, la composición de la invención incluirá permetrina en combinación con los compuestos antihelmínticos de la invención.

Un agente antiparasitario que se puede combinar con el compuesto de la invención para formar una composición 25 puede ser un péptido o proteína biológicamente activo, incluyendo, pero no limitado a, depsi péptidos, que actúan en la unión neuromuscular por estimulación de los receptores presinápticos que pertenecen a la familia de receptores de secretina que da lugar a la parálisis y la muerte de los parásitos. En una realización del depsi péptido, el depsi péptido es emodépsido (véase Willson et al, Parasitology, enero de 2003, 126 (Pt 1): 79-86).

30 En otra realización, las composiciones de la invención pueden comprender un agente activo de la clase de plaguicidas de los neonicotinoides. Los neonicotinoides se unen e inhiben los receptores de acetilcolina nicotínicos específicos de insectos. En una realización, el agente insecticida neonicotinoide que puede ser incluido en una composición de la invención es imidacloprid. El imidacloprid es un agente activo neonicotinoide bien conocido y es el ingrediente activo clave en los productos parasiticidas tópicos Advantage®, Advantage® II, K9 Advantix®, y K9 35 Advantix® II comercializados por Bayer Animal Health. Los agentes de esta clase se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos Nº 4.742.060 o en el documento EP 0 892 060.

En otra realización, las composiciones de la invención pueden comprender nitenpiram, otro agente activo de la clase de plaguicidas de los neonicotinoides. Nitenpiram tiene la siguiente estructura química y es el ingrediente activo en 40 el producto oral Capstar™ Tablets comercializado por Novartis Animal Health.

En ciertas realizaciones, un agente insecticida que se puede combinar con las composiciones de la invención es una semicarbazona, tal como metaflumizona.

45 En otra realización de la invención, el ácido nodulispórico y sus derivados (una clase de agentes acaricidas, antihelmínticos, antiparasitarios e insecticidas conocidos) se pueden añadir a las composiciones de la invención. Estos compuestos se usan 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. Las composiciones pueden incluir uno o más de los derivados de ácido nodulispórico conocidos en la técnica, incluyendo todos los 50 estereoisómeros, tales como los descritos en la literatura citada anteriormente.

En otra realización, los compuestos antihelmínticos de la clase de compuestos de amino acetonitrilo (AAD), tales como monepantel (ZOLVIX) y similares se pueden añadir a las composiciones de la invención. Estos compuestos se describen, por ejemplo, en el documento WO 2004/024704 y la patente de Estados Unidos No. 7.084.280; Sager et 55 al, Veterinary Parasitology, 2009, 159, 49-54.; Kaminsky et al., Nature vol. 452 13 de marzo de 2008, 176-181. Las composiciones de la invención también pueden incluir compuestos ariloazol-2-il cianoetilamino, tales como los descritos en la patente de Estados Unidos No. 8.088.801 de Soll et al., y derivados de tioamida de estos compuestos, tal como se describe en la patente de Estados Unidos Nº 7.964.621.

60 Las composiciones de la invención también se pueden combinar con compuestos de parahercuamida y derivados de estos compuestos, incluyendo derquantel (ver Östlind et al, Research in Veterinary Science, 1990, 48, 260-61; y Östlind et al, Medical and Veterinary Entomology, 1997, 11, 407-408). La familia de compuestos de parahercuamida son una clase conocida de compuestos que incluyen un núcleo de espirodioxepino indol con actividad contra ciertos parásitos (véase Tet Lett 1981, 22, 135; J. Antibiotics 1990, 43, 1380, y J. Antibiotics 1991, 44, 492). Además, la 65 familia de compuestos de marcfortina estructuralmente relacionada, tales como marcfortinas A-C, también es conocida y se puede combinar con las formulaciones de la invención (véase J. Chem Soc-Chem Comm 1980, 601 y

Tet Lett.. 1981, 22, 1977). Otras referencias a los derivados de parahercuamida se pueden encontrar, por ejemplo, en el documento WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432, patente de Estados Unidos 5.703.078 y patente de Estados Unidos 5.750.695.

- 5 En otra realización particularmente preferida, las composiciones de la invención pueden incluir ventajosamente uno o más compuestos de la clase de isoxazolina de compuestos. Estos agentes activos se describen en los documentos WO 2007/079162, WO 2007/075459 y US 2009/0133319, WO 2007/070606 y US 2009/0143410, WO 2009/003075, WO 2009/002809, WO 2009/024541, US 7.662.972, WO 2008/122375, WO 2010/003877, WO 2010/003923, WO 2009/025983, WO 2008/150393, WO 2008/154528, WO 2009/045999, WO 2009/051956, WO 10 2009/126668, WO 2009/0259832, WO 2008/109760, US 2009/0156643, US 2010/0144797, US 2010/0137612, US 2011/009438 y WO 2011/075591.

Cuando proceda, el agente antihelmíntico, parasiticida e insecticida también puede seleccionarse del grupo de compuestos descritos anteriormente como adecuados para el uso de agroquímico.

15

En general, el agente activo adicional se incluye en una dosis de entre aproximadamente 0,1 µg y aproximadamente 500 mg. En algunas realizaciones, el agente activo adicional puede estar presente en una dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg. En otras realizaciones, el agente activo adicional puede estar presente en una dosis de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg. En otra realización de la invención, el agente activo adicional se incluye en una dosis de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 10 mg.

20

En otra realización de la invención, el agente activo adicional se incluye en una dosis de aproximadamente 5 µg/kg a aproximadamente 50 mg/kg. En otras realizaciones, el agente activo adicional se puede incluir en una dosis de aproximadamente 5 µg/kg a aproximadamente 30 mg/kg, de aproximadamente 5 µg/kg a aproximadamente 20 mg/kg o de aproximadamente 5 µg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. En todavía otras realizaciones, el agente activo adicional se puede incluir en una dosis de aproximadamente 10 µg/kg a aproximadamente 1 mg/kg o de aproximadamente 50 µg/kg a aproximadamente 500 g/kg de peso del animal. En aún otra realización de la invención, el agente activo adicional se incluye en una dosis entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg de peso del animal. En todavía otra realización de la invención, el agente activo adicional se incluye en una dosis entre aproximadamente 0,5 mg/kg y 50 mg/kg.

30

Las proporciones, en peso, del compuesto ariloazol-2-il-cianoetilamino y el agente activo adicional son, por ejemplo entre aproximadamente 5/1 y aproximadamente 10.000/1. Sin embargo, un experto en la técnica sería capaz de seleccionar la proporción apropiada de compuesto ariloazol-2-il-cianoetilamino y el agente activo adicional para el huésped pretendido y el uso del mismo.

35

#### Procesos de Preparación

40

También se describe el proceso de elaboración de los nuevos compuestos antihelmínticos de la invención y de ejemplos de referencia. Los compuestos de la invención y los ejemplos de referencia se pueden preparar de acuerdo con los procesos descritos en este documento o mediante la aplicación o adaptación de procedimientos conocidos (es decir, procedimientos usados hasta ahora o descritos en la bibliografía química). Por ejemplo, en algunas realizaciones, los compuestos de la invención y los ejemplos de referencia se pueden preparar mediante procedimientos descritos en los documentos WO 2009/077527 A1, WO 2010/115688 A1, WO 2010/146083 A1 y EP 2 468 096 A1, o por adaptación de los procedimientos descritos en estas publicaciones.

45

#### Lista de abreviaturas:

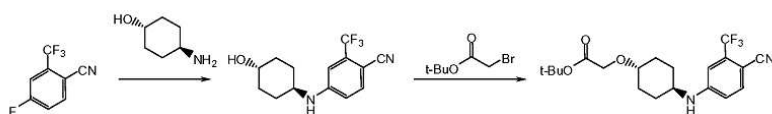
50

AIBN	azobisisobutironitrilo
BINAP	2,2'-bis (difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
BSA	albúmina de suero bovino
BOC	terc-butoxicarbonilo
55 dba	dibencilidinoacetona
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
Cl	ionización química
DEGMME	dietilenglicol monometil éter
DIAD	diisopropilazodicarboxilato
60 DIEA	diisopropiletilamina
DMF	N, N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPA	difenilfosforil azida
EDAC · HCl	clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
65 ES	electronebulización

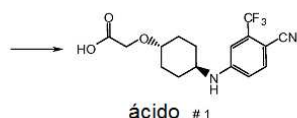
EtOAc	acetato de etilo
HATU	hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo [4,5 b] piridinio-3-óxido
HBSS	solución salina equilibrada de Hank
HOBT	1-hidroxibenzotriazol
5 NBS	N-bromosuccinimida
NMM	N-metilmorfolina
POM	polioximetileno (polímero de formaldehído)
TBAF	fluoruro de terc-butil amonio
TBHP	peróxido de terc-butil hidrógeno
10 TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido de ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

**Ejemplo 1: Síntesis de intermedio común (ácido # 1)**

15



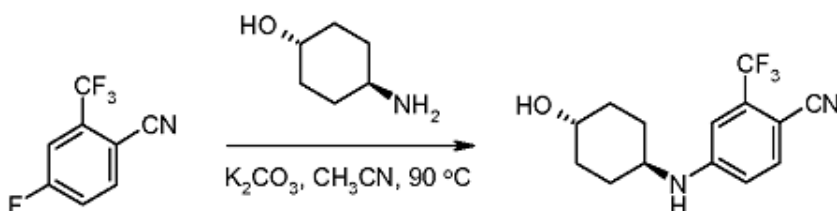
20



25

**Etapa 1. Formación de 4-(4-ciano-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexanol.**

30



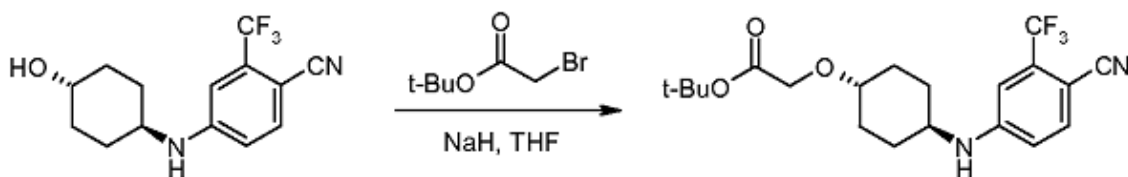
35

40 El fluoruro de arilo (2 g, 10,6 mmol) se colocó en un matraz de 100 ml de fondo redondo y se agitó en 20 ml de acetonitrilo a temperatura ambiente. Se añadieron carbonato de potasio (3,3 g, 23,9 mmol, 2,2 eq) y 1,4-trans-amino-ciclohexanol (1,34 g, 11,6 mmol, 1,1 eq) y la mezcla se calentó entonces a 90°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y a continuación se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 20-40% en éter de petróleo para eluir. Las fracciones que

45 contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 1 g (33%) de la anilina deseada como un aceite amarillo. (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 285,0; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO): δ 8,04 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,82-6,86 (m, 1H), 4,59 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 3,39 - 3,49 (m, 2H), 1,78 - 1,94 (m, 4H), 1,18 - 1,32 (m, 4H).

**50 Etapa 2. Formación de éster terc-butílico de ácido [4-(4-ciano-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]acético.**

55



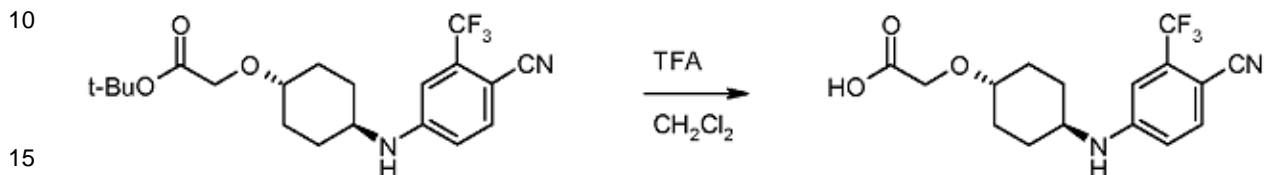
60

En un matraz de 250 ml de fondo redondo en atmósfera de nitrógeno, se enfrió una solución de 4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexanol (1 g, 3,5 mmol) en 20 ml de THF usando un baño de hielo externo. Se añadió hidruro de sodio (254 mg, 10,6 mmol, 3 eq) y la mezcla se agitó a ~ 0-5°C durante 20 minutos antes de añadir el

65 terc-butil-2-bromoacetato (700 mg, 3,6 mmol, 1 eq). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 2 horas. A continuación, la reacción se diluyó con 50 ml de agua. A continuación, la mezcla se

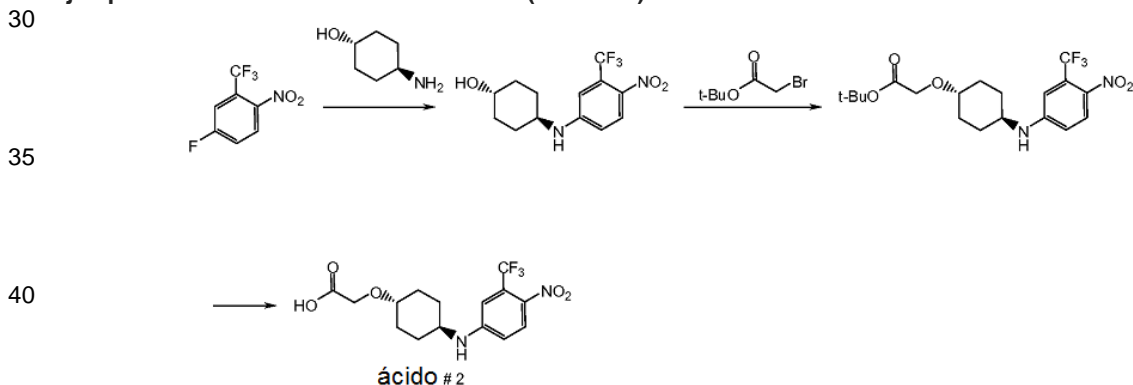
extrajo con 3 x 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 10-20% en éter de petróleo para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 0,5 g (36%) del éster deseado como un polvo blanquecino. (ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  399,0.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,53 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,65 - 6,83 (t,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,36 - 3,42 (m, 2H), 2,12-2,15 (m, 4H), 1,49 (s, 9H), 1,24 - 1,32 (m, 4H).

### Etapa 3. Formación de ácido [4-(4-ciano-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]-acético.

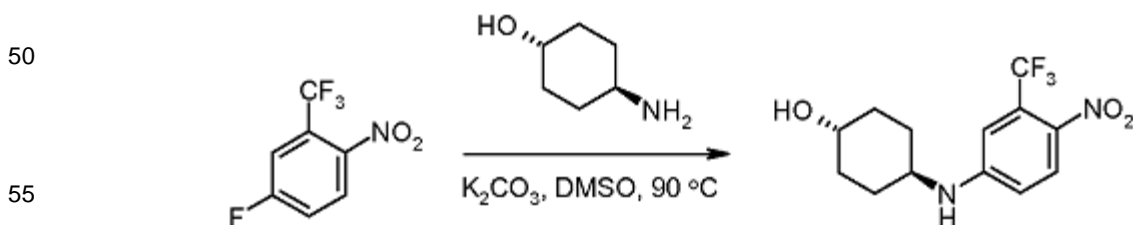


A una solución de 2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino)ciclohexiloxi)acetato de terc-butilo (150 mg, 0,38 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió ácido trifluoroacético (500 mg, 4,4 mmol, 2,6 eq). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y a continuación se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua (10 ml) y a continuación se extrajo con *n*-butanol (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 3% de metanol en diclorometano para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 41,7 mg (32%) de ácido 2-(4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenilamino)ciclohexiloxi)acético en forma de un aceite de color amarillo claro. (ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  343,1;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7,58 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 6,94 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 6,79 - 6,83 (dd,  $J = 2,1$  Hz, 8,7 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,35 - 3,51 (m, 2H), 2,4-2,20 (m, 4H), 1,24 - 1,53 (m, 4H).

### Ejemplo 2: Síntesis de intermedio común (ácido # 2)

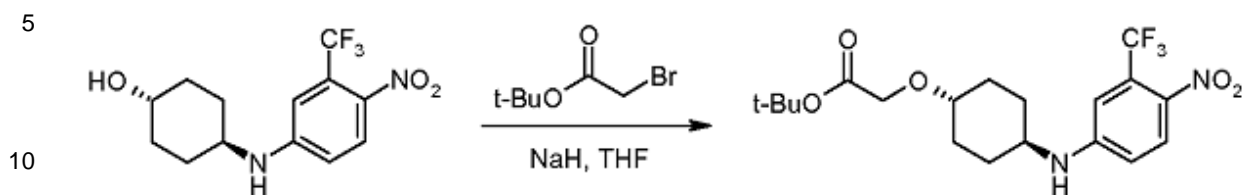


### Etapa 1. Formación de 4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexanol



El fluoruro de arilo (500 mg, 2,4 mmol) se colocó en un matraz de 100 ml de fondo redondo y se agitó en 10 ml de DMSO a temperatura ambiente. Se añadieron carbonato de potasio (661 mg, 4,75 mmol, 2 eq) y 1,4-trans-amino-ciclohexanol (413 mg, 3,59 mmol, 1,5 eq) y se calentó entonces la mezcla a 90°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se repartió entre agua y acetato de etilo (3 x 80 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar 400 mg (55%) de la anilina deseada como un sólido amarillo. A escala de 10 g y 50 g, condiciones de reacción similares (utilizando acetonitrilo como disolvente) proporcionaron un 76% de rendimiento del producto deseado.

**Etapla 2. Formación de éster terc-butílico del ácido [4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]acético.**

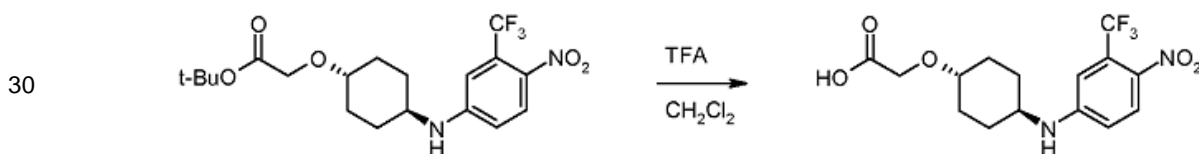


En un matraz de 250 ml de fondo redondo en atmósfera de nitrógeno, se enfrió una solución de 4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexanol (10 g, 33 mmol) en 150 ml de THF usando un baño de hielo externo. A continuación, se añadió hidruro de sodio (3,65 g, 152 mmol, 3 eq) y la mezcla se agitó a  $\sim 0^\circ\text{C}$  durante 30 minutos antes de añadir el terc-butil-2-bromoacetato (9,6 g, 49,2 mmol, 1,5 eq). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó usando 500 ml de hielo-agua. A continuación, la mezcla se extrajo con 3 x 200 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 10% en éter de petróleo para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 5 g (36%) del éster deseado como un aceite amarillo. La repetición de esta reacción a una escala mayor produjo un 51% del producto deseado.

15

20

**25 Etapla 3. Formación de ácido [4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]-acético.**

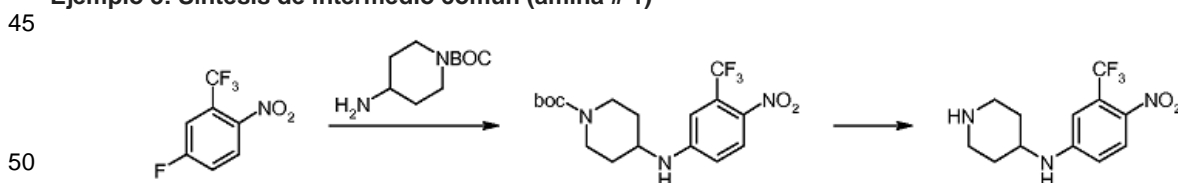


35

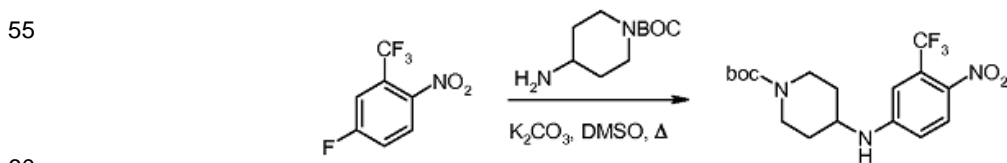
A una solución de 2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino)ciclohexiloxi)acetato de terc-butilo (1 g, 2,39 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió ácido trifluoroacético (5 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con diclorometano (200 ml), se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y a continuación se concentró al vacío para proporcionar 800 mg (92%) de ácido 2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino)ciclohexiloxi)acético en forma de aceite amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  12,5 (s ancho, 1H), 8,07 (d, 9,3 Hz, 1H), 7,45 (d, 7,8 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,87 (dd, 2,4 Hz, 9,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,32 - 3,46 (m, 2H), 1,91 - 2,03 (m, 4H), 1,17 - 1,41 (m, 4H).

40

**Ejemplo 3: Síntesis de intermedio común (amina # 1)**



**Etapla 1. Formación de 4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino] piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.**



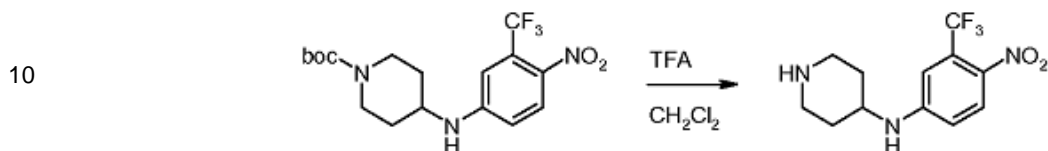
A una solución de 4-fluoro-1-nitro-2-(trifluorometil)benceno (5 g, 24 mmol) en DMSO (50 ml) se añadió 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,78 g, 23,9 mmol, 1 eq.) y carbonato de potasio (9,9 g, 72 mmol, 3 eq.). La mezcla resultante se agitó durante la noche con calentamiento a  $100^\circ\text{C}$  (baño de aceite) y después se diluyó con agua (300 ml). Los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar 4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino] piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un polvo de color amarillo (8 g, 86%); (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  390,0;  $^1\text{H}$  RMN

65



(300 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta$  8,06 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 2,4, 9,3 Hz, 1H), 3,87 (d, *J* = 13,5 Hz, 2H), 3,68 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,54 (s, 0,6H), 1,89 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,28 (m, 2H).

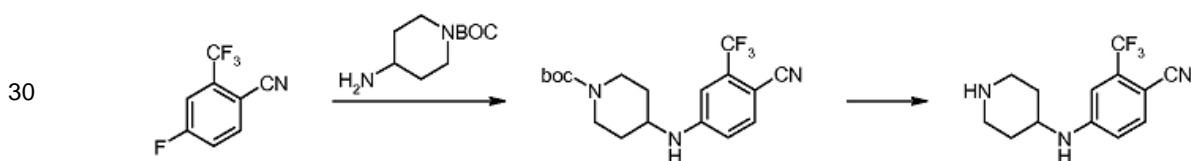
### 5 Etapa 2. Formación de N-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-amina (amina # 1).



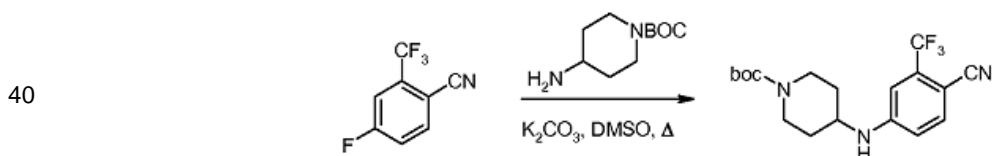
15 A una solución de 4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2,6 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (3 ml). La solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El material en bruto se diluyó con agua (50 ml), se ajustó el pH a 9 con bicarbonato de sodio (solución acuosa saturada), y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar

20 N-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-amina en forma de un polvo amarillo (800 mg, en bruto); (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 290,1; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6):  $\delta$  8,08 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,20 - 7,80 (s ancho), 7,60 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,22 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 2,91 (dd, *J* = 10,5, 11,4 Hz, 2H), 1,99 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 1,52 (m, 2H).

### 25 Ejemplo 4: Síntesis de intermedio común (amina # 2)



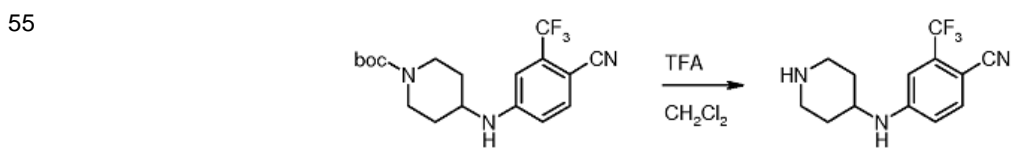
### 35 Etapa 1. Formación de 4-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.



A una solución de 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzonitrilo (5 g, 26 mmol) en DMSO (50 ml) se añadió 4-aminopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (5,3 g, 26,5 mmol, 1 eq.) y carbonato de potasio (7,3 g, 52,8 mmol, 2 eq.). La solución resultante se agitó con calentamiento durante la noche a 100°C (baño de aceite). La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con cloruro de sodio (sat., 300 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para dar un residuo, que se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo para proporcionar 4-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un polvo blanco (5 g, 51%). (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 370,1.

50

### Etapa 2. Formación de N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-amina (amina # 2).

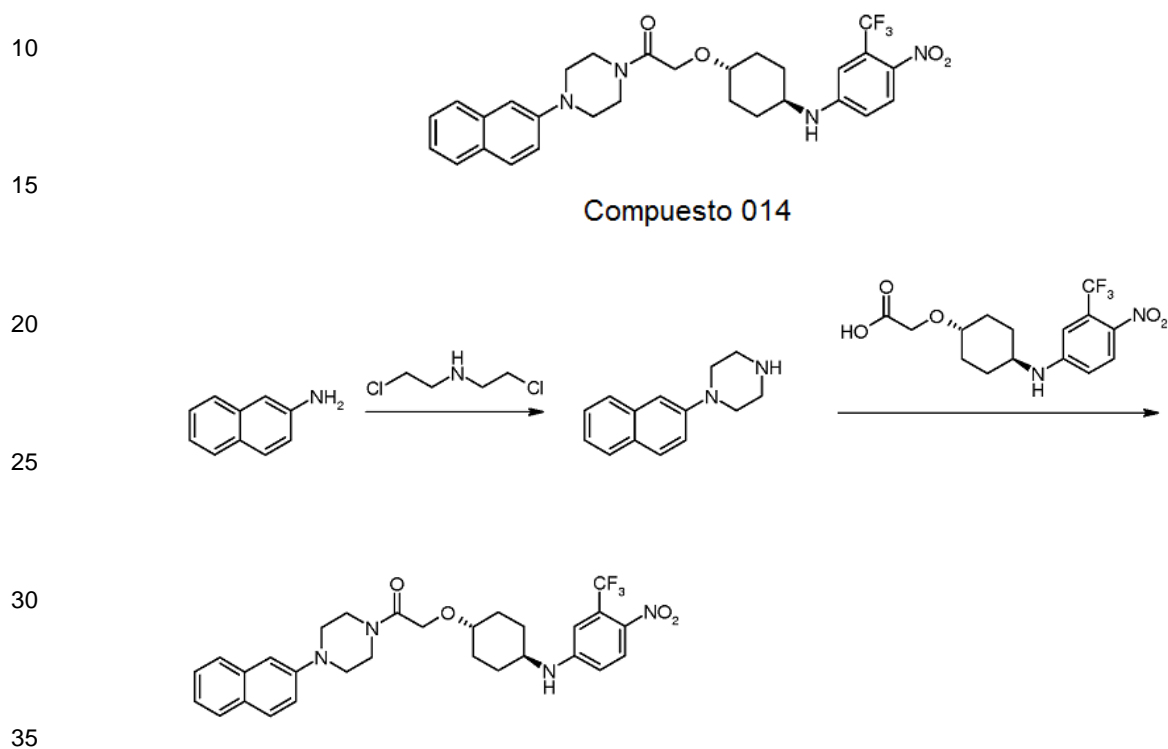


A una solución de 4-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,41 mmol) en diclorometano (4 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). La solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El material en bruto se diluyó con 100 ml de EtOAc y se lavó con bicarbonato de sodio (solución acuosa saturada) y después con solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa

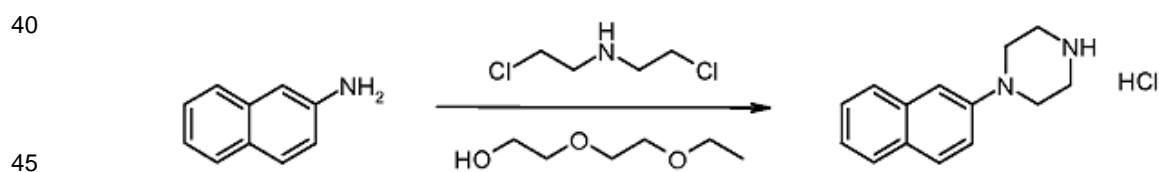
65

orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. Los sólidos en bruto se recrystalizaron en EtOAc/PE para proporcionar N-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-amina en forma de un polvo amarillo (93,1 mg, 85% de rendimiento); (ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  270,1;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,69 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,16 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 6,85 (dd,  $J = 2,1, 8,7$  Hz, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,94 (m, 5 2H), 2,53 (m, 2H), 1,82 (d,  $J = 10,2$  Hz, 2H), 1,27 (m, 2H).

#### Ejemplo 5: Preparación del Compuesto 014



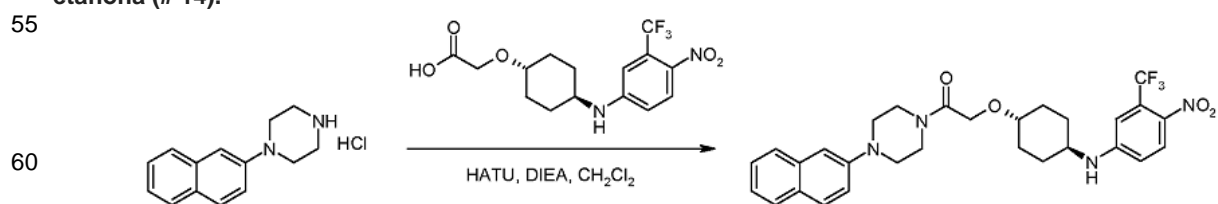
#### Etapa 1. Formación de clorhidrato de 1-naftalen-2-il-piperazina.



Una solución de naftalen-2-amina (2 g, 14 mmol) y corhidrato de bis(2-cloroetil)amina (2,51 g, 14,1 mmol, 1 eq) en dietilenglicol monoetil éter (3 ml) se agitó durante la noche a 149°C (baño de aceite). La solución resultante se diluyó con metanol (2 ml). El producto en bruto se recrystalizó a partir de éter dietílico para proporcionar 1-(naftalen-2-il) piperazina como un sólido amarillo (2 g, 58%). (ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  213,0

50

#### Etapa 2. Formación de 1-(4-(naftalen-2-il)piperazin-1-il)-2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino)ciclohexiloxi) etanona (# 14).

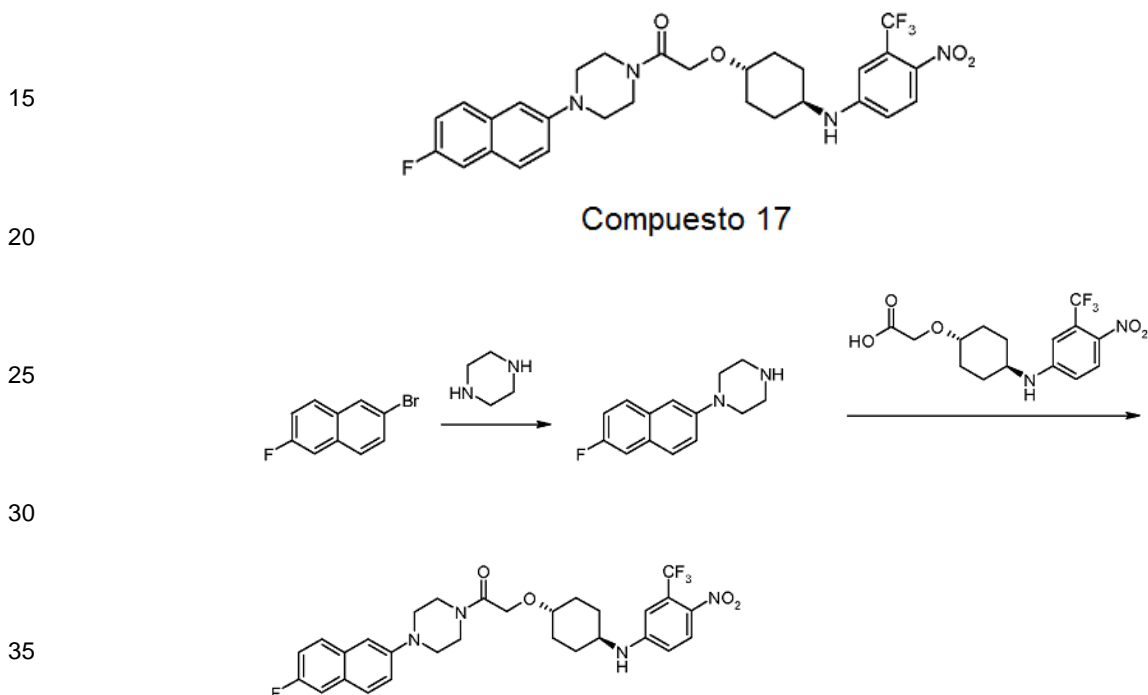


A una solución de clorhidrato de 1-(naftalen-2-il)piperazina (100 mg, 0,40 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió ácido 2-(4-(4-nitro-3-trifluorometil)fenilamino)ciclohexiloxi)acético (145 mg, 0,40 mmol, 1 eq), HATU (153 mg, 0,40 mmol, 1 eq), diisopropiletamina (104 mg, 0,80 mmol, 2 eq). La solución resultante se agitó durante la noche a

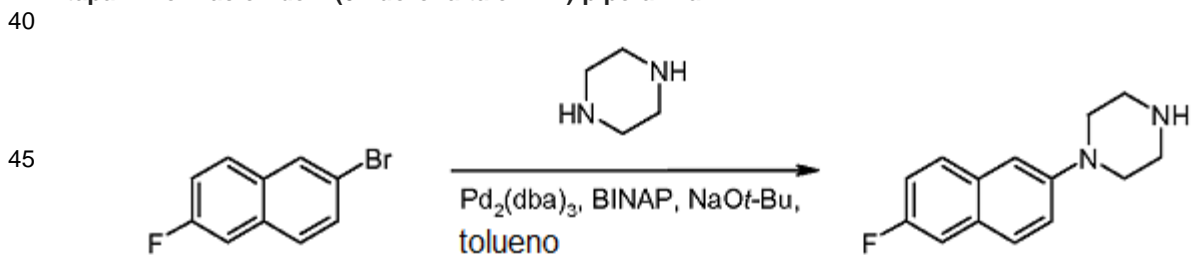
65

temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (150 ml) y se lavó con agua (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para dar un residuo, que se aplica sobre una columna de gel de sílice con 0,5% de metanol en diclorometano para proporcionar el producto en bruto (50 mg), que se purificó por flash-HPLC preparativa para proporcionar una sal de ácido 1-[4-(naftalen-2-il)piperazin-1-il]-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]etan-1-ona trifluoroacético como un sólido amarillo (39,4 mg, 15%). (ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  557;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,000 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,70 - 7,80 (m, 3H), 7,30 - 7,45 (m, 4H), 6,97 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 6,75 - 6,79 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,75 - 3,88 (m, 4H), 3,40 - 3,52 (m, 2H), 3,32 - 3,40 (m, 4H), 2,08 - 2,22 (m, 4H), 1,42 - 1,58 (m, 2H), 1,27 - 1,42 (m, 2H).

#### 10 Ejemplo 6: Preparación del compuesto 17:



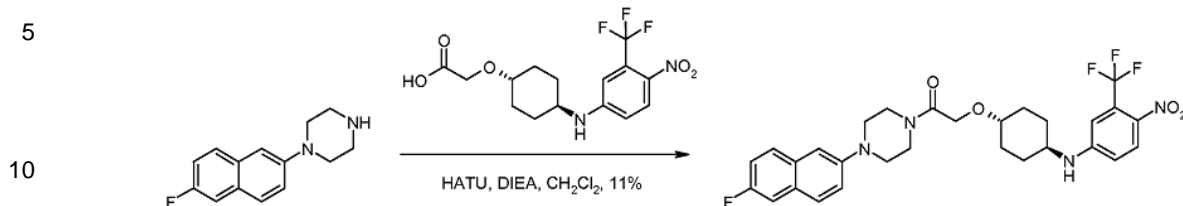
#### Etapa 1. Formación de 1-(6-fluoronaftalen-2-il)-piperazina.



A una solución de 2-bromo-6-fluoronaftaleno (1 g, 4,44 mmol) en 30 ml de tolueno se le añadió terc-butóxido de sodio (0,854 g, 8,89 mmol, 2,0 eq), piperazina (0,764 g, 8,87 mmol, 2,0 eq), BINAP (28 mg, 0,045 mmol, 1 % en moles) y  $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$  (92 mg, 0,089 mmol, 2 mol%) a 70°C en un baño de aceite bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante una noche y después se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 10 - 20% de metanol en diclorometano para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 1-(6-fluoronaftalen-2-il)piperazina como un sólido amarillo claro (0,75 g, 73%). (ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  231,1;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,67-7,73 (m, 2H), 7,29 - 7,38 (m, 2H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,14 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 3,24 (dd,  $J = 3,6, 3,9$  Hz, 4H), 3,12 (dd,  $J = 3,6, 3,9$  Hz, 4H).

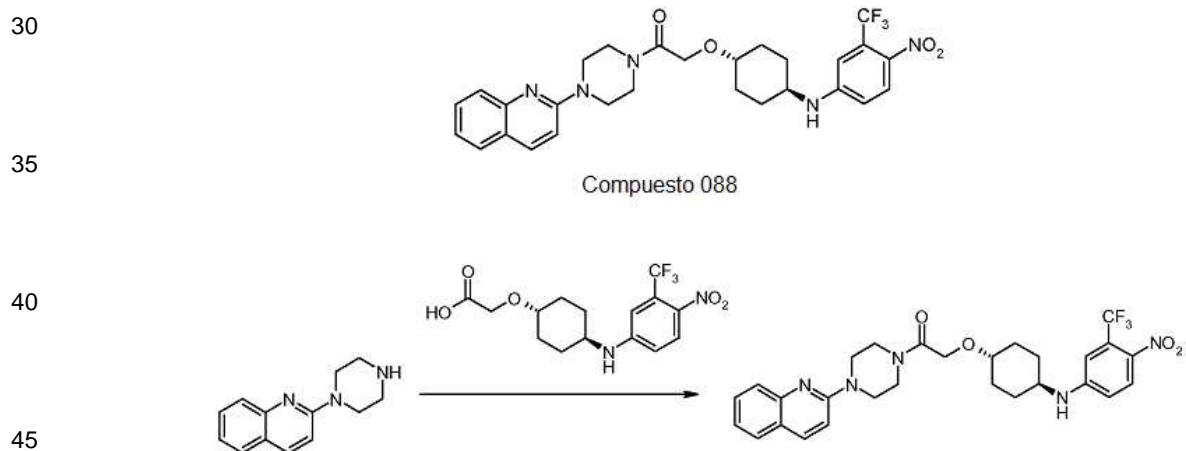
60 **Etapa 2. Formación de 1-[4-(6-fluoronaftalen-2-il)piperazin-1-il]-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluoro-metil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]etan-1-ona (# 17).**

65

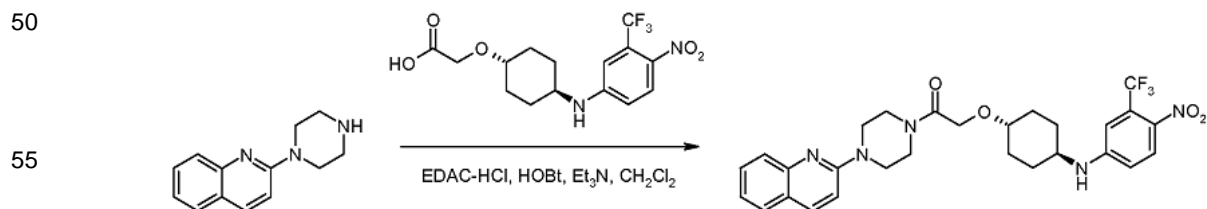


A una solución de ácido 2-[(4-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]aminociclohexil)oxi]acético (173 mg, 0,48 mmol, 1 eq) en diclorometano (50 ml) se añadió DIEA (61,8 mg, 0,48 mmol, 1 eq), HATU (182 mg, 0,48 mmol, 1 eq) y 1-(6-fluoronaftalen-2-il)piperazina (110 mg, 0,48 mmol, 1 eq) a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche. A continuación, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml) y se combinaron las capas orgánicas y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se separaron por filtración. La mezcla resultante se concentró bajo vacío para dar un residuo, que se aplicó en una columna de gel de sílice y se eluyó con 2% de metanol en diclorometano. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 1-[4-(6-fluoronaftalen-2-il)piperazin-1-il]-2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi]etanona como un sólido amarillo (31,1 mg, 11%); (ES, *m/z*): [M-H]<sup>-</sup> 573,2; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO/D<sub>2</sub>O): δ 8,05 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,77 - 7,82 (m, 2H), 7,53 - 7,56 (dd, J = 1,8, 7,5 Hz, 1H), 7,43 - 7,46 (dd, J = 1,5, 6,9 Hz, 1H), 7,28 - 7,33 (m, 1H), 7,25 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,83 - 6,86 (dd, J = 1,8, 6,9 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,63 (s ancho, 4H), 3,37 - 3,52 (m, 2H), 3,21 - 3,26 (m, 4H), 1,94 - 2,05 (m, 4H), 1,34 - 1,39 (m, 2H), 1,23-1,29 (m, 2H).

#### Ejemplo 7: Preparación del Compuesto 088



#### Etapa 1. Formación de 2-((1R, 4R)-4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino)ciclohexiloxi)-1-(4-(quinolin-2-il)piperazin-1-il)etanona (# 88).



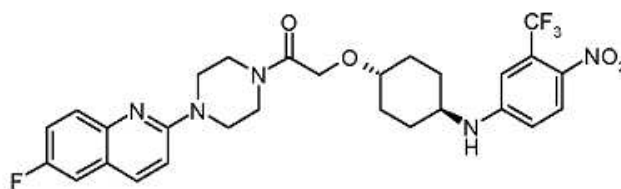
A una solución de 2-(piperazin-1-il)quinolina (150 mg, 0,70 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió ácido 2-[(4-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]aminociclohexil)oxi]acético (300 mg, 0,83 mmol, 1,2 eq), EDAC · HCl (201 mg, 1,05 mmol, 1,5 eq), HOBT (142,6 mg, 1,06 mmol, 1,5 eq) y trietilamina (213 mg, 2,10 mmol, 3 eq). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de agua (50 ml), y después se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y a continuación se concentraron al vacío para dar un residuo. El material en bruto se purificó mediante Pre-TLC usando 5% de metanol en diclorometano para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y después se concentraron al vacío para proporcionar 229 mg (58%) de 2-[(4-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]aminociclohexil)oxi]acético.

amino]ciclohexil)oxi]-1-[4-(quinolin-2-il)piperazin-1-il]etan-1-ona como un sólido amarillo. (ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  558,40;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,94-8,03 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,55 - 7,65 (m, 2H), 7,28-7,30 (t,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 6,99 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,84 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,61 - 6,65 (m, 1H), 4,51 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,74 - 3,96 (m, 8H), 3,34 - 3,51 (m, 2H), 2,14-2,17 (m, 4H), 1,50 - 1,60 (m, 2H), 1,36 - 1,47 (m, 2H).

5

### Ejemplo 8: Preparación del Compuesto 097:

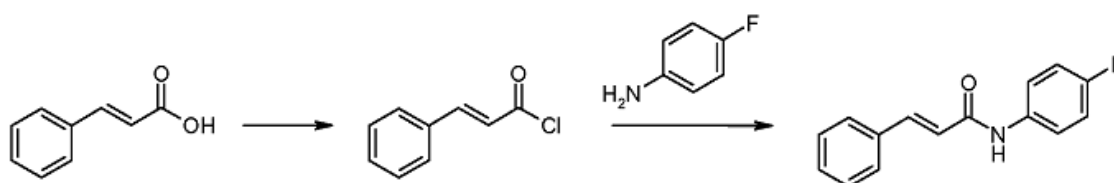
10



Compuesto 097

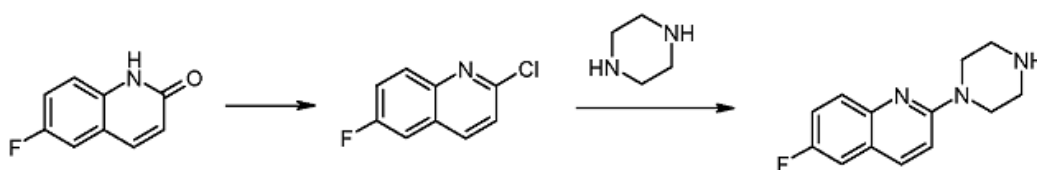
15

20



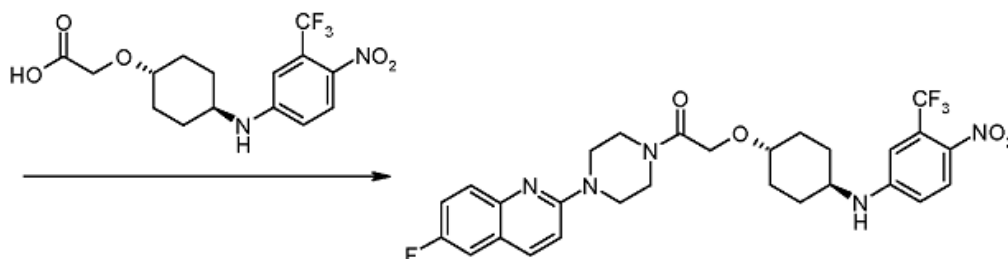
25

30



35

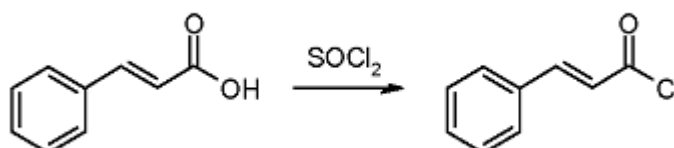
40



45

#### Etapa 1. Formación de cloruro de cinamoílo.

50



55

El ácido cinámico (25 g, 168,74 mmol) se trató con  $SOCl_2$  (150 ml) durante 2 horas a  $70^\circ C$  en un matraz de fondo redondo. Los volátiles se separaron por destilación bajo vacío para dar cloruro de cinamoílo como un aceite amarillo (25,2 g, bruto), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

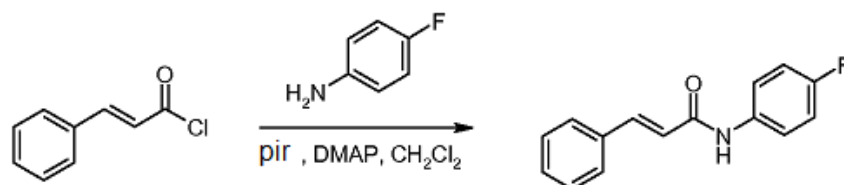
60

#### Etapa 2. Formación de N-(4-fluorofenil)cinamamida.

65

5

10

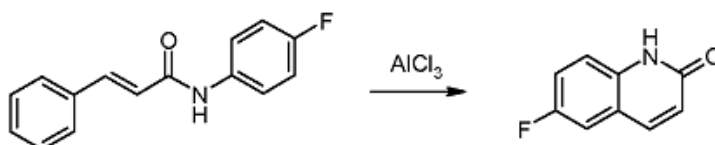


En un matraz de fondo redondo, se añadió una solución del cloruro de cinamoilo en bruto (25,2 g) en diclorometano (50 ml) a una mezcla en agitación de piridina (14,4 g, 182 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1,44 g, 11,8 mmol) en diclorometano (100 ml) a 0°C y se agitó durante 15 minutos antes de añadir una solución de 4-fluoroanilina (13,2 g, 118,79 mmol) en diclorometano (50 ml) durante 20 min. Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con agua (500 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar un residuo. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 1- 5% acetato de etilo en petróleo para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron para dar N-(4-fluorofenil)cinamamida como un sólido amarillo claro (17,8 g, 61%); (ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  242;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  10,28 (s, 1H), 7,70 - 7,75 (m, 5H), 7,39 - 7,65 (m, 3H), 7,15 (t,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 6,79 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1H).

### Etapa 3. Formación de 6-fluoro-1,2-dihidroquinolin-2-ona.

25

30



Una mezcla íntima de N-(4-fluorofenil) cinamamida (10 g, 42 mmol) y tricloruro de aluminio (16,4 g, 123 mmol, 3 eq) se calentó rápidamente hasta la fusión y a continuación se calentó a 100°C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió hielo-agua y el precipitado resultante se lavó con agua (300 ml) y a continuación con ácido clorhídrico acuoso al 5% (3 x 100 ml) para dar 6-fluoro-1,2-dihidroquinolin-2-ona en forma de un sólido marrón (7,8 g, 88%) que se usó sin purificación adicional; (ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  164;  $^1H$  RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  11,82 (s ancho, 1H), 7,86 (d,  $J = 9,4$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,29 - 7,40 (m, 2H), 6,54 (d,  $J = 9,4$  Hz, 1H).

40

### Etapa 4. Formación de 2-cloro-6-fluoroquinolina.

45

50



Se suspendió 6-fluoro-1,2-dihidroquinolin-2-ona (7,8 g, 47,8 mmol) en oxicluro de fósforo (72,2 g, 470,9 mmol) y se agitó durante 4 horas a 100°C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se concentró al vacío para eliminar el exceso de oxicluro de fósforo y a continuación se añadió hielo-agua (200 ml). El precipitado que se formó se lavó con agua (2 x 80 ml) y se secó para dar 2-cloro-6-fluoroquinolina como un sólido blanquecino (6,8 g, 78%); (ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  182;  $^1H$  RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  8,43 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 8,01 (dd,  $J = 5,4$  Hz, 9,3 Hz, 1H), 7,87 (dd,  $J = 3,0$  Hz, 9,3 Hz, 1H), 7,72 - 7,78 (m, 1H), 7,45 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H).

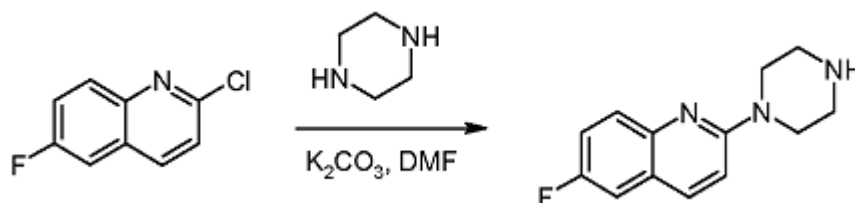
55

### Etapa 5. Formación de 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)quinolina.

60

65

5



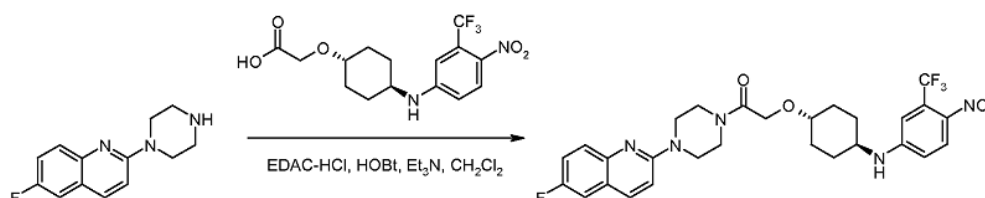
10 A una solución de 2-cloro-6-fluoroquinolina (6,8 g, 37,4 mmol) en N, N-dimetilformamida (200 ml) en un matraz de fondo redondo se añadió carbonato de potasio (10,4 g, 75,2 mmol) y piperazina (19,2 g, 222,9 mmol) a temperatura ambiente. Después de calentar el contenido a 130°C durante 5 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío hasta un volumen mínimo y a continuación se inactivó con agua (300 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro sódico (100 ml), se secaron

15 sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 1 - 2,5% metanol en diclorometano para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron para dar 6-fluoro-2-(piperazin-1-il) quinolina como un sólido marrón (4,5 g, 52%); (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 232; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,86 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,62 - 7,72 (m, 1H), 7,32 - 7,36 (m, 1H), 7,24 - 7,29 (m, 1H), 7,01 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,73 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,05 (t, J = 5,1 Hz, 4H).

20

**Etapla 6. Formación de 1-[4-(6-fluoroquinolin-2-il)piperazin-1-il]-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]jetan-1-ona (# 97).**

25



30

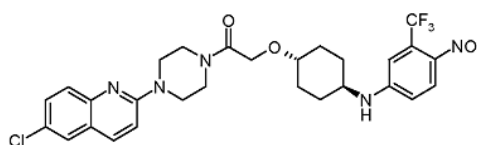
A una solución de ácido 2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]acético (100 mg, 0,28 mmol) en 35 diclorometano (20 ml) se añadió EDAC · HCl (79,1 mg, 0,41 mmol), HOBT (55,9 mg, 0,41 mmol), trietilamina (83,7 mg, 0,83 mmol) y 6-fluoro-2-(piperazin-1-il)quinolina (70,2 mg, 0,30 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, a continuación, se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (100 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice con 2% de metanol en diclorometano, para dar 1-[4-(6-

40 fluoroquinolin-2-il)piperazin-1-il]-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]jetan-1-ona como un sólido amarillo (80 mg, 48%); (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 576,20; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,94 - 7,99 (m, 1H), 7,72 - 7,78 (m, 1H), 7,31 - 7,37 (m, 2H), 7,02 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,64 (dd, J = 2,4 Hz, 9,2 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,75 - 3,81 (m, 7H), 3,41 - 3,49 (m, 2H), 2,17 - 2,19 (m, 4H), 1,50 - 1,58 (m, 2H), 1,28 - 1,36 (m, 3H).

45

**Ejemplo 9: Preparación del compuesto 90:**

50

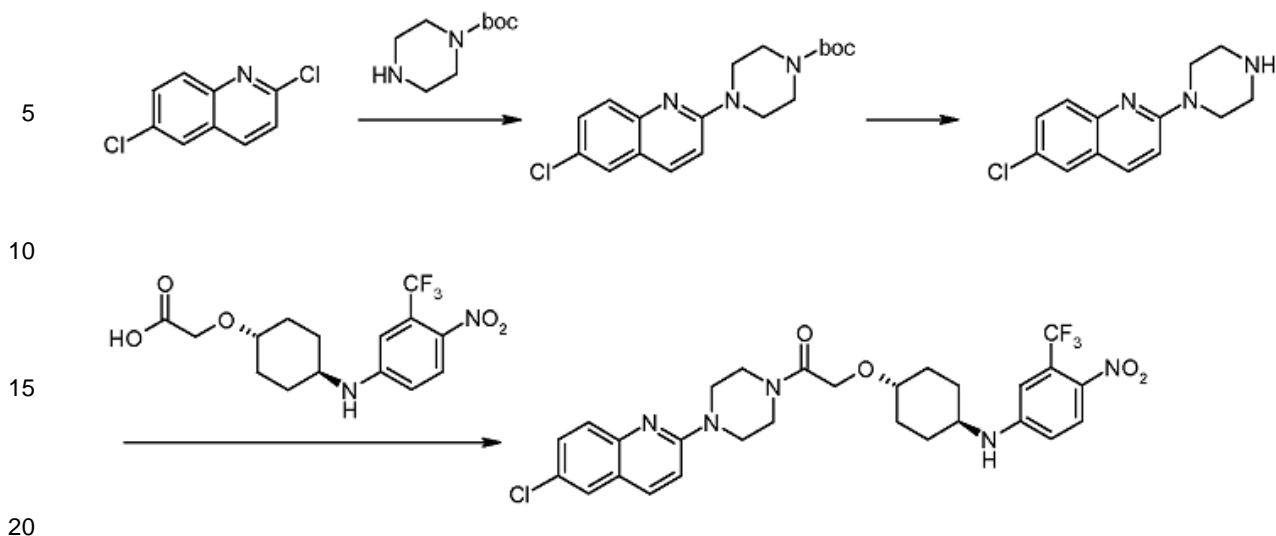


55

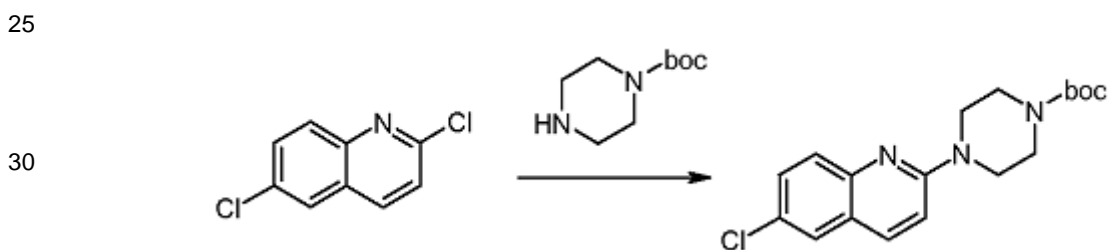
Compuesto 090

60

65



**Etapla 1. Formación de del 4-(6-cloroquinolin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo.**



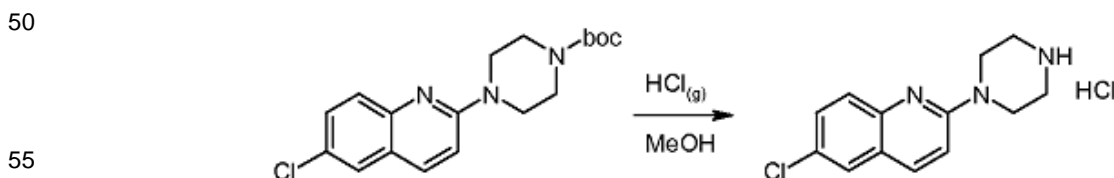
35

A una solución de 2,6-dicloroquinolina (1,5 g, 7,6 mmol) en DMF (50 ml) se añadió piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (7,1 g, 38,1 mmol, 5 eq), y carbonato de potasio (2,1 g, 15,1 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó durante 4 horas a 140°C y a continuación se inactivó mediante la adición de agua (300 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (3 x 300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar un residuo. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 1 - 10% de acetato de etilo en éter de petróleo para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar el 4-(6-cloroquinolin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo claro (1,6 g, 61%). (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 348; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO): δ 8,03 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,50 - 7,58 (m, 2H), 7,29 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,68 - 3,71 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 3,43 - 3,47 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 1,43 (s, 9H).

40

45

**Etapla 2. Formación de N-(2-aminoetil)-6-cloro-N-(2-cloroetil)quinolin-2-amina.**



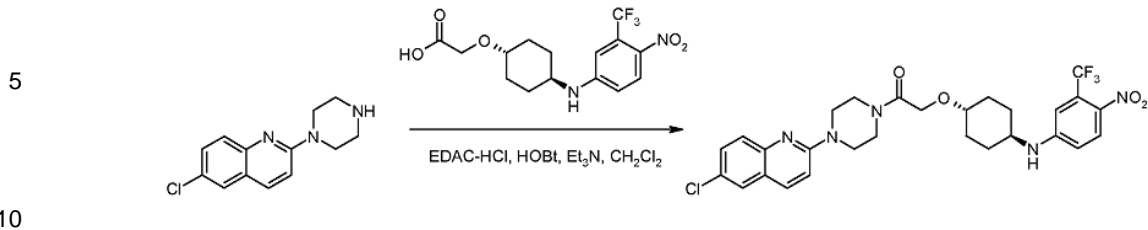
Se transfirió HCl (gas) a una solución de 4-(6-cloroquinolin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,6 g, 4,6 mmol) en metanol (40 ml) a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora y después se concentró al vacío para proporcionar N-(2-aminoetil)-6-cloro-N-(2-cloroetil)quinolin-2-amina como un sólido blanco (1,1 g, 84%). (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 248

60

**Etapla 3. Formación de 1-[4-(6-cloroquinolin-2-il)piperazin-1-il]-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]jetan-1-ona (# 90).**

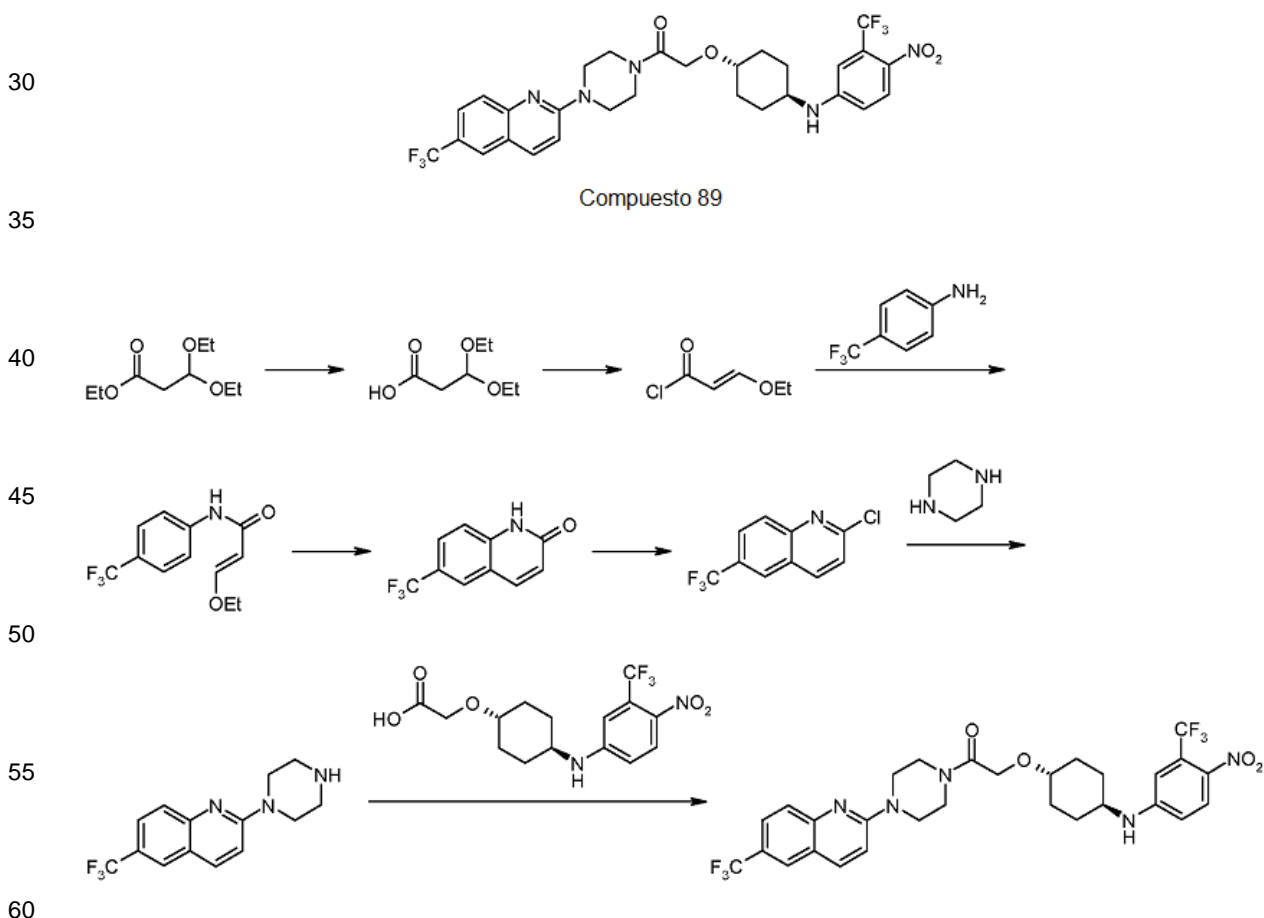
65



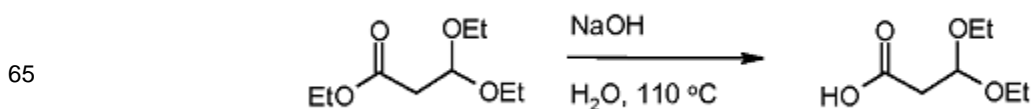


A una solución de ácido 2-[(4-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]aminociclohexil)oxi]acético (100 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió EDAC · HCl (79,4 mg, 0,41 mmol, 1,5 eq), HOBT (56 mg, 0,41 mmol, 1,5 eq), trietilamina (111,6 mg, 1,10 mmol, 4 eq) y N-(2-aminoetil)-6-cloro-N-(2-cloroetil)quinolin-2-amina (93,8 mg, 0,33 mmol, 1,2 eq). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se inactivó mediante la adición de agua (50 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar un residuo. El material en bruto se purificó por Pre-TLC usando 4% de metanol en diclorometano para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 1-[(4-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi]etan-1-ona como un sólido amarillo (69,8 mg, 42%). (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 592,35; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,61 - 6,65 (m, 1H), 4,45 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,75 - 3,78 (m, 7H), 3,37 - 3,50 (m, 2H), 2,14 (d, J = 10,5 Hz, 4H), 1,44 - 1,51 (m, 2H), 1,24 - 1,35 (m, 2H).

25 Ejemplo 10: Preparación del compuesto 89:

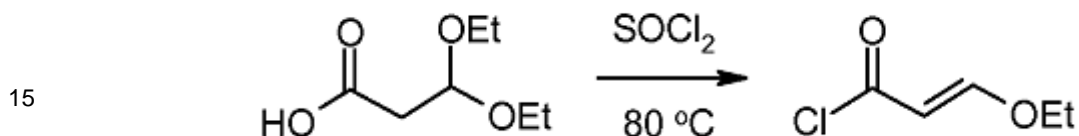


Etap 1. Formación de ácido 3,3-dietoxipropanoico



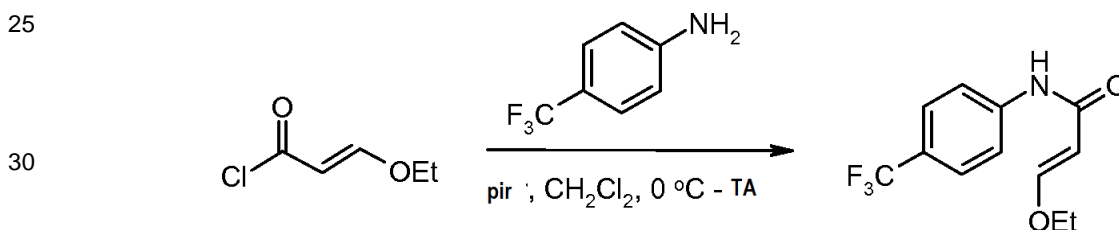
A una solución de 3,3-dietoxipropanoate de etilo (20 g, 105 mmol) en agua (80 ml) se añadió hidróxido de sodio (5 g, 125 mmol, 1,2 eq). La solución resultante se agitó durante 1 hora a 110°C en un baño de aceite y después se ajustó a pH 5 con cloruro de hidrógeno acuoso (3 N). A continuación, el producto en bruto se extrajo con tetrahidrofurano (3 x 80 ml) y se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron antes de ser concentradas bajo vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 3 - 50% de acetato de etilo en éter de petróleo para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar ácido 3,3-dietoxipropanoico como un aceite amarillo claro (12 g, 70%); <sup>1</sup>RMN (300 MHz, DMSO): δ 4,80-4,82 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,41 - 3,61 (m, 4H), 2,49 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 1,6 - 1,24 (m, 6H).

#### 10 Etapa 2. Formación de cloruro de (2E)-3-etoxiprop-2-enoilo.



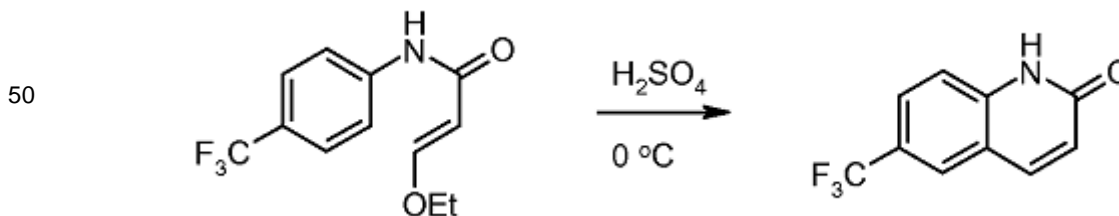
Se añadió ácido 3,3-dietoxipropanoico (5 g, 30,83 mmol) a cloruro de tionilo (20 ml) con agitación a 0°C y después se calentó a 80°C durante 1 hora (baño de aceite). A continuación, la mezcla resultante se concentró bajo vacío para dar cloruro de (2E)-3-etoxiprop-2-enoilo como un aceite rojo oscuro (4 g, en bruto).

#### Etapa 3. Formación de (2E)-3-etoxi-N-(4-metilfenil)prop-2-enamida.



35 A una solución de 4-(trifluorometil) anilina (2,56 g, 15,9 mmol) en diclorometano (40 ml) se añadió piridina (3,77 g, 47,7 mmol). La solución se enfrió a 0°C antes de añadir gota a gota con agitación una solución de cloruro de 3,3-dietoxipropanoilo (4 g, bruto) en diclorometano (10 ml). La solución resultante se agitó durante 4 horas a 20°C y a continuación se lavó con agua (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 80 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por Pre-TLC con 1 - 20% de acetato de etilo en éter de petróleo para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar (2E)-3-etoxi-N-(4-trifluorometil-fenil)prop-2-enamida como un sólido amarillo (4,0 g). (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  260; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO): δ 10,10 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 5,52 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,90 - 4,01 (m, 2H), 1,15 - 1,30 (m, 3H).

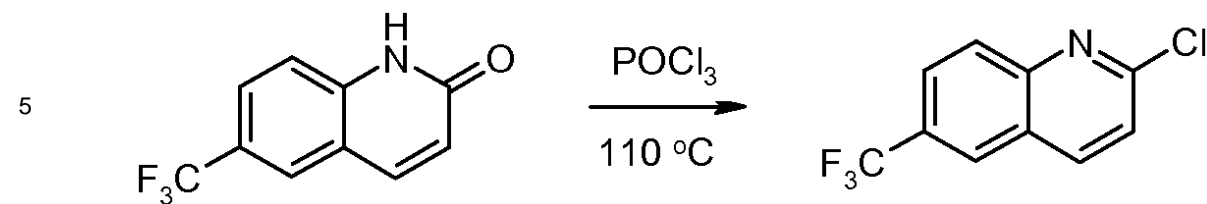
#### 45 Etapa 4. Formación de 6-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona.



Se añadió (2E)-3-etoxi-N-(4-trifluorometil-fenil)prop-2-enamida (3,44 g, 16,8 mmol) en varios lotes a ácido sulfúrico (20 ml) a 0°C y después se agitó durante 2 horas a 0°C. La mezcla resultante se inactivó con hielo-agua (100 ml). El producto se precipitó a partir de agua y se recogió por filtración para dar 6-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona como un sólido amarillo (2,0 g, 56%). (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  214. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO): δ 8,14 (s, 1H), 8,03 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,80 - 7,83 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,61 - 6,65 (t, J = 9,6 Hz, 1H).

#### Etapa 5. Formación de 2-cloro-6-(trifluorometil)quinolina.

65

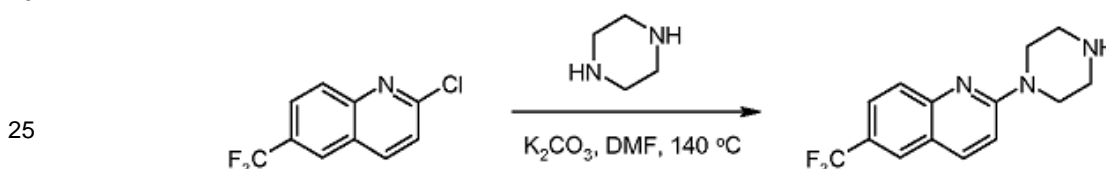


Se disolvió 6-(trifluorometil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona (1,0 g, 4,7 mmol) en  $\text{POCl}_3$  (15 ml) y se agitó durante 2 horas a  $110^\circ\text{C}$  (baño de aceite). La mezcla resultante se disolvió en hielo-agua (100 ml) y se ajustó el pH a 8 con solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3N). A continuación, el producto en bruto se extrajo con diclorometano (3 x 80 ml) y se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-cloro-6-(trifluorometil)quinolina como un sólido rojo oscuro (944 mg, 87%). (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  232.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  8,59-8,66 (m, 2H), 8,1 – 8,17 (m, 2H), 7,75 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H).

15

#### Etapa 6. Formación de 2-(piperazin-1-il)-6-(trifluorometil)quinolina.

20



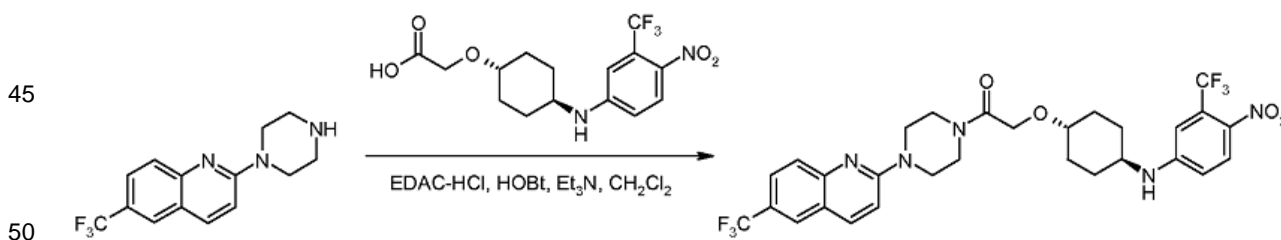
A una solución de 2-metil-6-(trifluorometil)quinolina (1,5 g, 7,10 mmol) en N, N-dimetilformamida (50 ml) se añadió piperazina (2,8 g, 32,51 mmol) y carbonato de potasio (1,8 g, 12,93 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 horas a  $140^\circ\text{C}$  y después se inactivó mediante la adición de agua (200 ml). El producto en bruto se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y se combinaron las capas orgánicas. La mezcla resultante se lavó con una solución acuosa de cloruro sódico (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y después se concentró bajo vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 1 - 5% de metanol en diclorometano para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar 2-(piperazin-1-il)-6-(trifluorometil)quinolina como un sólido marrón (1,3 g, 65%). (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  282;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  8,17 – 8,23 (t,  $J = 9,3$ , 2H), 7,66 - 7,77 (m, 2H), 7,63 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 3,78 - 3,81 (t,  $J = 4,5$  Hz, 4H), 2,92 - 2,96 (t,  $J = 4,5$  Hz, 4H).

30

35

#### Etapa 7. Formación de 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi]-1-[4-[6-(trifluorometil)quinolin-2-il]piperazin-1-il]etan-1-ona (# 89).

40

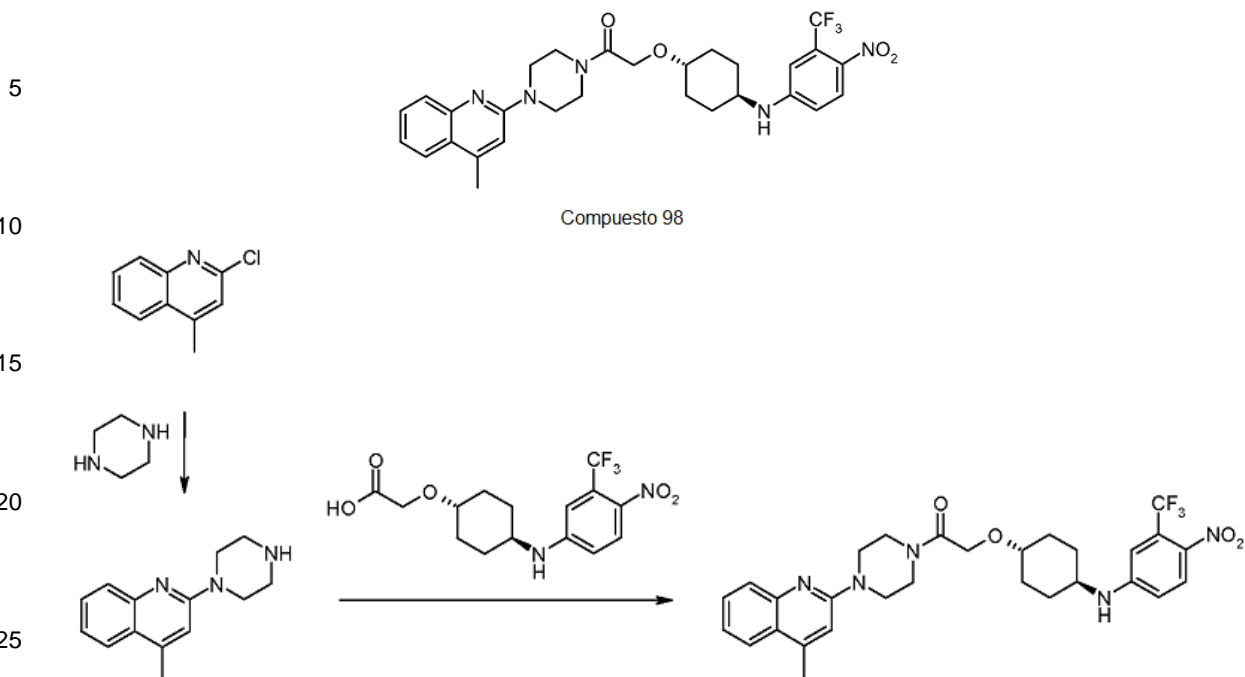


A una solución de ácido 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi]acético (100 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió 2-(piperazin-1-il)-6-(trifluorometil)quinolina (93,1 mg, 0,33 mmol, 1,2 eq), EDAC · HCl (79 mg, 0,41 mmol, 1,5 eq), HOBT (56 mg, 0,41 mmol, 1,5 eq),  $\text{Et}_3\text{N}$  (84 mg, 0,83 mmol, 3 eq). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se inactivó mediante la adición de agua (50 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La solución orgánica se filtró y después se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante Pre-TLC usando 4% de metanol en diclorometano para eluir. La concentración de las fracciones que contienen producto proporcionó 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi]-1-[4-[6-(trifluorometil)quinolin-2-il]piperazin-1-il]etan-1-ona como un sólido amarillo (77 mg, 45%). (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  626,40.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,13 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,2-8,5 (t,  $J = 4,5$  Hz, 2H), 7,42 - 7,79 (m, 2H), 7,29 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 6,99 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,78 - 6,81 (dd, 2,4, 9,2 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,88 - 3,94 (m, 4H), 3,72 - 3,78 (m, 4H), 3,45 - 3,50 (m, 2H), 2,10 – 2,20 (m, 4H), 1,34 - 1,54 (m, 4H).

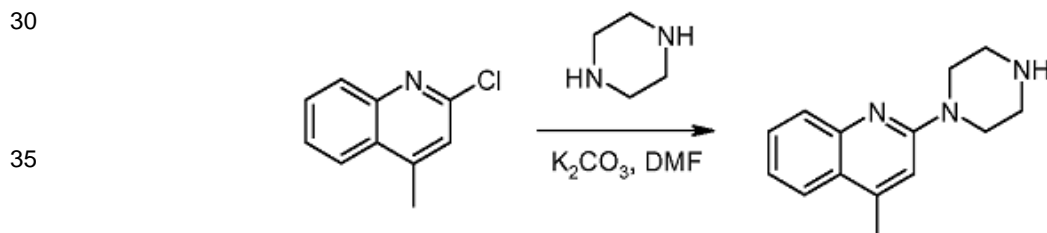
55

60

65 **Ejemplo 11: Preparación del compuesto 98:**



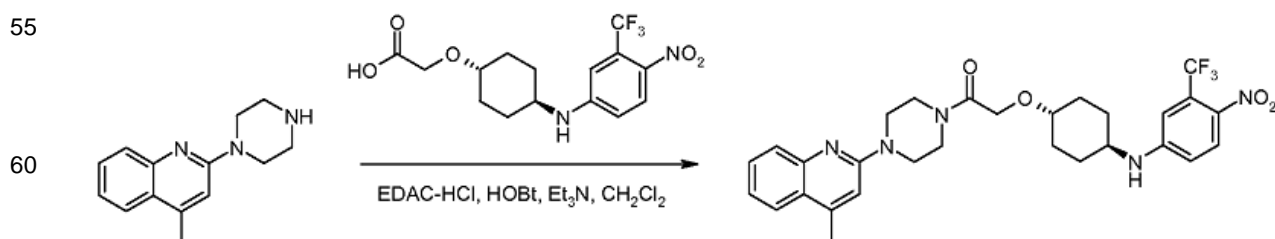
**Etap 1. Formación de 4-metil-2-(piperazin-1-il) quinolina.**



40

A una solución de 2-cloro-4-metilquinolina (2 g, 11 mmol) en N, N-dimetilformamida (40 ml) se añadió piperazina (4,86 g, 56,4 mmol, 5 eq) y carbonato de potasio (2,34 g, 16,8 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó durante la noche a 140°C, se inactivó mediante la adición de agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 ml). La solución de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 1 - 10% de metanol en diclorometano para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar 4-metil-2-(piperazin-1-il) quinolina como un aceite incoloro (2,2 g, 86%); (ES, *m/z*) [M + H]<sup>+</sup> 228; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,70-7,78 (m, 2H), 7,50 - 7,55 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,22 - 7,27 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,83 (s, 2H), 3,70 - 3,73 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,00 - 3,03 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H).

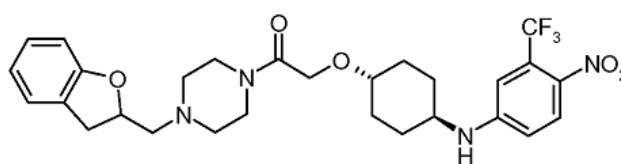
**Etap 2. Formación de 1-[4-(4-metilquinolin-2-il)piperazin-1-il]-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi] etan-1-ona (# 98).**



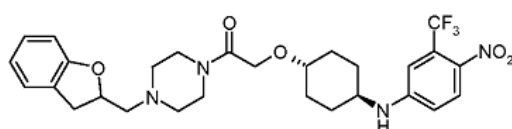
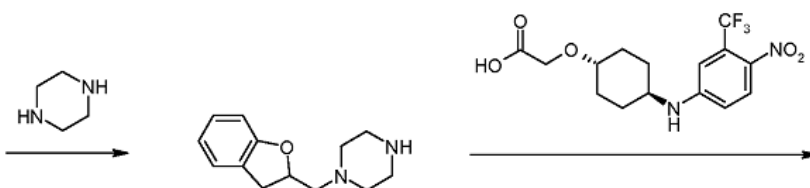
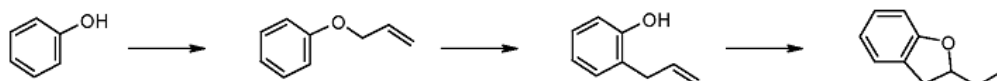
65 A una solución de 4-metil-2-(piperazin-1-il)quinolina (100 mg, 0,44 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió EDAC · HCl (126 mg, 0,66 mmol, 1,5 eq), HOBT (88,8 mg, 0,66 mmol, 1,5 eq), trietilamina (133 mg, 1,31 mmol, 3 eq) y ácido

2-[[4-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]aminociclohexil]oxi]acético (190 mg, 0,52 mmol, 1,2 eq). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se inactivó mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y a continuación se concentraron al vacío para dar un residuo. El material en bruto se purificó mediante Pre-TLC con acetato de etilo al 50% en diclorometano, para dar 1-[4-(4-metilquinolin-2-il)piperazin-1-il]-2-[[4-[4-nitro-3-(trifluoro-metil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]etan-1-ona como un sólido amarillo (117 mg, 47%); (ES,  $m/z$ ) [M + H]<sup>+</sup> 572,20; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,54 - 7,62 (m, 1H), 7,32 - 7,38 (m, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,63 - 6,67 (m, 1H), 4,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,75 - 3,85 (m, 7H), 3,39 - 3,52 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,16 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 1,46 - 1,53 (m, 2H), 1,25 - 1,36 (m, 2H).

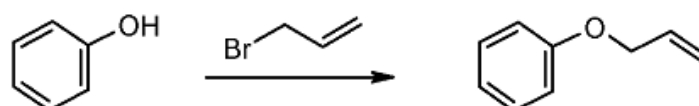
#### Ejemplo 12: Preparación del compuesto 24:



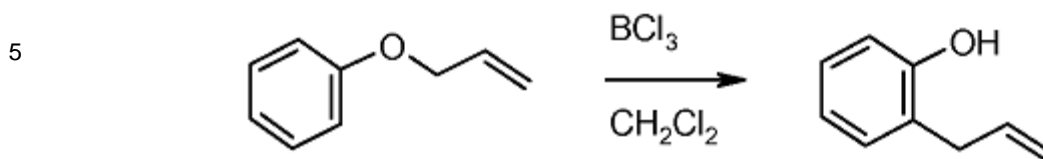
**Compuesto 24**



#### Etapa 1. Formación de aliloxibenceno.



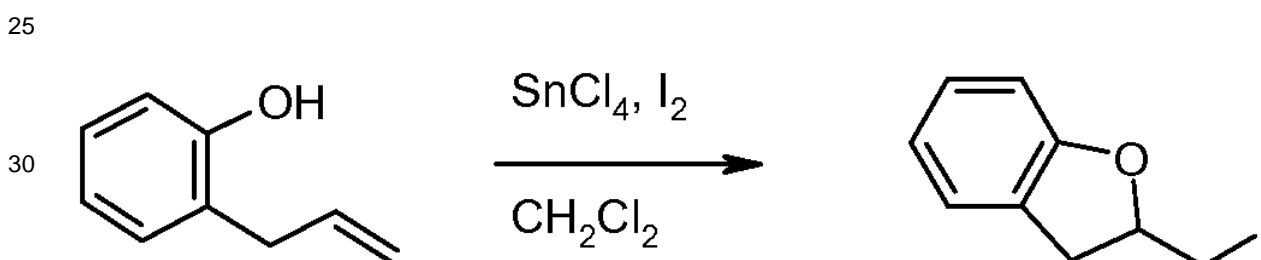
A un matraz de fondo redondo que contiene una solución de fenol (30 g, 319 mmol) en acetonitrilo (150 ml) a temperatura ambiente se añadió carbonato de potasio (66 g, 478 mmol) y bromuro de alilo (49,8 g, 412 mmol). La mezcla se calentó a 50°C y se agitó durante 3,5 horas. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró a un volumen mínimo. El material en bruto se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (2 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar aliloxibenceno en bruto en forma de aceite marrón (35 g); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,20 - 7,30 (m, 2H), 6,89 - 6,96 (m, 3H), 5,99 - 6,12 (m, 1H), 5,41 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,28 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 5,1 Hz, 2H).

**Etapas 2. Formación de 2-aliifenol.**

Se trató una solución de aliloxibenceno (34 g, en bruto) en diclorometano (200 ml) con una solución 1 N de  $\text{BCl}_3$  (279 ml, 279 mmol) en diclorometano a entre  $-30$  y  $-20^\circ\text{C}$  bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Después de 30 minutos de agitación, la mezcla de reacción se inactivó a continuación con hielo-agua (200 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo ( $2 \times 100$  ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con 0,5 – 2,5% de acetato de etilo en éter de petróleo para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(prop-2-en-1-il)fenol en forma de aceite amarillo claro (23 g, 66%);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,9 – 7,15 (m, 2H), 6,85 – 6,95 (m, 1H), 6,80 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 5,93 – 6,08 (m, 1H), 5,12 – 5,18 (m, 1H), 5,2 – 5,9 (m, 1H), 3,41 (d,  $J = 6,3$  Hz, 2H).

15

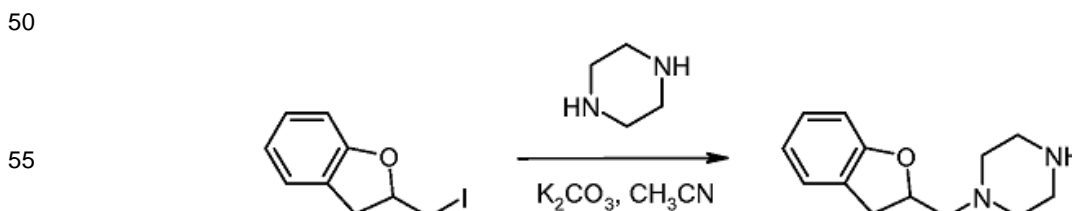
20

**Etapas 3. Formación de 2-(yodometil)-2,3-dihidro-1-benzofurano.**

A una solución de 2-aliifenol (10 g, 75 mmol) en diclorometano (150 ml) se añadió  $\text{SnCl}_4$  (29,7 g, 37,3 mmol, 0,5 eq) y yodo (19 g, 75 mmol, 1 eq) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5,5 horas, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano adicional (200 ml) y después se inactivó con agua (200 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se ajustó a  $\text{pH} \sim 8$  con bicarbonato de sodio y después se extrajo con diclorometano ( $3 \times 150$  ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con una solución acuosa al 5% de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y después se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando con 0,5 – 1% de acetato de etilo en éter de petróleo para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar 2-(yodometil)-2,3-dihidro-1-benzofurano como un aceite marrón (7 g, 36%);  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,9 – 7,17 (m, 2H), 6,74 – 6,89 (m, 2H), 4,84 – 4,93 (m, 1H), 3,30 – 3,47 (m, 3H), 3,00 – 3,08 (m, 1H).

40

45

**Etapas 4. Formación de 1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-2-ilmetil)piperazina.**

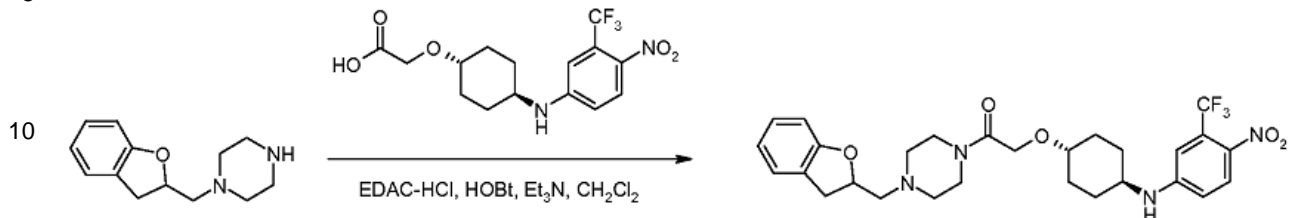
A una solución de 2-(yodometil)-2,3-dihidro-1-benzofurano (5,3 g, 20,4 mmol) en acetonitrilo (70 ml) se añadió carbonato de potasio (5,6 g, 40,5 mmol, 2 eq) y piperazina (8,8 g, 102,2 mmol, 5 eq). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró bajo vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 0,5 – 2,5% de metanol en diclorometano para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-2-ilmetil) piperazina en forma de aceite marrón (2,4 g, 54%); (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  219;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,7 – 7,17 (m, 2H), 6,78 – 6,85 (m, 2H), 4,92 – 5,01 (m, 1H), 3,22 (dd,  $J = 9,0$  Hz, 15,6 Hz, 1H), 2,91 – 2,99 (m, 4H), 2,71 – 2,82 (m, 1H), 2,53 – 2,71 (m, 6H).

60

65

**Etapas 5. Formación de 1-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-2-ilmetil)piperazin-1-il]-2-[[4-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil] amino]ciclohexil]oxi]jetan-1-ona (# 24).**

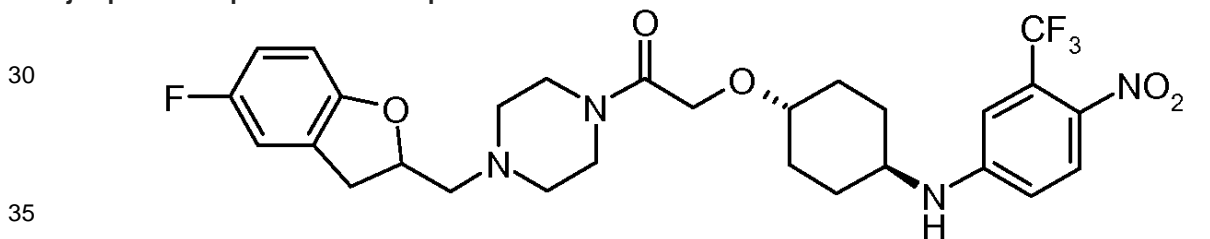
5



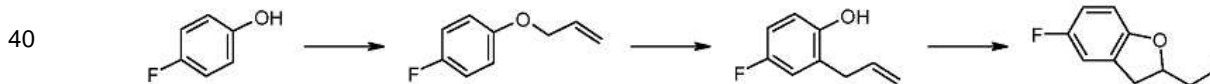
15

A una solución de ácido 2-[[4-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil] amino]ciclohexil]oxi]acético (900 mg, 2,48 mmol) en diclorometano (50 ml), se añadió EDAC · HCl (661 mg, 3,45 mmol), HOBt (464 mg, 3,43 mmol), trietilamina (463 mg, 4,58 mmol) y 1-(2,3-dihidro-1-benzofuran-2-ilmetil)piperazina (500 mg, 2,29 mmol) en diclorometano (1 ml) con agitación durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se diluyó con diclorometano (300 ml) y se lavó con agua (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con 0,5% - 3% de metanol en diclorometano para dar 1-[4-(2,3-dihidro-1-benzofuran-2-ilmetil)piperazin-1-il]-2-[[4-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil] amino]ciclohexil]oxi]jetan-1-ona como un sólido amarillo (462,4 mg, 36%); (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 563,00; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,9 - 7,18 (m, 2H), 6,77 - 6,88 (m, 3H), 6,61 (dd, J = 2,1 Hz, 8,7 Hz, 1H), 5,03 (s ancho, 1H), 4,45 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,67 - 3,78 (m, 3H), 3,40 - 3,49 (m, 3H), 2,66 - 2,99 (m 6H), 2,13 - 2,23 (m, 4H), 1,41 - 1,63 (m, 3H), 1,21 - 1,34 (m, 3H).

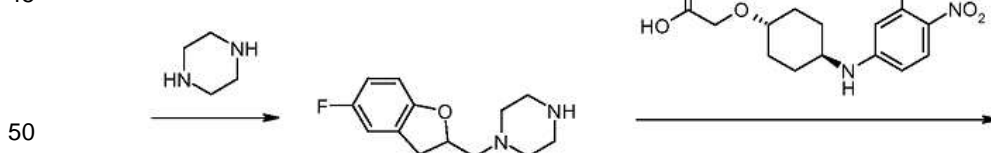
**Ejemplo 13: Preparación del compuesto 77:**



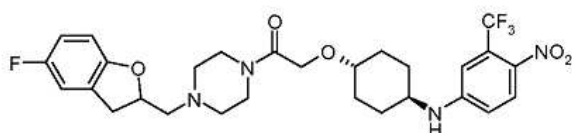
Compuesto 77



45

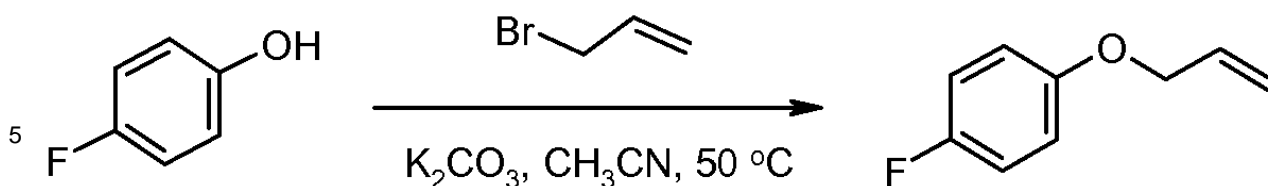


55



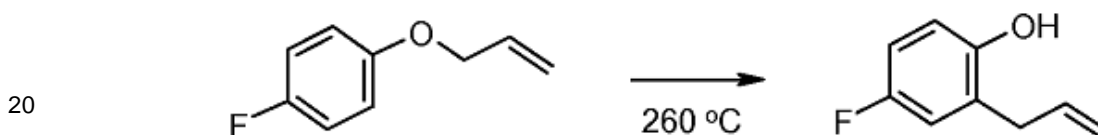
**Etapas 1. Formación de 1-aliloxi-4-fluoro-benceno.**

65



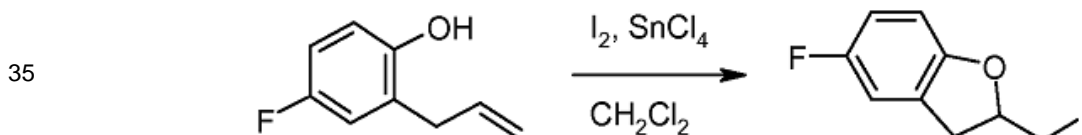
10 En un matraz de fondo redondo de 1 l que contiene 500 ml de acetonitrilo se añadió 4-fluorofenol (30,0 g, 267,6 mmol), 3-bromo-1-propeno (41,7 g, 344,7 mmol, 1,3 eq), y carbonato de potasio (55 g, 398 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó durante 3,5 horas a 60°C (baño de aceite). Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró bajo vacío dejando 25,0 gramos del producto crudo como un aceite amarillo; 61%.

15 **Etapa 2. Formación de 2-aliil-4-fluoro-fenol.**



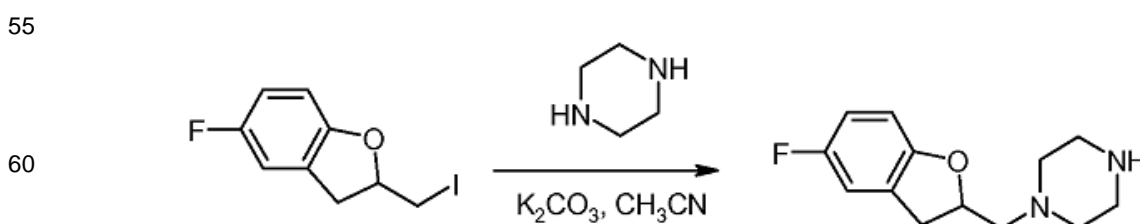
25 En un matraz de 250 ml de fondo redondo, se calentó 1-aliiloxi-4-fluoro-benceno (23,0 g, 151 mmol) a 260°C durante 5 horas. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo/acetato de etilo para eluir. El producto que contiene fracciones se concentraron al vacío para proporcionar 18,0 gramos (78%) de un aceite amarillo.

30 **Etapa 3. Formación de 5-fluoro-2-yodometil-2,3-dihidro-benzofurano.**



40 A una solución de 4-fluoro-2-(prop-2-en-1-ilo)fenol (5 g, 32,9 mmol) en diclorometano (125 ml) se añadió  $SnCl_4$  (4,28 g, 16,5 mmol) y yodo (8,36 g, 32,9 mmol) a temperatura ambiente. Después de 18 horas adicionales, la reacción se inactivó con agua (150 ml) y el valor de pH se ajustó a ~ 8 con solución acuosa de hidróxido de sodio (2N). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con  $Na_2S_2O_4$  (3 x 100 ml, 5%) para eliminar el yodo y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución se filtró y se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 0,5 – 1% de acetato de etilo en éter de petróleo para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 5-fluoro-2-(yodometil)-2,3-dihidro-1-benzofurano como un aceite amarillo (5 g, 54%);  $^1H$  RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  7,3 – 7,8 (dd,  $J = 5,7$  Hz, 8,4 Hz, 1H), 6,93 - 6,86 (dt,  $J = 2,7$  Hz, 8,7 Hz, 1H), 6,76 - 6,70 (m, 1H), 4,88 - 4,79 (m, 1H), 3,49 - 3,60 (m, 2H), 3,41 - 3,32 (dd,  $J = 7,2$  Hz, 16,5 Hz, 1H), 2,96 - 2,88 (dd,  $J = 7,2$  Hz, 16,5 Hz, 1H).

**Etapa 4. Formación de 1-(5-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetil)piperazina.**

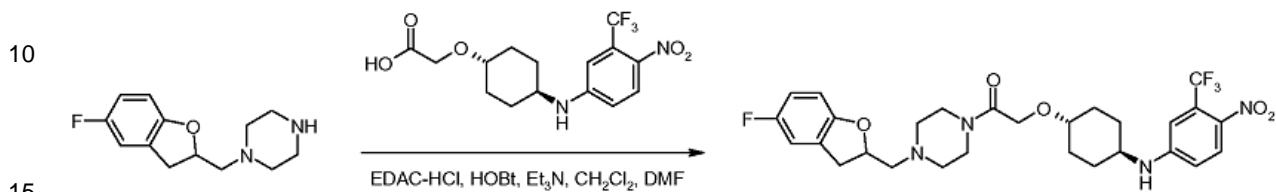


65 En un matraz de fondo redondo de 100 ml que contiene 40 ml de acetonitrilo se añadió 5-fluoro-2-yodometil-2,3-dihidro-benzofurano (5,7 g, 20,5 mmol), piperazina (6,6 g, 76,6 mmol, 4 eq), y carbonato de potasio (4,2 g, 30,4 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Los contenidos de la reacción se



diluyeron con agua y después se extrajo con 3 x 200 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y a continuación se concentraron al vacío. A continuación, el material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando metanol/diclorometano para eluir. Las fracciones que contienen producto se concentraron al vacío para proporcionar 2,2 g (45%) de la piperazina sustituida como un aceite rojo oscuro.

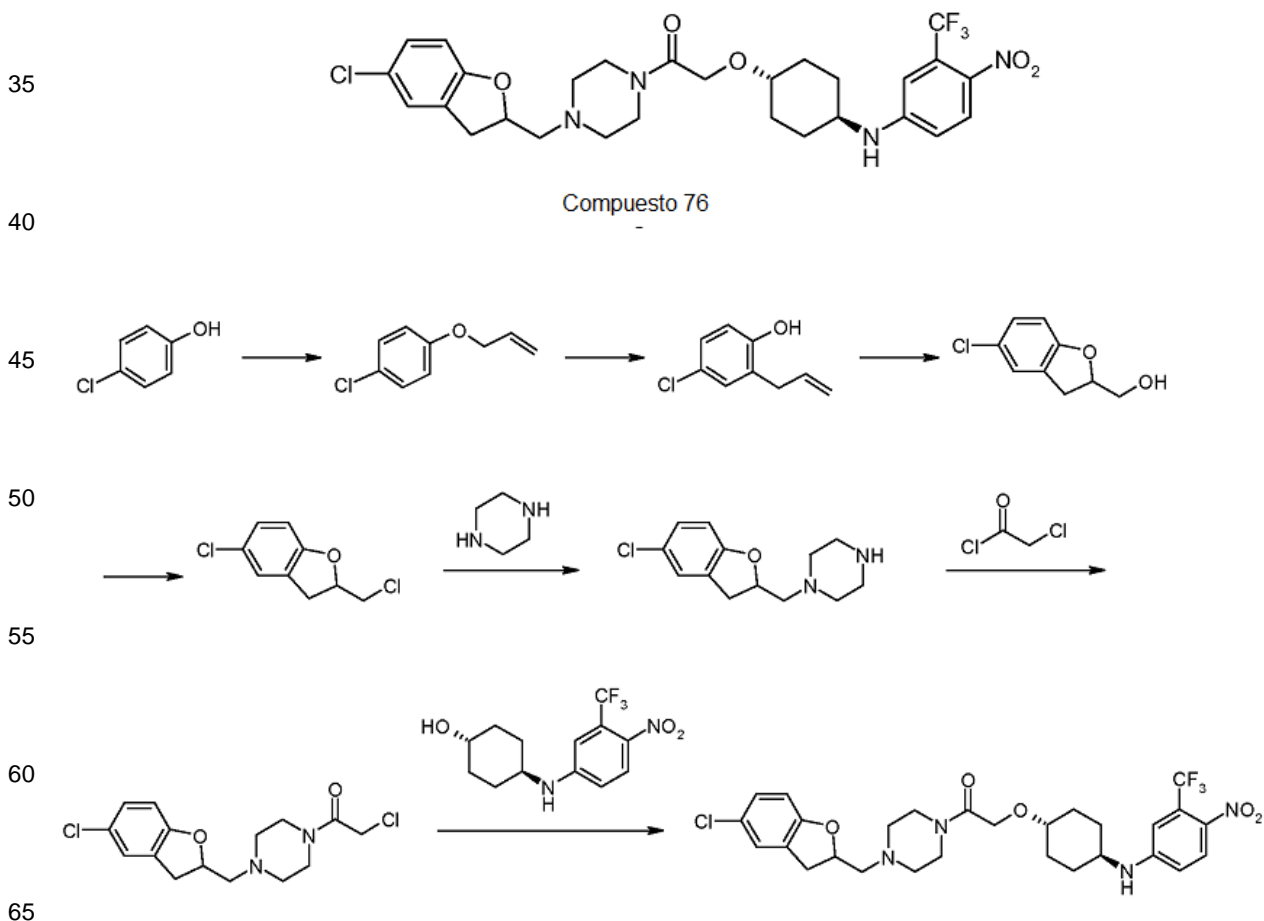
#### Etapas 5. Formación de 2-cloro-1-[4-(5-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-etanona (# 77).

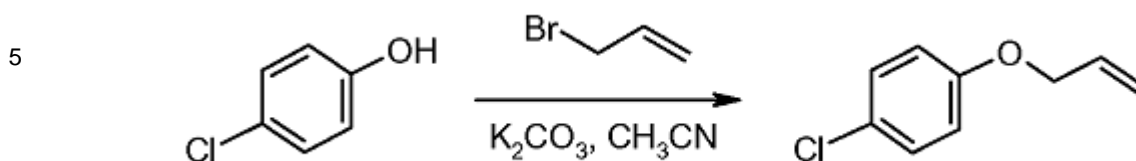


En un matraz de fondo redondo de 55 ml que contiene 20 ml de diclorometano se añadió 1-(5-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetil)piperazina (100 mg, 0,42 mmol), ácido 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi]acético (230 mg, 0,63 mmol, 1,5 eq), EDAC · HCl (122 mg, 0,64 mmol, 1,5 eq), HOBT (86 mg, 0,64 mmol, 1,5 eq) y trietilamina (128 mg, 1,26 mmol, 3,0 eq). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El contenido en bruto se diluyó con agua y después se extrajo con 3 x 50 ml de acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y a continuación se concentraron al vacío. A continuación, el material en bruto se cromatografió en gel de sílice usando metanol/diclorometano para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar 150 mg de la amida como un sólido amarillo claro (57%). (ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  581,3;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,02 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6,75 - 6,91 (m, 3H), 6,60 - 6,71 (m, 2H), 5,00 (s ancho, 1H), 4,48 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,48 - 3,80 (m ancho, 4H), 3,22 - 3,50 (m ancho, 3H), 2,95 (m, 1H), 2,75 - 2,90 (m, 1H), 2,50 - 2,75 (m ancho, 4H), 2,16 (d,  $J = 8,7$  Hz, 4H), 1,38 - 1,58 (dd,  $J = 10,5, 22,5$  Hz, 2H), 1,22 - 1,34 (dd,  $J = \sim 10,9, 22,5$  Hz, 2H).

25

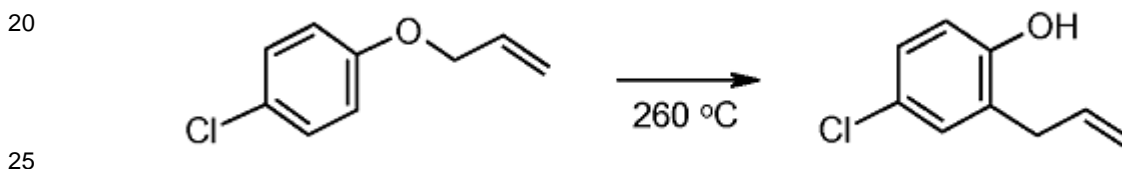
#### 30 Ejemplo 14: Preparación del compuesto 76:



**Etapa 1. Formación de 1-cloro-4-(prop-2-en-1-iloxi)benceno**

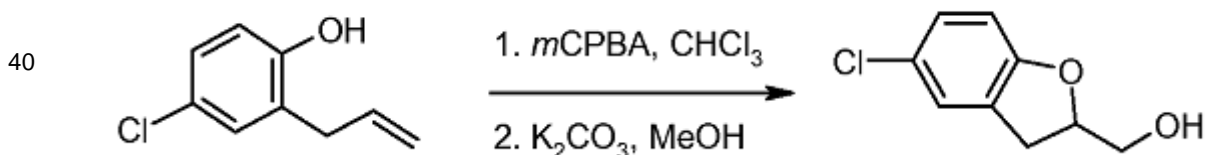
A una solución de 4-clorofenol (30 g, 233 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se añadió carbonato de potasio (48,1 g, 349 mmol, 1,5 eq) y bromuro de alilo (36,28 g, 299,9 mmol, 1,3 eq) gota a gota con agitación durante 5 horas a 50°C en un baño de aceite. Los sólidos se separaron por filtración y el líquido se concentró al vacío para dar 1-cloro-4-(prop-2-en-1-iloxi)benceno como un aceite amarillo (34 g, 86%); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,20 – 7,25 (m, 2H), 6,81 - 6,86 (m, 2H), 5,96 - 6,09 (m, 1H), 5,27 - 5,44 (m, 2H), 4,49 - 4,51 (m, 2H).

15

**Etapa 2. Formación de 4-cloro-2-(prop-2-en-1-il)fenol.**

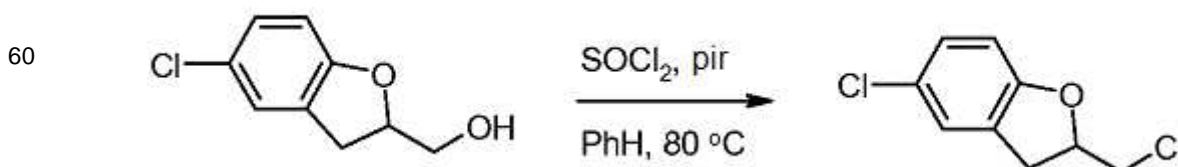
Se agitó 1-cloro-4-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (34 g, 202 mmol) durante 7 horas a 260°C. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 3% en éter de petróleo para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar 4-cloro-2-(prop-2-en-1-il)fenol en forma de aceite marrón claro (17 g, en bruto); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,3 – 7,9 (m, 2H), 6,75 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,92 - 6,05 (m, 1H), 5,13 – 5,20 (m, 2H), 3,37 (d, J = 6,3 Hz, 2H).

30

**Etapa 3. Formación de (5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanol.**

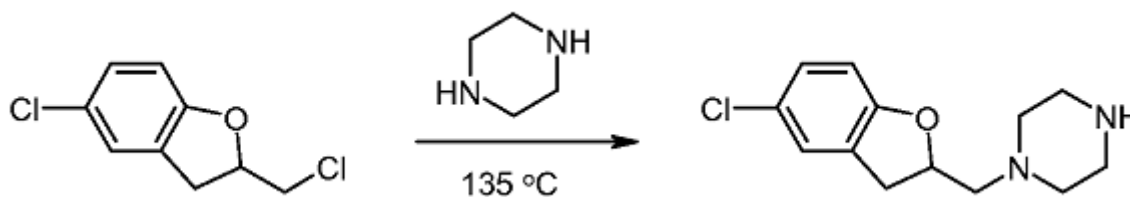
A una solución de 4-cloro-2-(prop-2-en-1-il)fenol (17 g, en bruto, nominalmente 101 mmol) en cloroformo (100 ml) se añadió mCPBA (17,4 g, 101 mmol, 1 eq) con agitación durante 1 hora a 50°C en un baño de aceite. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se volvió a disolver en MeOH (100 ml). Se añadió carbonato potásico (27,6 g, 200 mmol, 2 eq) y la mezcla se agitó durante 5 horas a 50°C. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró bajo vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 3% en éter de petróleo para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar (5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanol como un aceite amarillo (6,15 g); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,00-7,18 (m, 2H), 6,80 (d, 8,7 Hz, 1H), 4,88 - 4,97 (m, 1H), 3,85 - 3,90 (m, 1H), 3,70 - 3,79 (m, 1H), 3,19 - 3,27 (dd, J = 9,3 Hz, 15,9 Hz, 1H), 2,98 - 3,05 (dd, J = 7,5 Hz, 15,9 Hz, 1H), 2,10 (s ancho, 1H).

50

**Etapa 4. Formación de 5-cloro-2-(clorometil)-2,3-dihidro-1-benzofurano.**

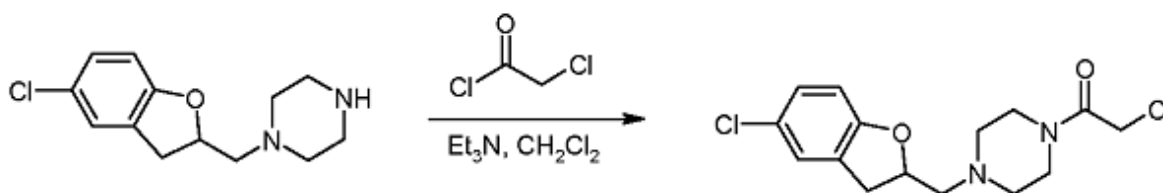
A una solución (5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanol (3 g, 16 mmol) en benceno (50 ml) se añadió piridina (1,55 g, 19,6 mmol, 1,2 eq) y cloruro de tionilo (2,72 g, 23,0 mmol) gota a gota con agitación a 0°C durante 7 horas a 80°C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se ajustó a ~ pH 8 con bicarbonato sódico acuoso y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 3% en éter de petróleo para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 5-cloro-2-(clorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran en forma de un sólido blanco (1,5 g, 46%); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,6 – 7,14 (m, 2H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,99 - 5,10 (m, 1H), 3,64 - 3,76 (m, 2H), 3,32 - 3,40 (dd, J = 9,3 Hz, 16,2 Hz, 1H), 3,09 – 3,17 (dd, J = 6,6 Hz, 16,2 Hz 1H.).

**Etapas 5. Formación de 1-[(5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]piperazina.**



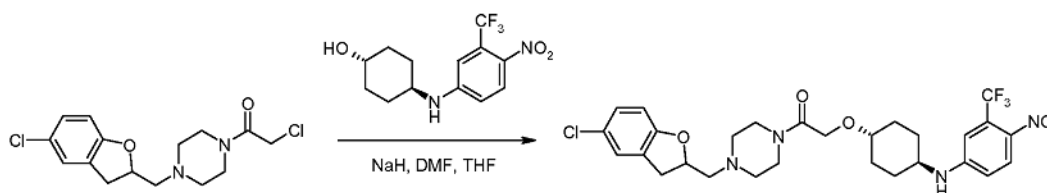
A 5-cloro-2-(clorometil)-2,3-dihidro-1-benzofurano (1,6 g, 7,9 mmol) se añadió piperazina (2,72 g, 31,6 mmol, 4 eq) con agitación durante 15 horas a 135°C en un baño de aceite. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 3% de diclorometano en metanol para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y concentraron bajo vacío para dar 1-[(5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil] piperazina como un sólido amarillo claro (1,3 g, 65%); (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 253; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,3 – 7,11 (m, 2H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,93 - 5,03 (m, 1H), 3,20 – 3,29 (m, 1H), 2,88 - 2,99 (m, 6H), 2,72 - 2,79 (m, 1H), 2,49 - 2,63 (m, 5H).

**Etapas 6. Formación de 2-cloro-1-[4 -[(5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]piperazin-1-il]etan-1-ona.**



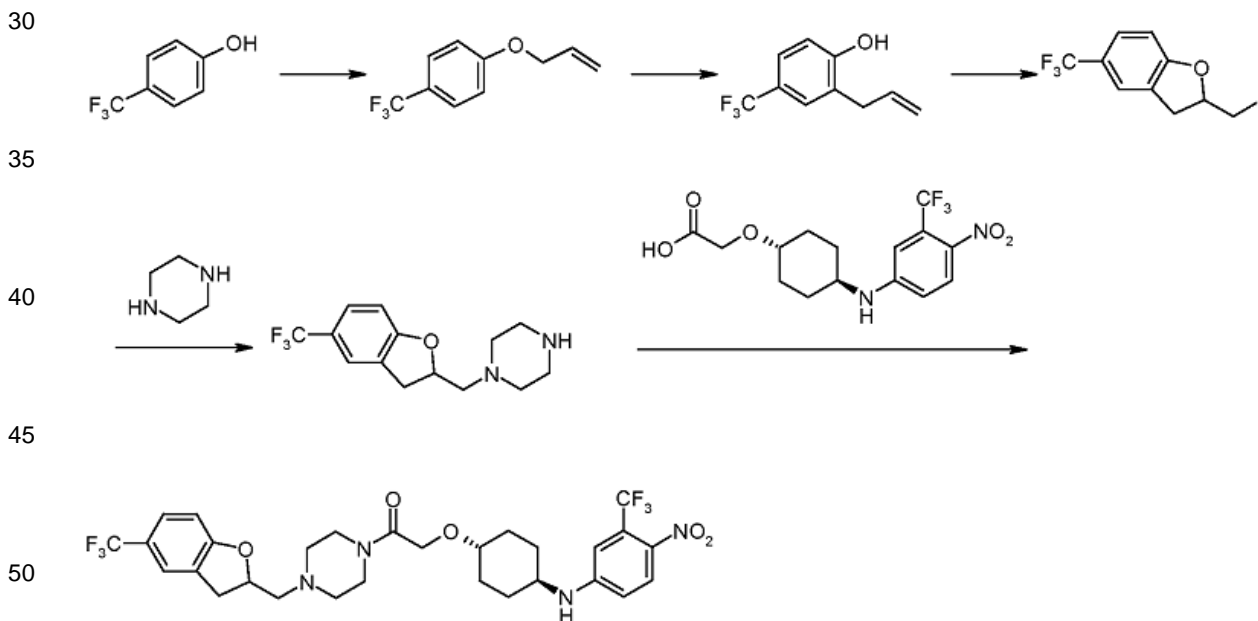
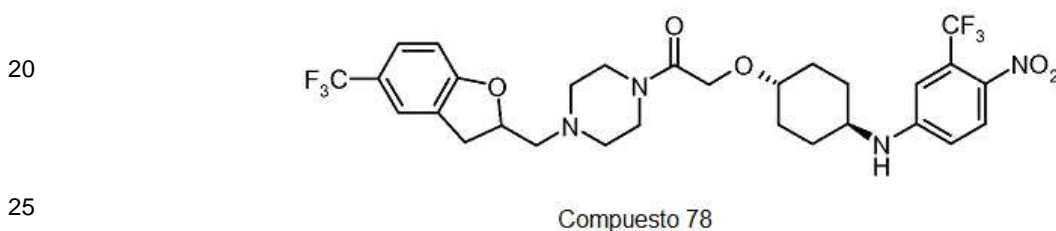
A una solución de [(5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]piperazina (1,3 g, 5,1 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió trietilamina (782 mg, 7,73 mmol, 1,5 eq) y cloruro de 2-cloroacetilo (758 mg, 6,71 mmol, 1,3 eq) gota a gota con agitación a 0°C durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (80 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 3% en éter de petróleo para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-cloro-1-[4 -[(5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]piperazin-1-il]etan-1-ona en forma de aceite amarillo (1,0 g, 59%); (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 329; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,4 – 7,12 (m, 2H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,95 - 5,08 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,56 - 3,73 (m, 5H), 3,23 - 3,32 (dd, J = 9,3 Hz, 15,9 Hz, 1H), 2,91 - 2,99 (dd, J = 7,8 Hz, 15,9 Hz, 1H), 2,77 - 2,84 (dd, J = 7,8 Hz, 13,5 Hz, 1H), 2,48 - 2,75 (m, 4H).

**Etapas 7. Formación de 1-[4-[(5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]piperazin-1-il]-2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil) fenil]amino]ciclohexil)oxi]etan-1-ona (# 76).**

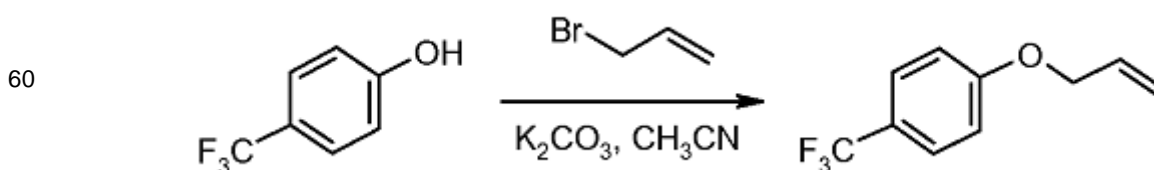


A una solución de 4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexan-1-ol (40 mg, 0,13 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y N, N-dimetilformamida (0,3 ml) se añadió hidruro de sodio (26 mg, 1,08 mmol, 8 eq) con agitación durante 30 minutos a 0°C. A continuación, se añadió 2-cloro-1-[4-[(5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]piperazin-1-il]etan-1-ona (90 mg, 0,27 mmol, 2 eq) en tetrahidrofurano (0,5 ml) con agitación durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante Pre-TLC utilizando 50% acetato de etilo en éter de petróleo para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar 1-[4-[(5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil] piperazin-1-il]-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]etan-1-ona como un sólido amarillo (29,8 mg, 38%); (ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  597,35;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,02 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,4 - 7,12 (m, 2H), 6,84 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,61 - 6,71 (m, 2H), 5,01 (s ancho, 1H), 4,46 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,60 - 3,73 (m, 3H), 3,40 - 3,47 (m, 2H), 3,23 - 3,32 (dd,  $J = 9,3$  Hz, 15,9 Hz, 1H), 2,92 - 2,99 (dd,  $J = 7,8$  Hz, 15,9 Hz, 1H), 2,77 - 2,84 (m, 1H), 2,62 - 2,77 (m, 4H), 2,12 - 2,16 (m, 4H), 1,41 - 1,52 (m, 3H), 1,22 - 1,30 (m, 3H).

### 15 Ejemplo 15: Preparación del Compuesto 78

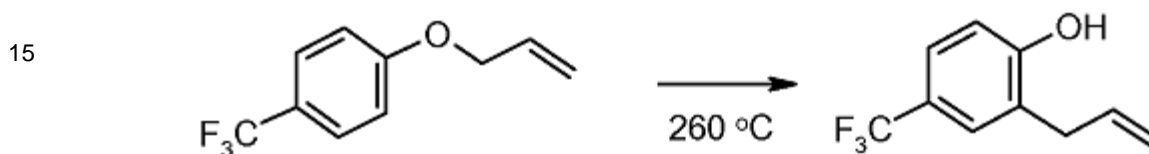


### 55 Etapa 1. Formación de 1-(prop-2-en-1-iloxy)-4-(trifluorometil)benceno.



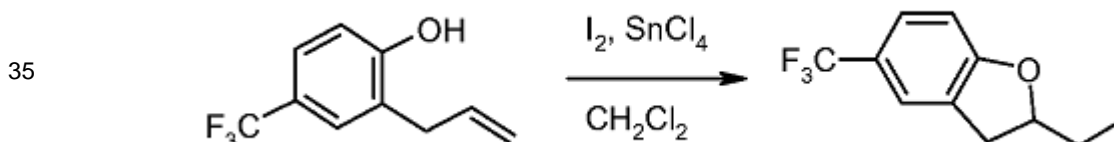
A una solución de 4-(trifluorometil)fenol (50 g, 308 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (600 ml) se añadió carbonato de potasio (64 g, 463 mmol, 1,5 eq) y bromuro de alilo (48 g, 397 mmol, 1,3 eq) con agitación durante toda la noche a 50°C en un baño de aceite. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró a un volumen mínimo, que se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (2 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y a continuación se concentraron al vacío para proporcionar 1-(prop-2-en-1-iloxi)-4-(trifluorometil) benceno como un aceite amarillo (35 g, 56%); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,98 - 6,11 (m, 1H), 5,30 - 5,46 (m, 2H), 4,57 - 4,58 (m, 2H).

#### 10 Etapa 2. Formación de 2-(prop-2-en-1-il)-4-(trifluorometil)fenol.



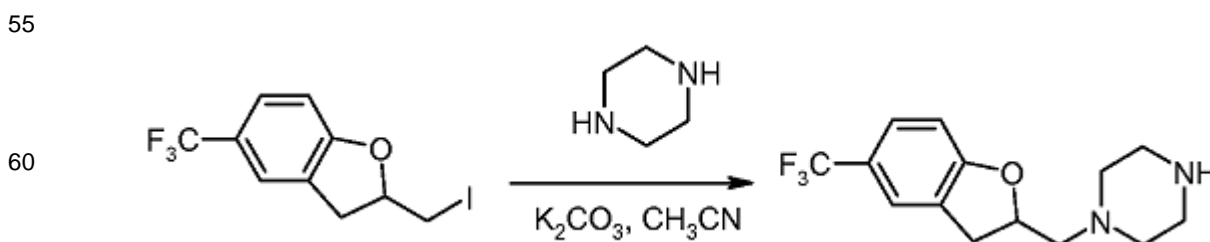
Se trató una solución de 1-(prop-2-en-1-iloxi)-4-(trifluorometil) benceno (30 g, 148 mmol) en diclorometano (250 ml) con una solución 1 N de BCl<sub>3</sub> (163 ml, 163 mmoles, 1,1 eq) en diclorometano durante 2,5 horas a -20°C bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua (200 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (3 x 200 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución se filtró y después se concentró al vacío para proporcionar 2-(prop-2-en-1-il)-4-(trifluorometil)fenol en forma de aceite incoloro (25 g, 83%); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,86 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,94 - 6,07 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,15 - 5,22 (m, 2H), 3,43 (d, J = 6,6 Hz, 2H).

#### 30 Etapa 3. Formación de 2-(yodometil)-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofurano.



A una solución de 2-(prop-2-en-1-il)-4-(trifluorometil)fenol (4 g, 20 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió SnCl<sub>4</sub> (2,6 g, 10,0 mmol, 0,5 eq) gota a gota y yodo (5,03 g, 19,8 mmol, 1 eq) con agitación durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (200 ml) y se inactivó mediante la adición de agua (100 ml). La capa orgánica se separó y el valor pH de la capa acuosa se ajustó a ~ 8 con bicarbonato de sodio acuoso. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (5%, 100 ml) para eliminar el yodo restante, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 1% en éter de petróleo para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(yodometil)-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofurano como un aceite incoloro (2,8 g, 43%); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,39 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,91 - 5,00 (m, 1H), 3,34 - 3,48 (m, 3H), 3,5 - 3,12 (m, 1H).

#### Etapa 4. Formación de 1-[[5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-il benzofuran-2-il]metil] piperazina.

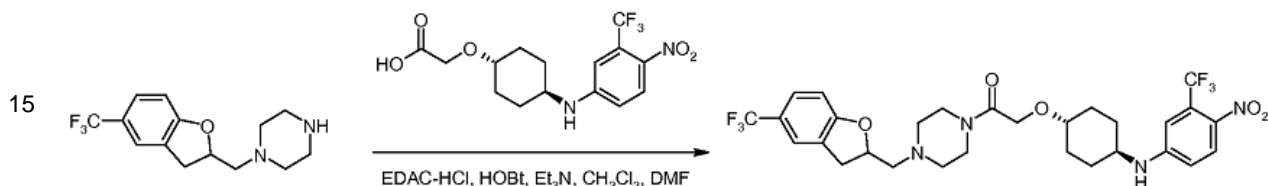


65 A una solución de 2-(yodometil)-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofurano (2,8 g, 8,5 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (40 ml) se añadió carbonato de potasio (2,36 g, 17,1 mmol, 2 eq) y piperazina (2,94 g, 34,1 mmol, 4 eq) a temperatura

ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas, los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 1 - 2,5% metanol en diclorometano para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y concentraron bajo vacío para dar 1-[[5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]metil]piperazina en forma de aceite amarillo claro (1,25 g, 51%); (ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  287;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,37 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 6,83 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 5,00 - 5,10 (m, 1H), 3,26 - 3,35 (m, 1H), 2,96 - 3,04 (m, 1H), 2,88 - 2,95 (m, 4H), 2,78 - 2,80 (m, 1H), 2,54 - 2,69 (m, 4H).

**Etapa 5. Formación de 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi]-1-(4-[[5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]metil] piperazin-1-il)etan-1-ona (# 78).**

10

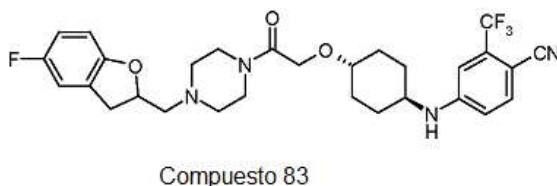


20

A una solución de ácido 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi]acético (100 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió EDAC · HCl (79,6 mg, 0,42 mmol, 1,5 eq), HOBT (55,9 mg, 0,41 mmol, 1,5 eq), trietilamina (55,9 mg, 0,55 mmol, 1,5 eq) y 1-[[5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]metil]piperazina (86,9 mg, 0,30 mmol, 1,1 eq). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 25% acetato de etilo en diclorometano para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi]-1-(4-[[5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]metil]piperazin-1-il)etan-1-ona como un sólido amarillo (69,9 mg, 40%); (ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  631,20;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,01 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 6,62 (dd,  $J = 2,7$  Hz, 9,0 Hz, 1H), 5,10 (s ancho, 1H), 4,47 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,61 - 3,82 (m, 3H), 3,36 - 3,48 (m, 3H), 3,01 - 3,07 (dd,  $J = 7,8$  Hz, 16,2 Hz, 1H), 2,80 - 2,95 (m, 1H), 2,54 - 2,74 (m, 4H), 2,12 - 2,18 (m, 4H), 1,43 - 1,59 (m, 3H), 1,24 - 1,35 (m, 3H).

**35 Ejemplo 16: Preparación del Compuesto 83**

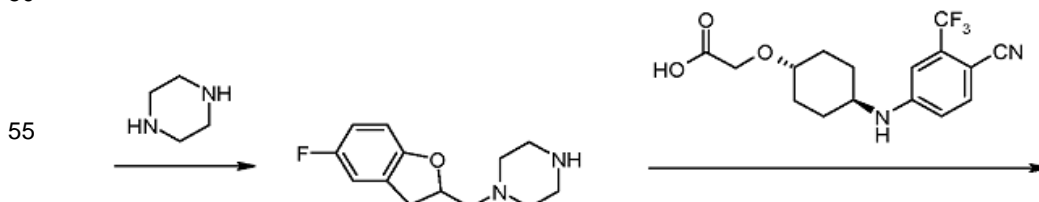
40



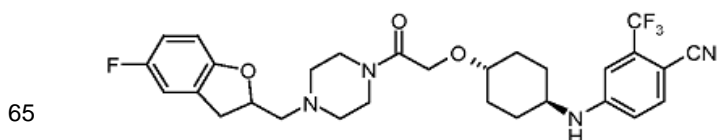
45

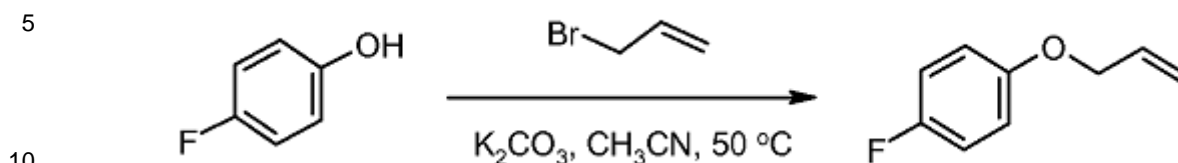


50



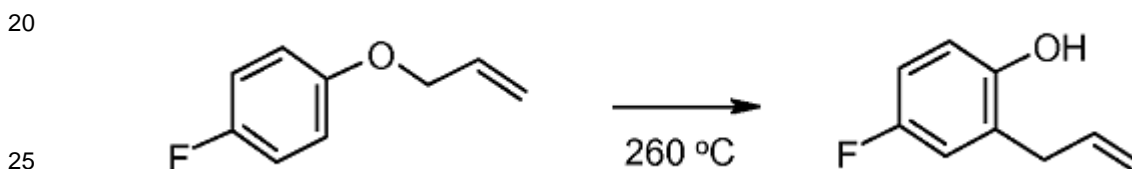
60



**Etapa 1. Formación de 1-aliloxi-4-fluoro-benceno.**

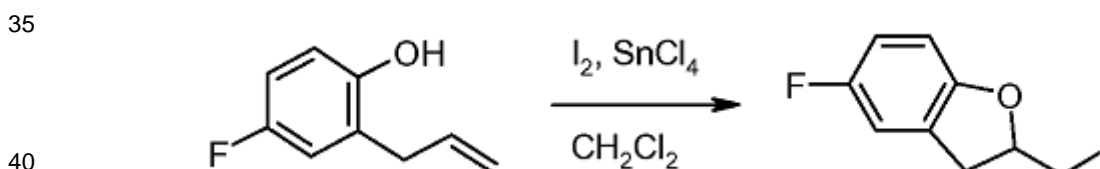
En un matraz de fondo redondo de 1 l que contiene 500 ml de acetonitrilo se añadió 4-fluorofenol (30,0 g, 267,6 mmol), 3-bromo-1-propeno (41,7 g, 344,7 mmol, 1,3 eq), y carbonato de potasio (55 g, 398 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó durante 3,5 horas a 60°C (baño de aceite). Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró bajo vacío dejando 25,0 gramos del producto en bruto como un aceite amarillo; 61%.

15

**Etapa 2. Formación de 2-alil-4-fluoro-fenol.**

En un matraz de 250 ml de fondo redondo, se calentó 1-fluoro-4-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (23,0 g, 151 mmol) a 260°C durante 5 horas. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo/acetato de etilo para eluir. Las fracciones que contienen producto se concentraron al vacío para proporcionar 18,0 gramos (78%) de un aceite amarillo.

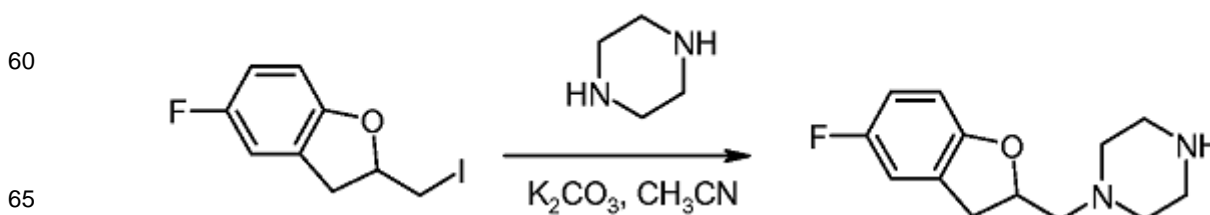
30

**Etapa 3. Formación de 5-fluoro-2-yodometil-2,3-dihidro-benzofurano.**

A una solución de 4-fluoro-2-(prop-2-en-1-il)fenol (5 g, 32,9 mmol) en diclorometano (125 ml) se añadió SnCl<sub>4</sub> (4,28 g, 16,5 mmol) y yodo (8,36 g, 32,9 mmol) a temperatura ambiente. Después de 18 horas adicionales, la reacción se inactivó con agua (150 ml) y el valor de pH se ajustó a 8 con solución acuosa de NaOH (2 N). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (3 x 100 ml, 5%) para eliminar el yodo y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución se filtró y después se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice, se eluyó con 0,5 – 1% de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 5-fluoro-2-(yodometil)-2,3-dihidro-1-benzofurano como un aceite amarillo (5 g, 54%); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO): δ 7,3 – 7,8 (dd, J = 5,7 Hz, 8,4 Hz, 1H), 6,93 - 6,86 (dt, J = 2,7 Hz, 8,7 Hz, 1H), 6,76 - 6,70 (m, 1H), 4,88 - 4,79 (m, 1H), 3,49 - 3,60 (m, 2H), 3,41 - 3,32 (dd, J = 7,2 Hz, 16,5 Hz, 1H), 2,96 - 2,88 (dd, J = 7,2 Hz, 16,5 Hz, 1H).

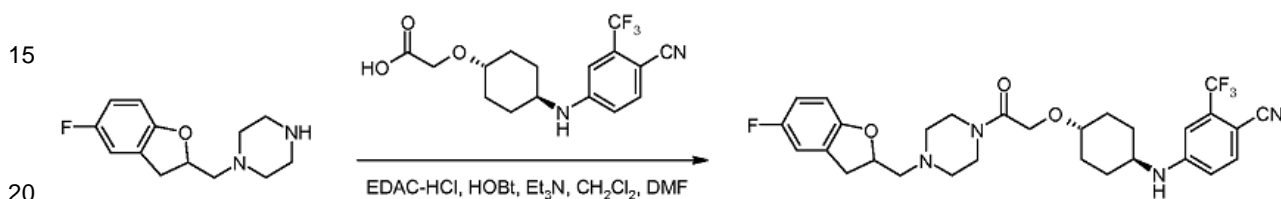
45

50

**Etapa 4. Formación de 1-(5-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetil)piperazina.**

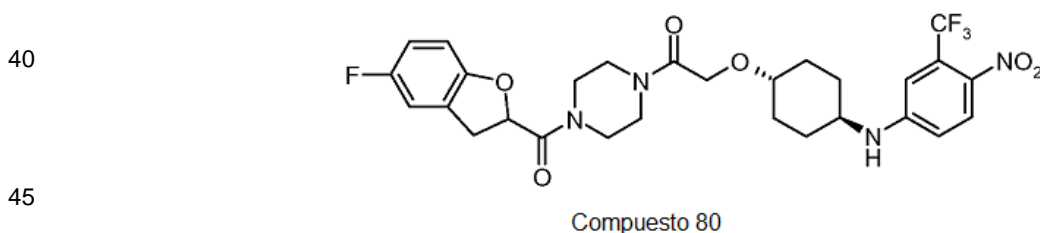
En un matraz de fondo redondo de 100 ml que contiene 40 ml de acetonitrilo se añadió 5-fluoro-2-yodometil-2,3-dihidro-benzofurano (5,7 g, 20,5 mmol), piperazina (6,6 g, 76,6 mmol, 4 eq) y carbonato de potasio (4,2 g, 30,4 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Los contenidos de la reacción se diluyeron con agua y a continuación se extrajeron con 3 x 200 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y a continuación se concentraron al vacío. El material en bruto se sometió a continuación a cromatografía en gel de sílice usando metanol/diclorometano para eluir. Las fracciones que contienen producto se concentraron al vacío para proporcionar 2,2 g (45%) de piperazina sustituida como un aceite rojo oscuro.

10 **Etap 5. Formación de 4-[[4-(3-[4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]piperazin-1-il)-2-oxopropoxi]ciclohexil] amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (# 83).**



A una solución de ácido 2-[[4-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)amino]ciclohexil]oxi] acético (216 mg, 0,63 mmol, 1,5 eq) en diclorometano (25 ml) se añadió EDAC · HCl (122 mg, 0,64 mmol, 1,5 eq), HOBt (86 mg, 0,64 mmol, 1,5 eq), trietilamina (128 mg, 1,26 mmol, 3 eq) y 1-[5-fluoro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]piperazina (100 mg, 0,42 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con diclorometano (150 ml) y se lavó con agua (80 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 1 - 2% de metanol en diclorometano para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 4-[[4-(3-[4-(5-fluoro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]piperazin-1-il)-2-oxopropoxi]ciclohexil]amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo en forma de un sólido blanco (0,18 g, 69%); (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 561,20; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,81 - 6,92 (m, 3H), 6,64 - 6,71 (m, 2H), 5,13 (s ancho, 1H), 4,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,67 - 3,77 (m, 3H), 3,34 - 3,47 (m, 3H), 2,92 - 2,99 (dd, J = ~8,1 Hz, ~15,9 Hz, 1H), 2,51 - 2,89 (m, 5H), 2,15 - 2,25 (d ampliado, J = 9,9 Hz, 4H), 1,41 - 1,48 (m, 3H), 1,21 - 1,32 (m, 35 3H).

**Ejemplo 17: Preparación del Compuesto 80**



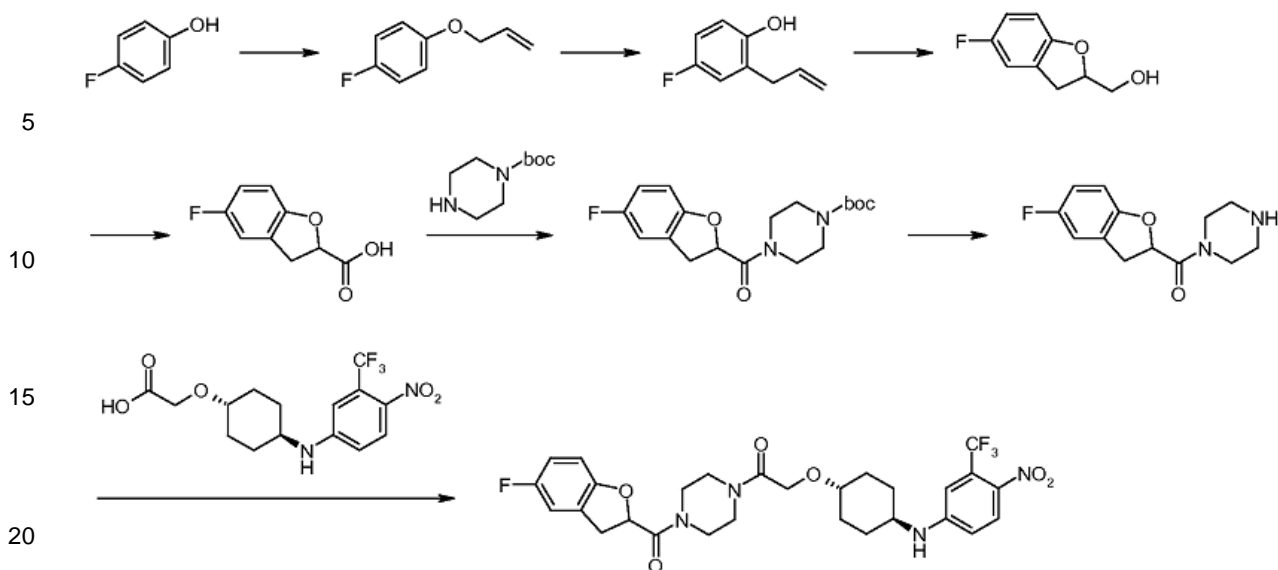
50

55

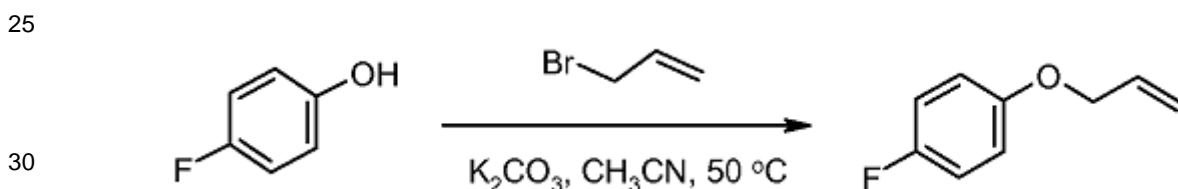
60

65



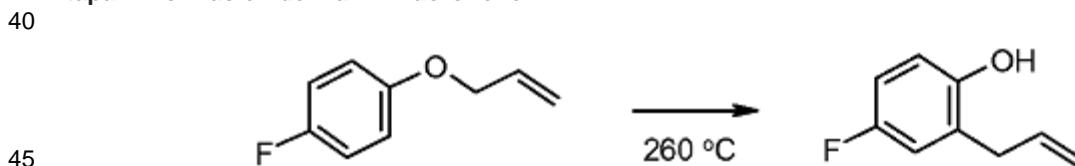


**Etapa 1. Formación de 1-aliilo-4-fluoro-benceno.**



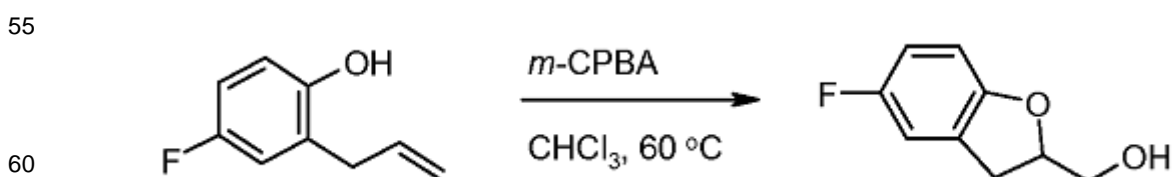
En un matraz de fondo redondo de 1 l que contiene 500 ml de acetonitrilo se añadió 4-fluorofenol (30,0 g, 267,6 mmol), 3-bromo-1-propeno (41,7 g, 344,7 mmol, 1,3 eq), y carbonato de potasio (55 g, 398 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó durante 3,5 horas a 60°C (baño de aceite). Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró bajo vacío dejando 25,0 gramos del producto en bruto como un aceite amarillo; 61%.

**Etapa 2. Formación de 2-aliil-4-fluoro-fenol.**



En un matraz de 250 ml de fondo redondo, se calentó 1-fluoro-4-(prop-2-en-1-ilo)benzoxi (23,0 g, 151 mmol) a 260°C durante 5 horas. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo/acetato de etilo para eluir. Las fracciones que contienen el producto se concentraron al vacío para proporcionar 18,0 gramos (78%) de un aceite amarillo.

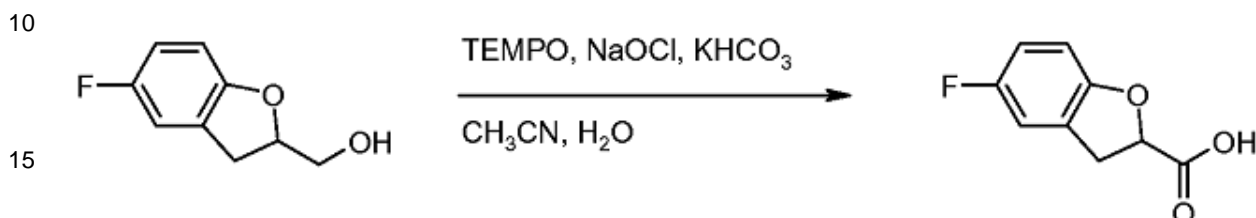
**Etapa 3. Formación de (5-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-2-il)-metanol.**



En un matraz de fondo redondo de 500 ml que contenía una solución de 2-aliil-4-fluoro-fenol (10,0 g, 65,7 mmol) en 300 ml de cloroformo se añadió m-CPBA (11 g, 64 mmol, ~0,96 eq). La mezcla se calentó a 60°C (baño de aceite) durante 6 horas. El contenido se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con 3 x 20 ml de cloroformo. El filtrado se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 100 ml) para eliminar

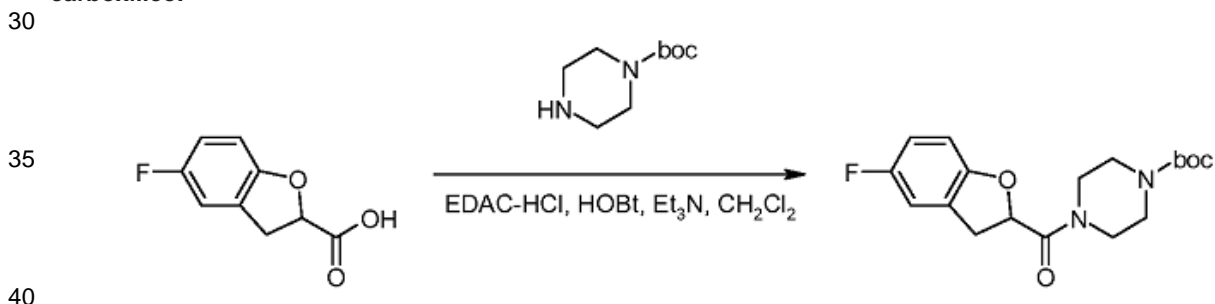
trazas de m-CPBA, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y a continuación se concentró al vacío. A continuación, el residuo en bruto se sometió a cromatografía en gel de sílice usando éter de petróleo/acetato de etilo para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 8,5 gramos del alcohol como un aceite amarillo (77%); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,91 - 6,88 (m, 1H), 6,84 - 6,78 (m, 1H), 6,72 - 6,68 (m, 1H), 4,99 - 4,90 (m, 1H), 3,90 - 3,85 (dd, J = 3,3 Hz, 12 Hz, 1H), 3,78 - 3,70 (dd, J = 3,3 Hz, 12 Hz, 1H), 3,29 - 3,21 (dd, J = 9,3 Hz, 15,9 Hz, 1H), 3,01 - 3,08 (dd, J = 7,5 Hz, 15,9 Hz, 1H).

#### Etapa 4. Formación de ácido 5-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico.



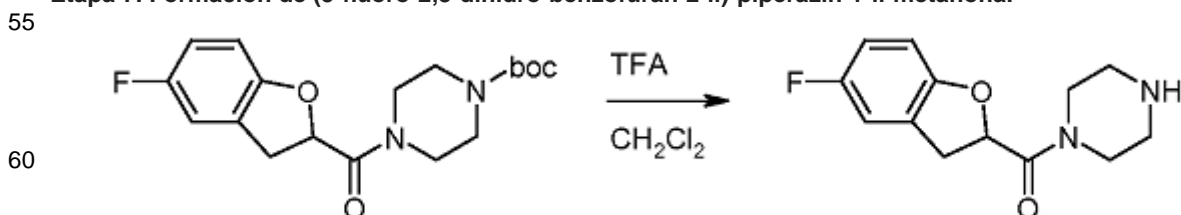
A un matraz de fondo redondo de 500 ml que contenía una solución de (5-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-2-il)-metanol (3,0 g, 17,8 mmol) en 100 ml de acetonitrilo se añadió una solución de bicarbonato de potasio (7,14 g, 71,4 mmol, 4 eq) en 30 ml de agua. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió TEMPO (56 mg, 0,36 mmol, 2% en moles), seguido de la adición gota a gota de NaOCl<sub>(aq)</sub> (60 ml, 1,1 eq). A continuación, la mezcla se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. A continuación, el pH se ajustó a 4 usando cloruro de hidrógeno acuoso (3 N). A continuación, la mezcla se extrajo con 3 x 80 ml de acetato de etilo. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y a continuación se concentraron al vacío para proporcionar 2,0 gramos del producto en bruto como un sólido amarillo.

#### Etapa 6. Formación de éster terc-butílico del ácido 4-(5-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-2-carbonil)piperazina-1-carboxílico.



En un matraz de fondo redondo de 250 ml que contiene una solución de ácido 5-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-2-carboxílico (1,8 g, 9,9 mmol) en 100 ml de diclorometano se añadió EDAC · HCl (2,85 g, 14,9 mmol, 1,5 eq), HOBt (2,00 g, 14,8 mmol, 1,5 eq), trietilamina (2,00 g, 19,8 mmol, 2,0 eq), y piperazina-1-carboxilato de t-butilo (2,20 g, 11,8 mmol, 1,2 eq). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de diluir con 50 ml de agua. A continuación, el producto en bruto se extrajo de la mezcla utilizando 3 x 50 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y a continuación se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo/éter de petróleo para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 1,8 gramos de la amida deseada como un sólido amarillo claro (52%); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,92 (dd, J = 2,4 Hz, 7,8 Hz, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,69 (dd, J = 4,2 Hz, 8,7 Hz, 1H), 5,40 (dd, J = 7,2 Hz, 9,9 Hz, 1H), 3,78 - 3,91 (m, 3H), 3,46 - 3,67 (m, 5H), 3,26 - 3,39 (m, 2H), 1,49 (s, 1H).

#### Etapa 7. Formación de (5-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-2-il)-piperazin-1-il-metanona.



65 En un matraz de 100 ml de fondo redondo se añadió éster terc-butílico de ácido 4-(5-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-2-carbonil)-piperazina-1-carboxílico (1,8 g, 5,1 mmol), 50 ml de diclorometano y 2 ml de ácido trifluoroacético. La

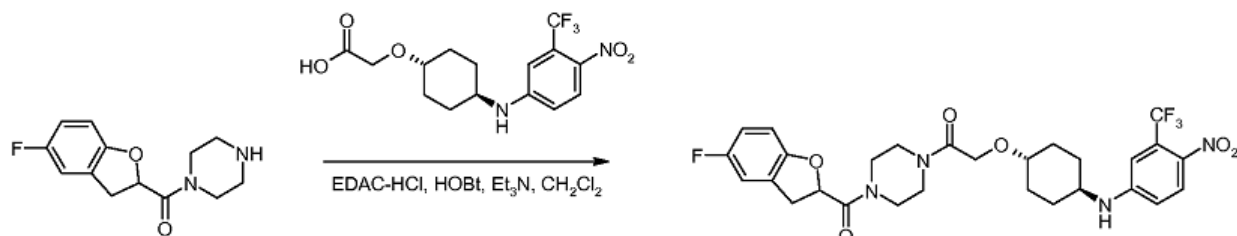
solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se volvió básica con la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. A continuación, la mezcla se extrajo con 4 x 50 ml de diclorometano. Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar 1,2 gramos de la amina deseada como un aceite marrón (94%).

5

**Etapas 8. Formación de 1-[4-(5-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-2-carbonil)piperazin-1-il]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]-etanonas (# 80).**

10

15



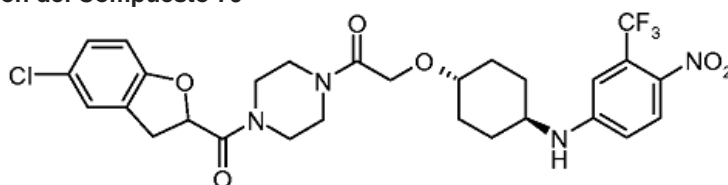
En un matraz de fondo redondo de 50 ml que contiene una solución de (5-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-2-il)-piperazin-1-il-metanona (76 mg, 0,30 mmol, 1,1 eq) en 30 ml de diclorometano se añadió EDAC · HCl (76 mg, 0,40 mmol, 1,5 eq), HOBt (56 mg, 0,41 mmol, 1,5 eq), trietilamina (56 mg, 0,55 mmol, 2,0 eq), y ácido [4-(4-Nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]-acético (100 mg, 0,28 mmol). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de diluir con 30 ml de agua. A continuación, el producto en bruto se extrajo de la mezcla utilizando 3 x 30 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y a continuación se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo/diclorometano para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 72 mg de la amida deseada como un sólido amarillo (44%);  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,04 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 6,95 (d,  $J = 5,4$ , 1H), 6,83 (m, 2H), 6,66 (m, 2H), 5,43 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,75 - 3,95 (m, 4H), 3,27 - 3,80 (m, 8H), 2,12 - 2,22 (m, 4H), 1,50 (dd,  $J = 7,8$  Hz, 16,8 Hz, 2H), 1,31 (dd,  $J = 7,8$  Hz, 16,8 Hz, 2H).

30

**Ejemplo 18: Preparación del Compuesto 79**

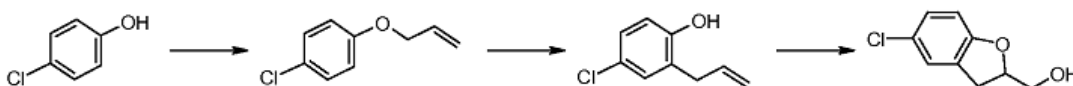
35

40

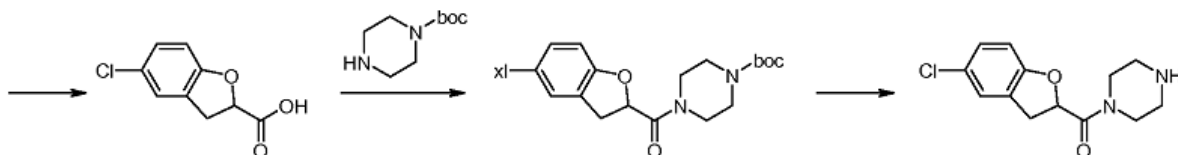


Compuesto 79

45

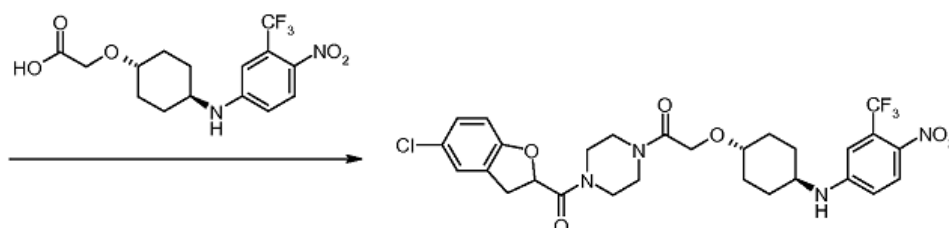


50



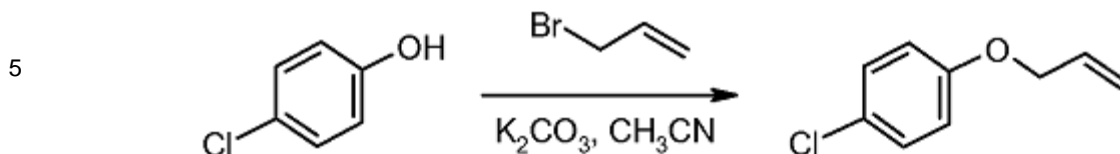
55

60



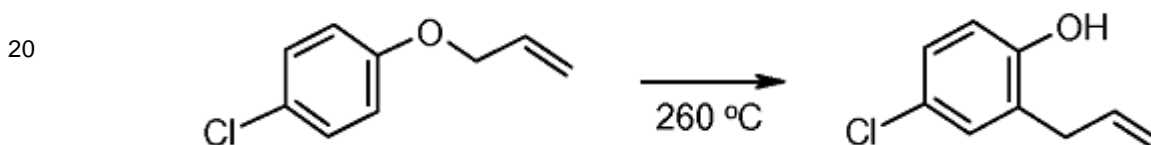
65

**Etapas 1. Formación de 1-cloro-4-(prop-2-en-1-iloxi)benceno**



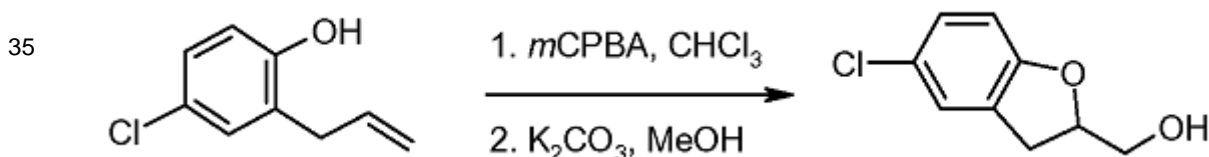
10 A una solución de 4-clorofenol (30 g, 233 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se añadió carbonato de potasio (48,1 g, 349 mmol, 1,5 eq) y bromuro de alilo (36,28 g, 299,9 mmol, 1,3 eq) gota a gota con agitación durante 5 horas a 50°C en un baño de aceite. Los sólidos se separaron por filtración y el líquido se concentró al vacío para dar 1-cloro-4-(prop-2-en-1-iloxi)benceno como un aceite amarillo (34 g, 86%);  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,20 – 7,25 (m, 2H), 6,81 – 6,86 (m, 2H), 5,96 – 6,09 (m, 1H), 5,27 – 5,44 (m, 2H), 4,49 – 4,51 (m, 2H).

15 **Etapla 2. Formación de 4-cloro-2-(prop-2-en-1-il)fenol.**



25 Se agitó 1-cloro-4-(prop-2-en-1-iloxi)benceno (34 g, 202 mmol) durante 7 horas a 260°C. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 3% en éter de petróleo para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron para proporcionar 4-cloro-2-(prop-2-en-1-il)fenol en forma de aceite marrón claro (17 g, en bruto);  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,3 – 7,9 (m, 2H), 6,75 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,92 – 6,05 (m, 1H), 5,13 – 5,20 (m, 2H), 3,37 (d, J = 6,3 Hz, 2H).

30 **Etapla 3. Formación de (5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanol.**

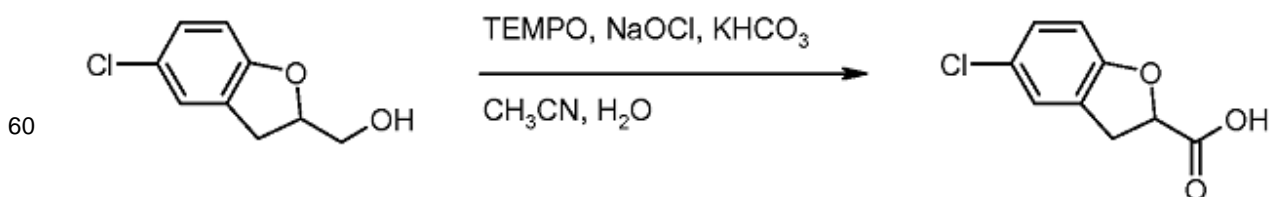


40

A una solución de 4-cloro-2-(prop-2-en-1-il)fenol (17 g, en bruto, nominalmente 101 mmol) en cloroformo (100 ml) se añadió *m*CPBA (17,4 g, 101 mmol, 1 eq) con agitación durante 1 h a 50°C en un baño de aceite. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se volvió a disolver en MeOH (100 ml). Se añadió carbonato potásico (27,6 g, 200 mmol, 2 eq) y la mezcla se agitó durante 5 horas a 50°C. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró bajo vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 3% en éter de petróleo para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar (5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metanol como un aceite amarillo (6,15 g);  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,00-7,18 (m, 2H), 6,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,88 – 4,97 (m, 1H), 3,85 – 3,90 (m, 1H), 3,70 – 3,79 (m, 1H), 3,19 – 3,27 (dd, J = 9,3 Hz, 15,9 Hz, 1H), 2,98 – 3,05 (dd, J = 7,5 Hz, 15,9 Hz, 1H), 2,10 (s ancho, 1H).

50 **Etapla 4. Formación de ácido 5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-carboxílico.**

55

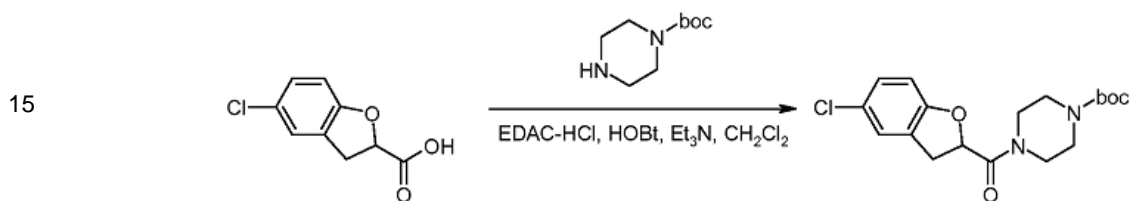


A una solución de (5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il) metanol (2 g, 11 mmol),  $KHCO_3$  (4,32 g, 43 mmol, 4 eq) y TEMPO (20 mg, 0,13 mmol, 0,1 eq) en agua (8 ml) y  $CH_3CN$  (18 ml) se añadió NaOCl (20 ml, ac. 15%, ~ 4 eq) gota a gota con agitación a 0°C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se ajustó a pH ~ 4 con

65

cloruro de hidrógeno (2 N). Después de la extracción con acetato de etilo (3 x 200 ml), las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y a continuación se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 1% de metanol en diclorometano para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-carboxílico como un sólido amarillo (1,6 g, 74%).  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,5 – 7,22 (m, 2H), 6,83 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 5,20 – 5,30 (m, 1H), 3,56 – 3,65 (m, 1H), 3,33 – 3,45 (m, 1H)

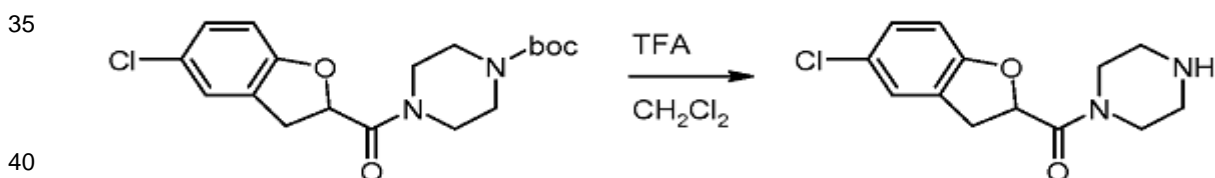
**Etapa 5. Formación de 4-[(5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)carbonil] piperazina-1-carboxilato de terc-butilo**



A una solución de ácido 5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-carboxílico (1 g, 5 mmol) en N, N-dimetilformamida (10 ml) se añadió EDAC · HCl (1,45 g, 7,56 mmol, 1,5 eq), HOBt (1,02 g, 7,55 mmol, 1,5 eq), trietilamina (1,52 g, 15,0 mmol, 3 eq) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (935 mg, 5,02 mmol, 1 eq). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se inactivó con agua (200 ml), y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de cloruro sódico (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 10% - 20% de acetato de etilo en éter de petróleo para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 4-[(5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il) carbonil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido de color sólido (1,2 g, 65%). (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  367;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,5 – 7,22 (m, 2H), 6,72 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 5,38 – 5,45 (m, 1H), 3,75 – 3,90 (m, 3H), 3,25 – 3,70 (m, 7H), 1,50 (s, 9H).

30

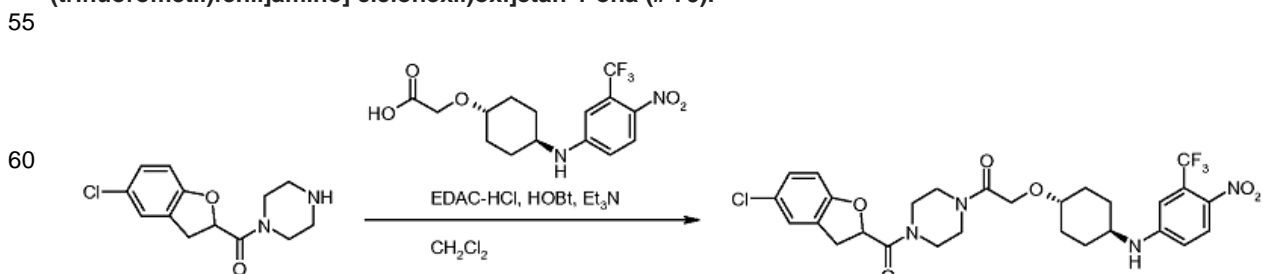
**Etapa 6. Formación de -[(5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il) carbonil] piperazina.**



Se trató una solución de 4-[(5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)carbonil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 1,09 mmol) en diclorometano (5 ml) con ácido trifluoroacético (1 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y a continuación se concentró al vacío para dar un residuo. El material en bruto se disolvió en agua (20 ml) y el pH se ajustó a ~ 8 utilizando bicarbonato de sodio acuoso. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 1-[(5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)carbonil]piperazina como un aceite de color amarillo claro (280 mg, 96%). (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  267;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,20 (s, 1H), 7,5 – 7,11 (m, 1H), 6,70 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 5,46 – 5,55 (m, 1H), 3,85 – 3,95 (m, 3H), 3,53 – 3,63 (m, 2H), 3,25 – 3,35 (m, 1H), 2,90 – 3,05 (m, 4H).

50

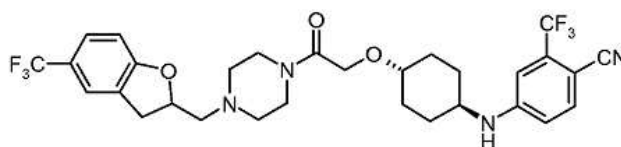
**Etapa 7. Formación de 1-[4-[(5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)carbonil]piperazin-1-il]-2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino] ciclohexil)oxi]etan-1-ona (# 79).**



A una solución de ácido 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil) fenil] amino] ciclohexil) oxi]acético (100 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió EDAC · HCl (80 mg, 0,42 mmol 1,5 eq), HOBt (56 mg, 0,41 mmol, 1,5 eq), trietilamina (84 mg, 0,83 mmol, 3 eq) y 1-[(5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)carbonil]piperazina (74 mg, 0,28 mmol, 1 eq). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 5 - 20% de acetato de etilo en diclorometano para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar 1-[4-[(5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)carbonil]piperazin-1-il]-2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino] ciclohexil) oxi]etan-1-ona como un sólido amarillo (34,9 mg, 19%). (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 611,25; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,00 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 2,1 Hz, 9,0 Hz, 1 H), 5,42 (dd, J = 7,5 Hz, 9,0 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,82 - 3,98 (m, 4H), 3,30 - 3,70 (m, 8H), 2,10 - 2,20 (m, 4H), 1,42 - 1,58 (m, 2H), 1,20 - 1,40 (m, 2H).

#### Ejemplo 19: Preparación del Compuesto 84

15



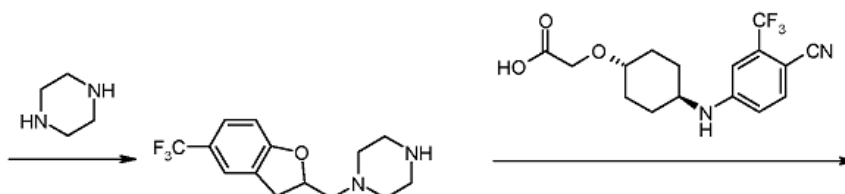
Compuesto 84

20

25

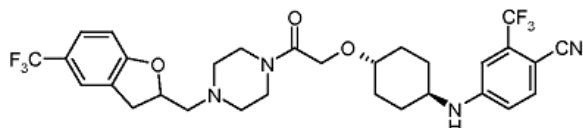


30



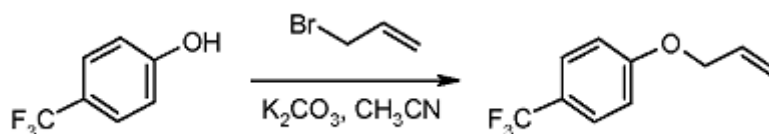
35

40



#### Etap 1. Formación de 1-(prop-2-en-1-iloxi)-4-(trifluorometil)benzene.

45



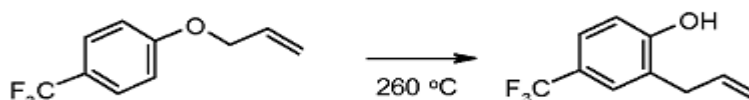
50

A una solución de 4-(trifluorometil)fenol (50 g, 308 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (600 ml) se añadió carbonato de potasio (64 g, 463 mmol, 1,5 eq) y bromuro de alilo (48 g, 397 mmol, 1,3 eq) con agitación durante toda la noche a 50°C en un baño de aceite. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró a un volumen mínimo, que se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro sódico (2 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y a continuación se concentraron al vacío para proporcionar 1-(prop-2-en-1-iloxi)-4-(trifluorometil)benzene como aceite amarillo (35 g, 56%); <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,52 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,98 - 6,11 (m, 1H), 5,30 - 5,46 (m, 2H), 4,57 - 4,58 (m, 2H).

60

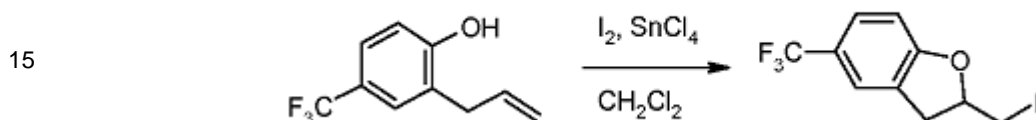
#### Etap 2. Formación de 2-(prop-2-en-1-il)-4-(trifluorometil)fenol.

65



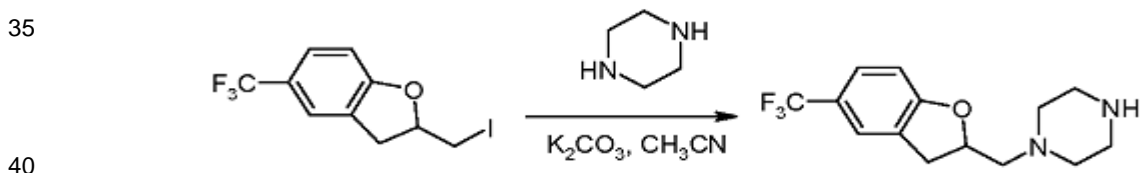
Se trató una solución de 1-(prop-2-en-1-ilo)-4-(trifluorometil)bencono (30 g, 148 mmol) en diclorometano (250 ml) con una solución 1 N de  $\text{BCl}_3$  (163 ml, 163 mmoles, 1,1 eq) en diclorometano durante 2,5 horas a  $-20^\circ\text{C}$  bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con hielo-agua (200 ml) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (3 x 200 ml) y la capa orgánica combinada se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución se filtró y después se concentró al vacío para proporcionar 2-(prop-2-en-1-il)-4-(trifluorometil)fenol en forma de aceite incoloro (25 g, 83%);  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,38 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 6,86 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,94 - 6,07 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,15 - 5,22 (m, 2H), 3,43 (d, J = 6,6 Hz, 2H).

#### 10 Etapa 3. Formación de 2-(yodometil)-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofurano.



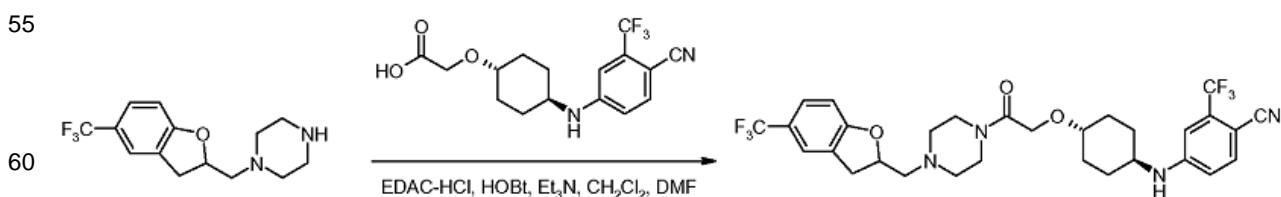
20 A una solución de 2-(prop-2-en-1-il)-4-(trifluorometil)fenol (4 g, 20 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió  $\text{SnCl}_4$  (2,6 g, 10,0 mmol, 0,5 eq) gota a gota y yodo (5,03 g, 19,8 mmol, 1 eq) con agitación durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (200 ml) y se inactivó mediante la adición de agua (100 ml). La capa orgánica se separó y el valor del pH de la capa acuosa se ajustó a  $\sim 8$  con una solución acuosa de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución acuosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (5%, 100 ml) para eliminar el yodo restante, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y a continuación se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 1% en éter de petróleo para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(yodometil)-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofurano como un aceite incoloro (2,8 g, 43%);  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,39 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 6,83 (d, 8,7 Hz, 1H), 4,91 - 5,00 (m, 1H), 3,34 - 3,48 (m, 3H), 3,05 - 3,12 (m, 1H).

#### Etapa 4. Formación de 1-[[5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]metil] piperazina.



A una solución de 2-(yodometil)-5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofurano (2,8 g, 8,5 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (40 ml) se añadió carbonato de potasio (2,36 g, 17,1 mmol, 2 eq) y piperazina (2,94 g, 34,1 mmol, 4 eq) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, a continuación, los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró bajo vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 1 - 2,5% de metanol en diclorometano para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y concentraron bajo vacío para dar 1-[[5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]metil]piperazina en forma de aceite amarillo claro (1,25 g, 51%); (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+ 287$ ;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,3 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,00 - 5,10 (m, 1H), 3,26 - 3,35 (m, 1H), 2,96 - 3,04 (m, 1H), 2,88 - 2,95 (m, 4H), 2,78 - 2,80 (m, 1H), 2,54 - 2,69 (m, 4H).

#### Etapa 5. Formación de 4-[[4-[2-oxo-2-(4-[[5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il] metil]piperazin-1-il)etoxi] ciclohexil]amino)-2-(trifluorometil)benzonitrilo (# 84).



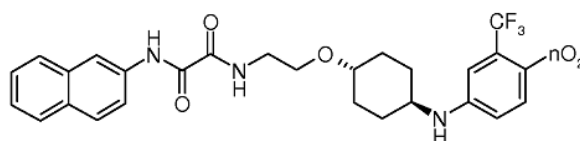
A una solución de ácido 2-[[4-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]acético (100 mg, 0,29 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió EDAC  $\cdot$  HCl (84,2 mg, 0,44 mmol, 1,5 eq), HOBT (59,2 mg, 0,44 mmol, 1,5 eq), trietilamina (59,1 mg, 0,58 mmol, 2 eq) y 1-[[5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]metil]piperazina (92,0 mg, 0,32 mmol, 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se inactivó

mediante la adición de agua (30 ml). El producto en bruto se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y a continuación se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante Pre-TLC con acetato de etilo al 20% en diclorometano para proporcionar 4-([4-[2-oxo-2-(4-[[5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]metil]piperazin-1-il) etoxi] ciclohexil] amino)-2-(trifluorometil) benzonitrilo en forma de un sólido blanco (76 mg, 43%); (ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  611,30;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,55 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 6,81 - 6,86 (m, 2H), 6,64 - 6,68 (dd,  $J = 2,1$  Hz, 8,4 Hz, 1H), 5,8 - 5,13 (m, 1H), 4,29 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,65 - 3,78 (m, 3H), 3,30 - 3,48 (m, 3H), 3,1 - 3,6 (dd,  $J = 8,4$  Hz, 15,9 Hz, 2H), 2,51 - 2,90 (m, 4H), 2,10 - 2,19 (m, 4H), 1,44 - 1,58 (m, 3H), 1,21-1,33 (m, 3H).

10

### Ejemplo 20: Preparación del Compuesto 75 (Referencia)

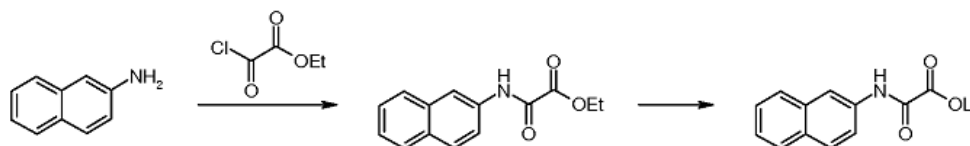
15



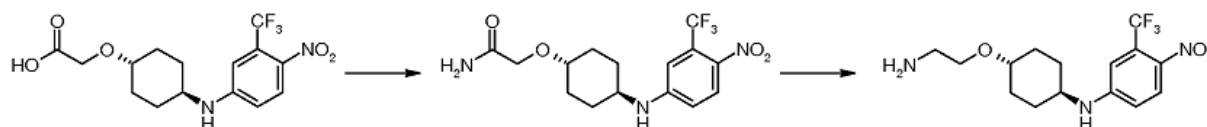
Compuesto 75

20

25

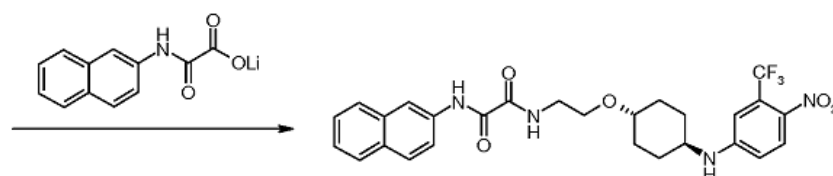


30



35

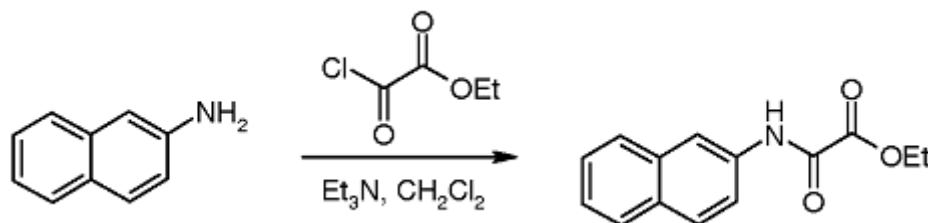
40



#### Etapas 1. Formación de formiato de [(naftalen-2-il)carbamoil]etilo.

45

50



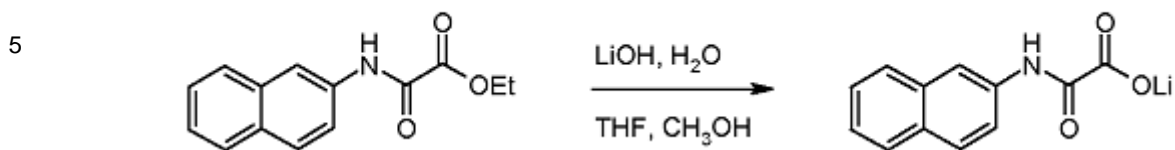
55

A una solución de naftalen-2-amina (2 g, 14,0 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió trietilamina (4,24 g, 41,9 mmol, 3 eq). A continuación, se añadió gota a gota 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (1,92 g, 14,1 mmol, 1 eq) a la solución mantenida a 0 ~ 5°C usando un baño de hielo. La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 ml), el producto se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml), y se combinaron las capas orgánicas. La solución orgánica se lavó con una solución acuosa de cloruro de sodio (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y a continuación se concentró al vacío para dar [(naftalen-2-il)carbamoil]formiato de etilo como un sólido negro (3 g, 88%). (ES,  $m/z$ )  $[M + H]^+$  244;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,0 (s ancho, 1H), 8,32 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,72 - 7,88 (m, 3H), 7,59 (dd,  $J = 2,1$  Hz, 8,7 Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 4,44 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,43 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

65

#### Etapas 2. Formación de formiato de [(naftalen-2-il)carbamoil]lítico.

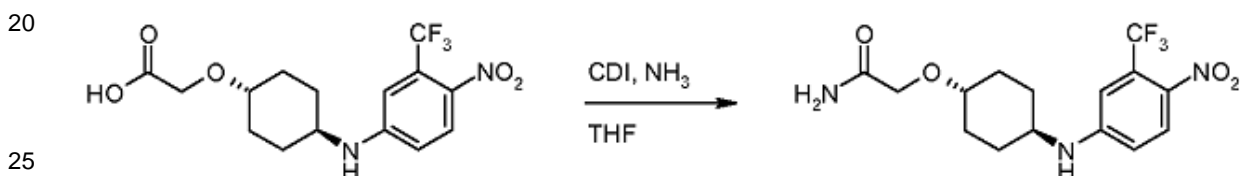




A una solución de [(naftalen-2-il)carbamoil]formiato de etilo (320 mg, 1,32 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y metanol (15 ml) se añadió una solución de hidróxido de litio (31,6 mg, 1,32 mmol, 1 eq) en agua (1 ml). La solución resultante se agitó durante 20 min a temperatura ambiente y después se concentró al vacío para proporcionar [(naftalen-2-il)carbamoil]formiato de litio como un sólido negro (290 mg, en bruto).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  10,46 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,80 - 7,90 (m, 4H), 7,33 - 7,50 (m, 2H).

15

### Etapas 3. Formación de 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil) fenil]amino]ciclohexil)oxi]acetamida.

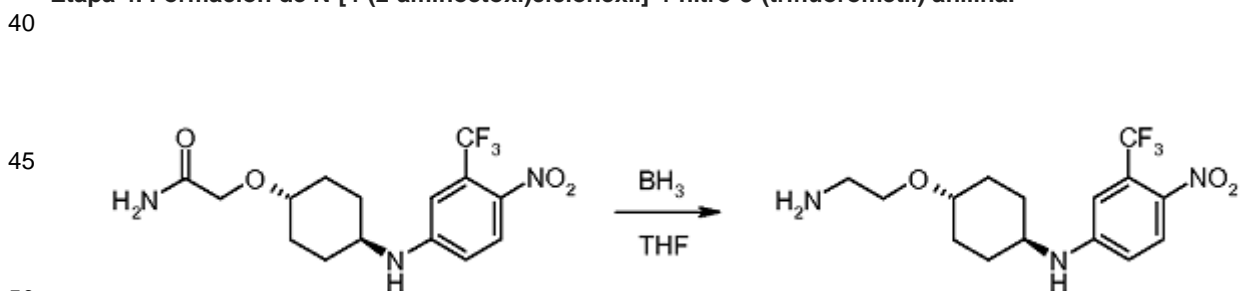


A una solución calentada (60°C) de ácido 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi] acético (300 mg, 0,83 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) se añadió CDI (300 mg, 1,85 mmol, 2,2 eq) a reflujo y a continuación se agitó durante 1 hora a 60°C (temperatura del baño de aceite). La solución resultante se vertió en amoníaco (25 ml) a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora adicional. Los contenidos se diluyeron con agua (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con cloruro sódico acuoso saturado (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y a continuación se concentraron al vacío para proporcionar 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi] acetamida en forma de sólido amarillo (220 mg, 74%). (ES,  $m/z$ )  $[M + H]^+$  362;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  8,06 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,27 (d,  $J = 4,2$  Hz, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,85 (dd,  $J = 2,4$  Hz, 9,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,40 - 3,55 (m, 2H), 1,90 - 2,10 (m, 4H), 1,10 - 1,50 (m, 4H)

30

35

### Etapas 4. Formación de N-[4-(2-aminoetoxi)ciclohexil]-4-nitro-3-(trifluorometil) anilina.



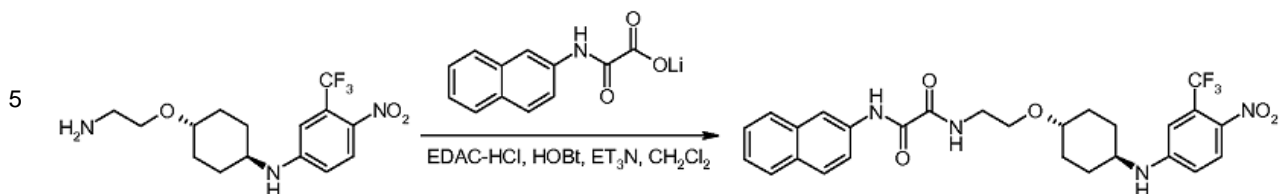
Se agitó una solución de 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi] acetamida (220 mg, 0,61 mmol) en borano/THF (1 M, 10 ml) durante 10 minutos a 70°C en un baño de aceite. La solución se inactivó mediante la adición de cloruro de hidrógeno acuoso (2 ml de una solución 1 M), se diluyó con agua (15 ml), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa acuosa se ajustó a pH ~ 8 con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo adicionalmente con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar N-[4-(2-aminoetoxi)ciclohexil]-4-nitro-3-(trifluorometil)anilina en forma de aceite amarillo (180 mg, 85%). (ES,  $m/z$ )  $[M + H]^+$  348;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO):  $\delta$  8,06 (d,  $J =$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,84 (dd,  $J = 2,7$  Hz, 7,8 Hz, 1H), 3,39 - 3,55 (m, 6H), 2,65 - 2,70 (t,  $J = 5,7$  Hz, 2H), 1,90 - 2,10 (m, 4H), 1,15 - 1,40 (m, 4H).

55

60

### Etapas 5. Formación de N-(naftalen-2-il)-N-[2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino] ciclohexil)oxi]etil]-etanodiamida (# 75).

65

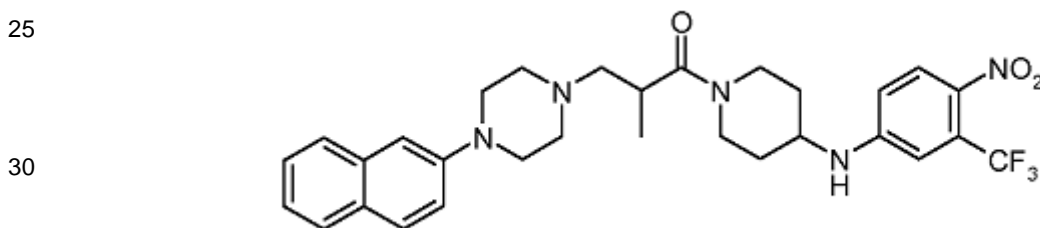


A una solución de [(naftalen-2-il)carbamoil]formiato de litio (172 mg, 0,78 mmol, 1,5 eq) en N, N-dimetilformamida (15 ml) se añadió N-[4-(2-aminoetoxi)ciclohexil]-4-nitro-3-(trifluorometil)anilina (180 mg, 0,52 mmol), EDAC · HCl (149 mg, 0,78 mmol, 1,5 eq), HOBT (105 mg, 0,78 mmol, 1,5 eq) y trietilamina (157 mg, 1,55 mmol, 3 eq). La solución resultante se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La solución se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (3 x 100 ml) y a continuación se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (100 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando 1% de metanol en diclorometano para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar N-(naftalen-2-il)-N-[2-[[4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino)ciclohexil]oxi]etil]-etandiamida como un sólido amarillo (48,6 mg, 17%). (ES,  $m/z$ )  $[M + H]^+$  545,25;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,45 (s, 1H), 8,33 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,80 - 7,98 (m, 4H), 7,60 (dd,  $J = 2,1$  Hz, 8,7 Hz, 1H), 7,40 - 7,55 (m, 2H), 6,85 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,63 (dd,  $J = 2,4$  Hz, 9,0 Hz, 1H), 4,47 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 3,55 - 3,70 (m, 4H), 3,30 - 3,45 (m, 2H), 2,8 - 2,22 (m, 4H), 1,40 - 1,53 (m, 2H), 1,20 - 1,37 (m, 2H).

15

20

25

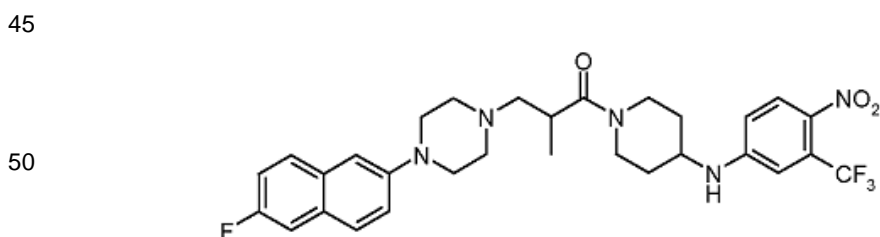


**2-metil-3-[4-(naftalen-2-il)piperazin-1-il]-1-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]piperidin-1-il)propan-1-ona (Compuesto 13).**

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  570;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  8,04 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,76 - 7,68 (m, 3H), 7,49 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,35 - 7,40 (t,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,22 - 7,27 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,9 - 7,15 (m, 2H), 6,90 (dd,  $J = 9,3$ , 2,1 Hz, 1H), 4,30-4,40 (m, 1H), 3,98 - 4,11 (m, 1H), 3,68 - 3,85 (m, 1H), 3,5 - 3,26 (m, 5H), 2,75 - 2,96 (m, 1H), 2,54 - 2,66 (m, 5H), 2,21 - 2,35 (m, 1H), 1,84 - 2,05 (m, 2H), 1,14 - 1,48 (m, 2H), 1,95 - 1,09 (m, 3H). Uno de los protones no es aparente (puede estar oculto bajo DMSO o pico de agua).

40

45

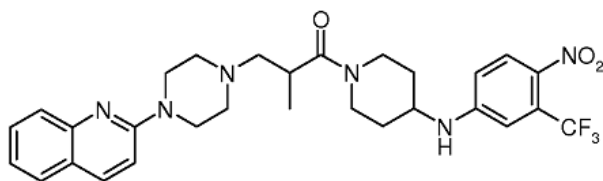


**3-[4-(6-fluoronaftalen-2-il)piperazin-1-il]-2-metil-1-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]piperidin-1-il)propan-1-ona (# 016).**

60 (ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  588,55;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,1 - 8,4 (t,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 7,66 - 7,70 (m, 2H), 7,35 - 7,38 (m, 1H), 7,30 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 7,19 - 7,24 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,66 - 6,69 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 4,50 - 4,68 (solapamiento m, 2H), 4,5 - 4,9 (t,  $J = 10,5$  Hz, 1H), 3,66 - 3,70 (m, 1H), 3,30 (s, 5H), 3,10 (s, 1H), 2,86 - 2,95 (m, 2H), 2,60 - 2,73 (m, 4H), 2,40-2,49 (m, 1H), 2,12 - 2,49 (m, 2H), 1,45 - 1,61 (m, 2H), 1,18 (d,  $J = 4,5$  Hz, 3H).

65

5



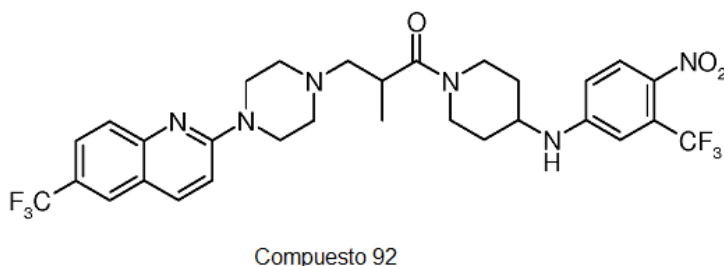
10

**Compuesto 91: 2-metil-1-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]piperidin-1-il)-3-[4-(quinolin-2-il)piperazin-1-il] propan-1-ona.**

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  571,15;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,98-8,05 (m, 1H), 7,88 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 7,70 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,55 (dd,  $J = 7,5, 7,8$  Hz, 1H), 7,22 – 7,25 (m, 1H), 6,96 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,64 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 4,60 - 4,64 (br m, 2H), 4,07 (dd,  $J = 14,1, 17,4$  Hz, 1H), 3,76 (s ancho, 4H), 3,73 (m, 1H), 3,02-3,35 (solapamiento m, 2H), 2,90 (solapamiento m, 2H), 2,65 (s ancho, 4H), 2,45 (d,  $J = 10,5$  Hz, 1H), 2,1 – 2,20 (m, 2H), 1,38-1,58 (m, 2H), 1,15 (d,  $J = 4,8$  Hz, 3H).

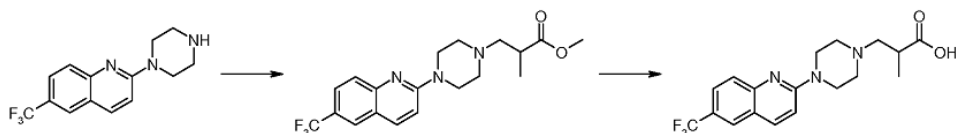
20 **Ejemplo 21: Preparación del Compuesto 92 (Referencia):**

25



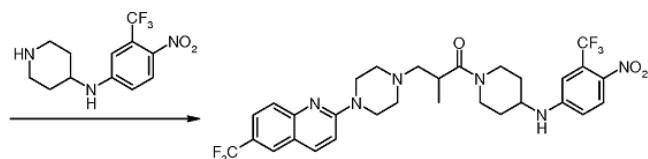
30

35



40

45

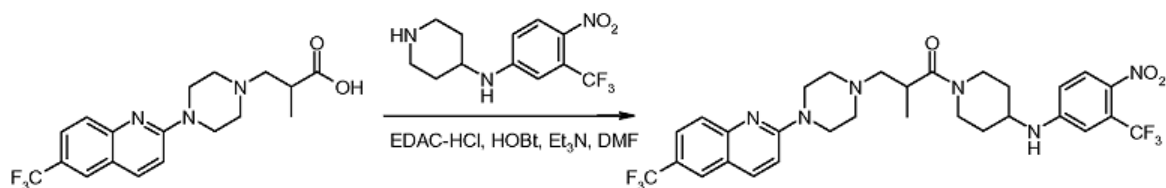


**Etapas 1-6.** La formación de 2-piperazin-1-il-6-trifluorometil-quinolina se realizó como se describió en la síntesis que se muestra para el compuesto 89. La conversión a ácido 2-metil-3-[4-(6-trifluorometil-quinolin-2-il)piperazin-1-il]-propiónico se realizó de una manera análoga a lo que se describe en el esquema sintético para el compuesto 13.

**Etapa 7. Formación de 2-metil-1-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino)piperidin-1-il)-3-(4-(6-(trifluorometil)quinolin-2-il)piperazin-1-il) propan-1-ona (# 92).**

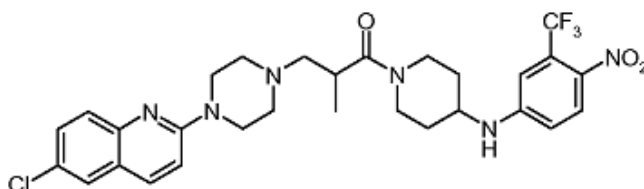
55

60



A una solución de ácido 2-metil-3-[4-(6-(trifluorometil)quinolin-2-il)piperazin-1-il] propanoico (100 mg, 0,27 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió EDAC · HCl (79 mg, 0,41 mmol, 1,5 eq.), 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ol (55,2 mg, 0,41 mmol, 1,5 eq.), trietilamina (82,6 mg, 0,82 mmol, 3 eq.) y N-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-amina (94,5 mg,

0,33 mmol, 1,2 eq.). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se inactivó mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó por TLC preparatoria con 5% de metanol en diclorometano para proporcionar 2-metil-1-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]piperidin-1-il)-3-[4-[6-(trifluorometil)quinolin-2-il]piperazin-1-il]propan-1-ona como un sólido de color amarillo (111,2 mg, 64%). (ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  639,40;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,95-8,08 (m, 1H), 7,72 (solapamiento m, 2H), 7,01 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,49 - 4,70 (m, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,72 - 3,85 (br m, 5H), 3,65 (m, 1H), 3,08 (s ancho, 1H), 2,88 (br m, 2H), 2,68 (s ancho, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,07 - 2,20 m (solapamiento, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,13 (s ancho, 3H).



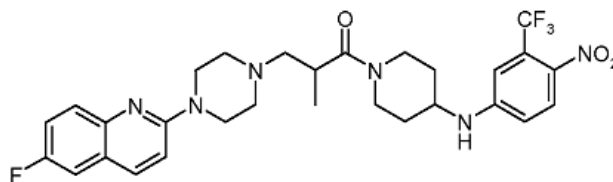
10

15

**Compuesto 93: 3-[4-(6-cloroquinolin-2-il)piperazin-1-il]-2-metil-1-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]piperidin-1-il) propan-1-ona.**

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  605,15;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,80 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 7,60 (d solapamiento, 2H), 7,46 (dd,  $J = 2,1, 9,0$  Hz, 1H), 6,98 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,65 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 4,55 - 4,67 (solapamiento m, 2H), 4,06 - 4,10 (m, 1H), 3,63 - 3,82 (m, 5H), 3,22 - 3,26 (m, 1H), 3,01 - 3,10 (m, 1H), 2,83 - 2,97 (m, 2H), 2,63 (s, 4H), 2,39 - 2,43 (m, 1H), 2,1 - 2,14 (m, 2H), 1,42 - 1,50 (m, 2H), 1,14 (d,  $J = 5,1$  Hz, 3H).

25

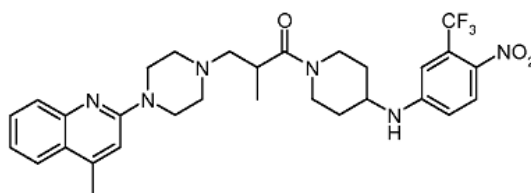


30

**Compuesto 100: 3-[4-(6-fluoroquinolin-2-il) piperazin-1-il]-2-metil-1-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]piperidin 1-il) propan-1-ona.**

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  589,15;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,00 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,84 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 7,64 - 7,69 (m, 1H), 7,25 - 7,34 (m, 2H), 6,98 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,64 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 4,60 (m, 2H), 4,09 (m, 1H), 3,55 - 3,81 (solapamiento m, 5H), 3,00 - 3,40 (solapamiento m, 2H), 2,90 (br m, 2H), 2,64 (s ancho, 4H), 2,42 (m, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,38 - 1,55 (br m, 2H), 1,14 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H).

40



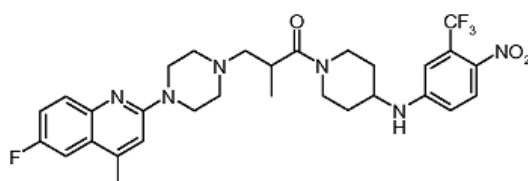
45

**Compuesto 101: 2-metil-3-[4-(4-metilquinolin-2-il)piperazin-1-il]-1-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]piperidin-1-il)propan-1-ona.**

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  585,20.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,01 (m, 1H), 7,79 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,57 (s ancho, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,67 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 4,52 - 4,90 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,76 (s ancho, 4H), 3,62 (m, 1H), 3,01 - 3,38 (solapamiento m, 2H), 2,78 - 3,00 (m, 2H), 2,65 (s ancho, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,43 (d,  $J = 12,6$  Hz, 1H), 2,6 - 2,23 (m, 2H), 1,38 - 1,63 (m, 2H), 1,14 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H).

55

60



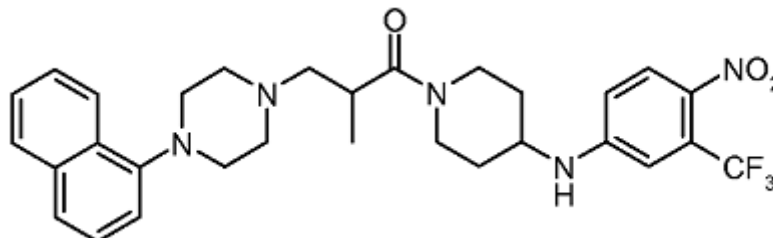
65

**Compuesto 102: 3-[4-(6-fluoro-4-metilquinolin-2-il)piperazin-1-il]-2-metil-1-(4 [[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino] piperidin-1-il) propan-1-ona.**

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  603,15;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,03-7,98 (m, 1H), 7,73 - 7,65 (m, 1H), 7,39 (dd,  $J = 2,4, 2,7$  Hz, 1H), 7,31 (-dd,  $J = 9,3, \sim 12,9$  Hz, 1H – solapamiento con  $CHCl_3$ ), 6,88 (solapamiento s/d, 2H), 6,67 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 4,80 - 4,51 (m, 2H), 4,15 - 4,2 (m, 1H), 3,80 - 3,55 (s anchoolapamiento, 5H), 3,38 -3,08 (s anchoolapamiento m, 2H), 3,05 - 2,80 (s anchoolapamiento m, 2H), 2,80 - 2,60 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 3H), 1,50 - 1,38 (m, 2H), 1,15 (d,  $J = 5,4$  Hz, 3H).

10

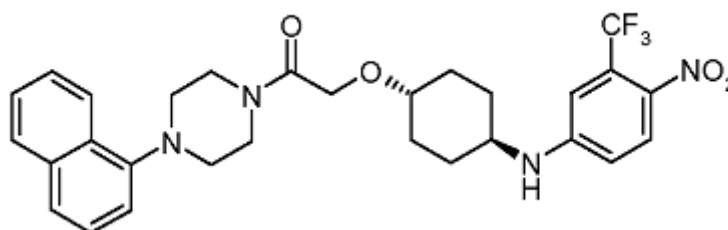
15

**Compuesto 19: 2-metil-3-(4-naftalen-1-il-piperazin-1-il)-1-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-piperidin-1-il]-propan -1-ona.**

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  570;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,19 (s, 1H), 8,03 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,84 (dd,  $J = 5,6, 3,6$  Hz, 1H), 7,57 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,40-7,50 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 6,91 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,6 (m, 2H), 4,1 (t,  $J = 13,6$  Hz, 1H), 3,68 (s, 1H), 2,70 - 3,40 (solapamiento m, 11H), 2,52 (m, 1H), 2,15 (m, 2H), 1,50 (solapamiento m, 2H), 1,20 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H).

30

35

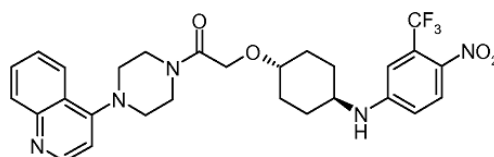
**Compuesto 20: 1-[4-(naftalen-1-il)piperazin-1-il]-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino] ciclohexil]oxi]etan-1-ona.**

40

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  557;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,20 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 8,01 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,41 (dd,  $J = 7,2, 8,4$  Hz, 1H), 7,07 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,6 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,50 (s ancho, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,82 (br m, 2H), 3,45 (br m, 3H), 3,13 (m, 4H), 2,17 (d,  $J = 6,6$  Hz, 4H), 1,51 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

45

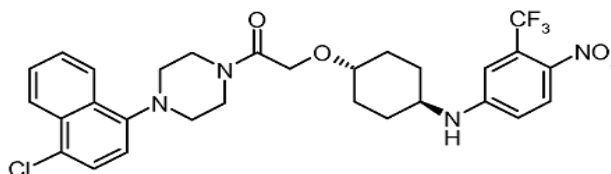
50

**Compuesto 160: 2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]-1-[4-(quinolin-4-il)piperazin-1-il]etan-1-ona.**

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  558,40;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  8,72 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H), 8,11 (t,  $J = 9,3$  Hz, 2H), 7,99 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,75 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,60 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,07 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,02 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 6,88 (dd,  $J = 9,3, 2,4$  Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,75 (s ancho, 4H), 3,49 - 3,40 (m, 2H), 3,19 - 3,16 (m, 4H), 2,07 - 1,95 (m, 4H), 1,45 - 1,27 (m, 4H).

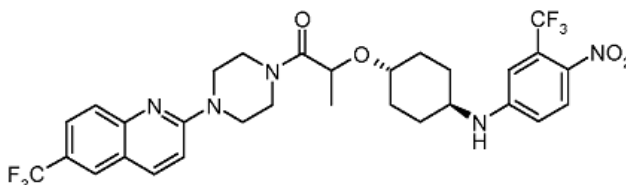
60

65

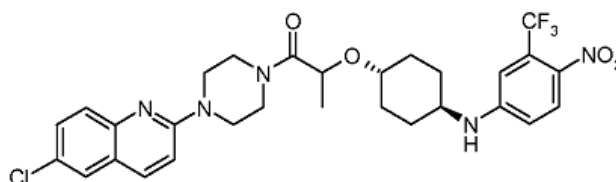


**Compuesto 161: 1-[4-(4-cloronaftalen-1-il)piperazin-1-il]-2-[[4-((4-nitro-3-(trifluorometil)fenil) amino)ciclohexil] oxijetan-1-ona.**

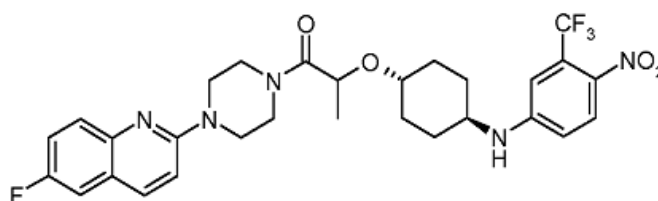
(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  591,15;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,33 (dd,  $J = 2,4, 6,0$  Hz, 1H), 8,26 - 8,22 (m, 1H), 8,04 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 7,67 - 7,59 (m, 2H), 7,55 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,14 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,99 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,81 (dd,  $J = 2,7, 9,3$  Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,91 - 3,71 (m, 2H), 3,64 - 3,45 (m, 4H), 3,12 - 2,94 (m, 4H), 2,19 - 2,09 (m, 4H), 1,58-1,46 (m, 2H), 1,41 - 1,30 (m, 2H).

**Compuesto 249: 2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]-1-[4-[6-(trifluorometil)quinolin-2-il] piperazin-1-il] propan-1-ona.**

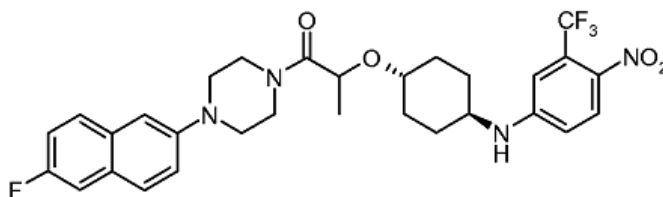
(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  640,10;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,14 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,78 (dd,  $J = 9,0, 14,1$  Hz, 2H), 7,31 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 6,97 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 6,78 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 4,61 (q,  $J = 6,6$  Hz, 2H), 3,91 - 3,76 (m, 8H), 3,46 (m, 2H), 2,16 - 2,2 (m, 4H), 1,58 - 1,46 (m, 2H), 1,42 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,38 - 1,31 (m, 2H).

**Compuesto 250: 1-[4-(6-cloroquinolin-2-il) piperazin-1-il]-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino] ciclohexil] oxij] propan-1-ona.**

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  605,95;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,99 (d,  $J = 4,2$  Hz, 1H), 7,86 (s ancho, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,52 (s ancho, 1H), 7,05 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 6,84 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,64 (dd,  $J = 2,7, 9,0$  Hz, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 2H), 3,93 - 3,79 (solapamiento m, 8H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,65 - 1,53 (m, 2H), 1,47 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H), 1,32 - 1,21 (m, 2H).

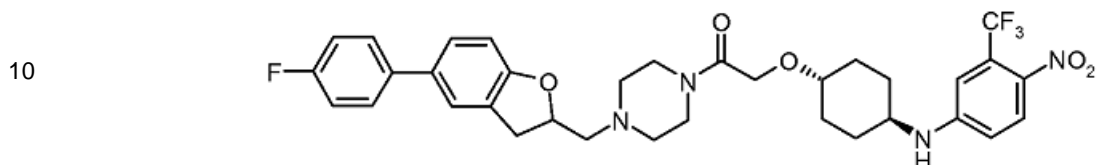
**Compuesto 251: 1-[4-(6-fluoroquinolin-2-il)piperazin-1-il]-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil] amino]ciclohexil]oxi] propan -1-ona.**

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  590,35;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,03 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,39 - 7,32 (m, 2H), 7,25 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 6,98 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,79 (dd,  $J = 2,7, 9,3$  Hz, 1H), 4,61 (q,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 3,90 - 3,76 (m, 8H), 3,46 (m, 2H), 2,17 - 2,7 (m, 4H), 1,58 - 1,50 (m, 2H), 1,42 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H), 1,38 - 1,30 (m, 2H).



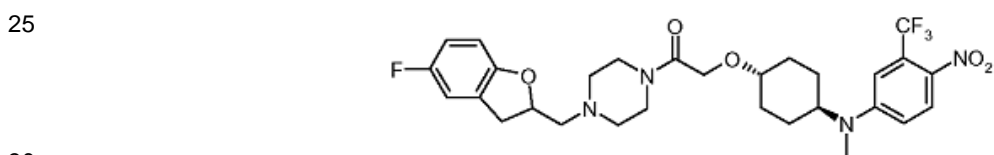
**Compuesto 252:** 1-(4-(6-fluoronaftalen-2-il)piperazin-1-il)-2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino)ciclohexiloxi) propan-1-ona.

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  589,15;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,02 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,44 - 7,41 (m, 2H), 7,28 - 7,23 (m, 2H), 6,98 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,78 (dd,  $J = 6,8, 2,4$  Hz, 1H), 4,59 (q,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 3,95 - 3,75 (m, 4H), 3,50-3,41 (m, 2H), 3,33 - 3,28 (m, 4H), 2,20 - 2,5 (m, 4H), 1,60 - 1,40 (m, 2H), 1,48 - 1,30 (m, 5H).



**Compuesto 310:** 1-[4-[5-(4-fluoro-fenil)-2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetil]-piperazin-1-il]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]-etanona.

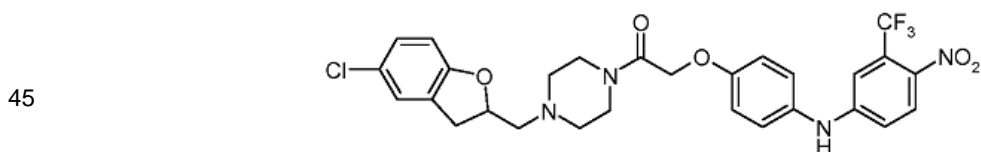
(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  657;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,27-1,36 (m, 2H), 1,40 - 1,61 (m, 2H), 2,15 (d,  $J = 9,0$  Hz, 4H), 2,50 - 2,71 (m, 5H), 2,83 (dd,  $J = 13,5, 7,8$  Hz, 1H), 3,02 (dd,  $J = 15,6, 7,8$  Hz, 1H), 3,21 - 3,51 (m, 3H), 3,52 - 3,80 (m, 4H), 4,21 (s, 2H), 4,52 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 5,03 (dd,  $J = 8,6, 3,8$  Hz, 1H), 6,64 (dd,  $J = 9,1, 2,4$  Hz, 1H), 6,75 - 6,92 (m, 2H), 7,09 (t,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,27 - 7,31 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,46 (dd,  $J = 8,6, 5,3$  Hz, 2H), 8,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H).



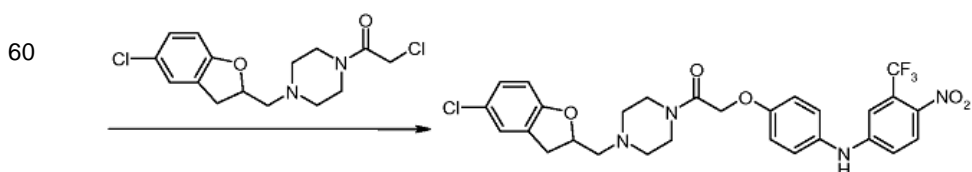
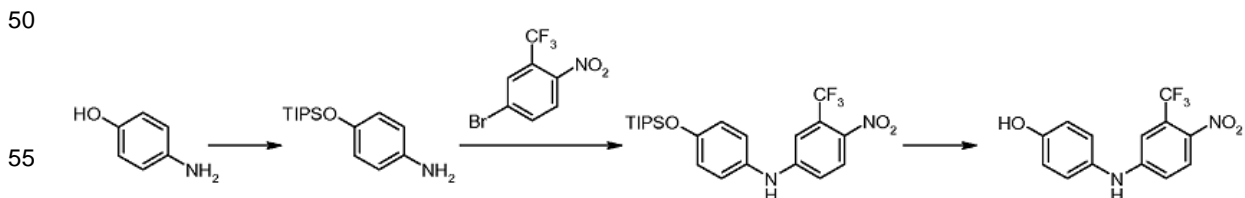
**Compuesto 261:** 1-[4-(5-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-[4-[metil-(4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-amino] ciclohexiloxi]-etanona.

35 (Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  595;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,37-1,52 (m, 2H), 1,58 - 1,73 (m, 2H), 1,85 (d,  $J = 12,6$  Hz, 2H), 2,25 (d,  $J = 11,7$  Hz, 2H), 2,51 - 2,69 (m, 5H), 2,79 (dd,  $J = 13,5, 7,7$  Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,97 (dd,  $J = 15,9, 8,0$  Hz, 1H), 3,27 (dd,  $J = 15,8, 9,0$  Hz, 1H), 3,34 - 3,50 (m, 1H), 3,50 - 3,81 (m, 5H), 4,21 (s, 2H), 4,99 (qd,  $J = 8,2, 3,9$  Hz, 1H), 6,69 (dd,  $J = z, 4,2$  Hz, 1H), 6,73 - 6,82 (m, 2H), 6,87 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,99 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,06 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H).

40 **Ejemplo 22: Preparación del Compuesto 68**

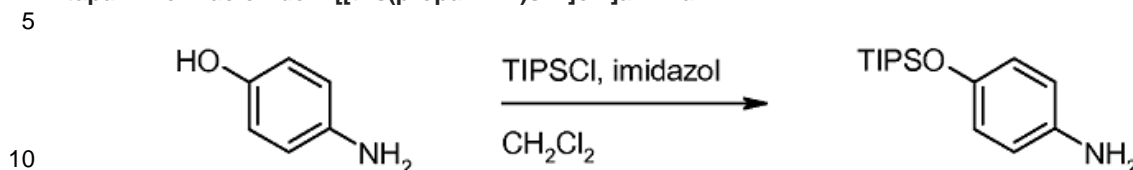


Compuesto 68



**Etapas 1-6.** La formación de 2-cloro-1-[4 -[(5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil] piperazin-1-il] etan-1-ona se realizó tal como se describe en la síntesis del compuesto 76.

**Etapa 7. Formación de 4-[[tris(propan-2-il)silil]oxi]anilina.**

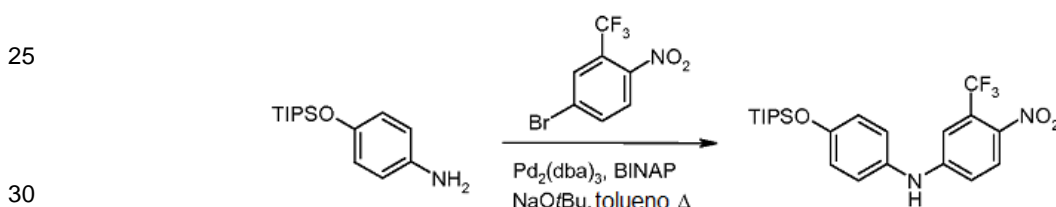


A una solución de 4-aminofenol (20 g, 183 mmol) en diclorometano (300 ml) se añadió 1H-imidazol (16,2 g, 240 mmol, 1,3 eq.). Se añadió triisopropil clorosilano (53,1 g, 275 mmol, 1,5 eq.) gota a gota con agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 25% acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 4-[[tris(propan-2-il)silil]oxi]anilina en forma de aceite de color marrón (34 g, 70%); (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 266; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,66-6,72 (m, 2H), 6,55 - 6,59 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 1,20 -1,30 (m, 3H), 1,13 (s, 18H).

15

20

**Etapa 8. Formación de 4-nitro-3-(trifluorometil)-N-(4-[[tris (propan-2-il)silil]oxi]fenil) anilina.**

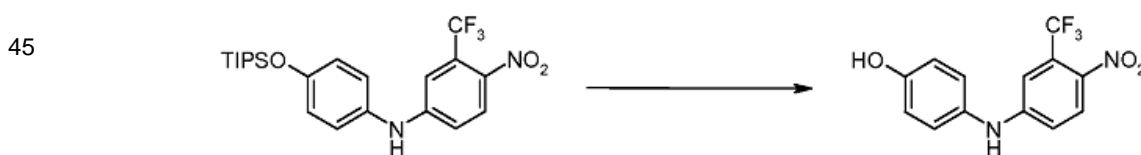


A una solución de 4-[[tris(propan-2-il)silil]oxi]anilina (15 g, 56 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió 4-bromo-1-nitro-2-(trifluorometil)benceno (22,84 g, 84,6 mmol, 1,5 eq.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2,34 g, 2,3 mmol, 4 mol%), BINAP (710 mg, 1,1 mmol, 2% en moles) y t-BuONa (10,87 g, 113,2 mmol, 2 eq.). La mezcla se agitó bajo nitrógeno durante la noche a 100°C (baño de aceite). La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 10% acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 4-nitro-3-(trifluorometil)-N-(4-[[tris(propan-2-il)silil]oxi]fenil)anilina en forma de un sólido naranja (8 g, 31%); (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 455; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,97 (d, 6,0 Hz, 1H), 7,5 - 7,9 (m, 3H), 6,87 - 6,96 (m, 3H), 6,18 (s, 1H), 1,26-1,33 (m, 3H), 1,13 (s, 18H).

35

40

**Etapa 9. Formación de 4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil] amino] fenol.**



A una solución de 4-nitro-3-(trifluorometil)-N-(4-[[tris(propan-2-il)silil]oxi]fenil)anilina (3 g, 6,6 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se añadió TBAF (2,59 g, 9,9 mmol) con agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar un residuo, que se aplicó en una columna de gel de sílice y se eluyó con 30% acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 4-[[4-nitro-3-(trifluorometil) fenil]amino]fenol como un sólido naranja (1,5 g, 76%); (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 299; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,53 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,07 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,1 - 7,5 (m, 1H), 6,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H).

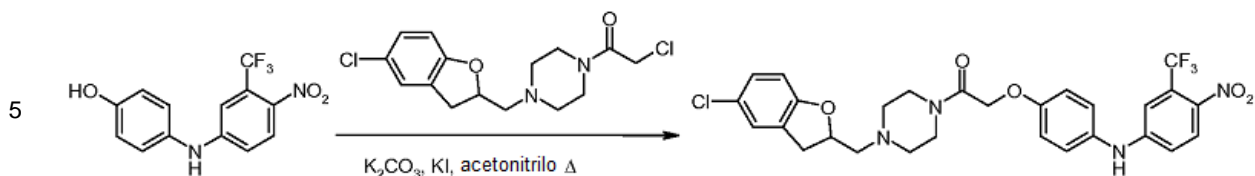
55

**Etapa 10. Formación de 1-[4-[(5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]piperazin-1-il]-2-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino] fenoxi) etan-1-ona (# 68).**

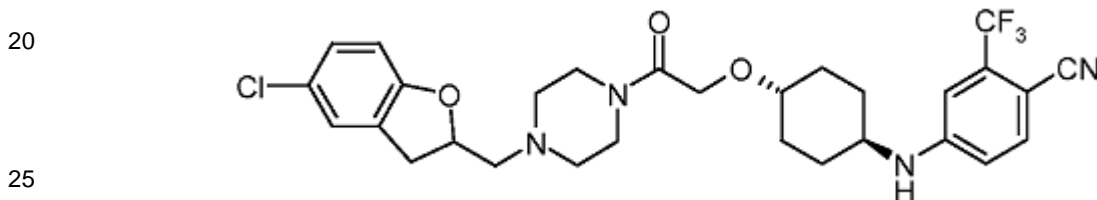
60

65



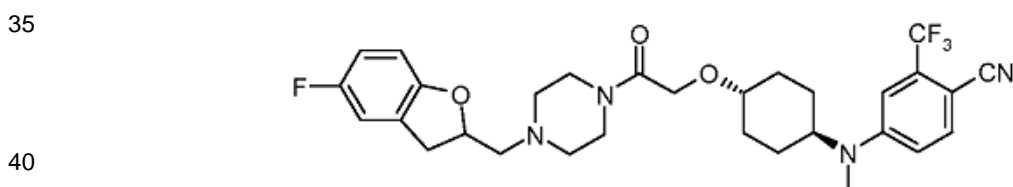


A una solución de 1-[(5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]-4-(2-cloroetil) piperazina (200 mg, 0,61 mmol) en acetoni-  
 10 acetoni-trilo (5 ml) se añadió carbonato de potasio (139 mg, 1,01 mmol, 1,6 eq.), 4-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil] aminofenol (200 mg, 0,67 mmol, 1,1 eq.) y KI (56 mg, 0,34 mmol, 0,6 eq.) con agitación durante 3 horas a 70°C (baño de aceite). La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando 2% de diclorometano en metanol para proporcionar 1-[(5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]piperazin-1-il]-2-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]fenoxi)etan-1-ona  
 15 como un sólido de color naranja (150,3 mg, 36%); (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 591,15; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,91 - 7,11 (m, 4H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,92 (dd, J = 2,7, 9,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,93 - 5,09 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,65 - 3,78 (m, 4H), 3,28 (dd, J = 9,3, 15,9 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 8,1, 15,6 Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 7,5, 13,5 Hz, 1H), 2,60 - 2,75 (m, 5H).



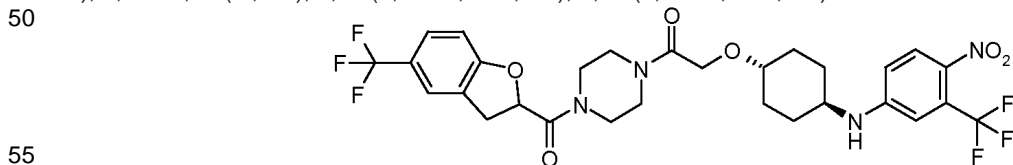
**Compuesto 82:** 4-[[4-(3-[4-[(5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]piperazin-1-il]-2-oxopropoxi)ciclohexil]amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo.

30 (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 577,20; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,64-6,71 (m, 2H), 5,03 (s ancho, 1H), 4,34 - 4,36 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,60 - 3,80 (m, 3H), 3,32 - 3,43 (m, 3H), 2,81 - 3,07 (m, 2H), 2,62 - 2,83 (m, 4H), 2,12 - 2,15 (m, 4H), 1,65 - 1,79 (m, 2H), 1,26 - 1,48 (m, 4H).



**Compuesto 280:** 4-[[4-(3-[4-(5-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-2-il)metil]-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi)-ciclohexil]-metil-amino]-2-trifluorometil-benzonitrilo.

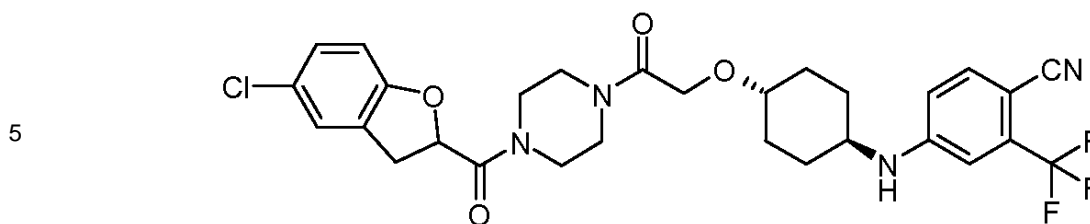
45 (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 575; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,45 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,83 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 2,24 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 2,49-2,68 (m, 5H), 2,73 - 2,81 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,17 - 3,31 (m, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,52 - 3,79 (m, 5H), 4,20 (s, 2H), 4,83 - 5,11 (m, 1H), 6,68 (dd, J = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 6,73 - 6,83 (m, 2H), 6,84 - 6,90 (m, 1H), 6,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,9 Hz, 1H).



**Compuesto 81:** 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]-1-[4-(5-trifluorometil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carbonil) piperazin-1-il]-etanona.

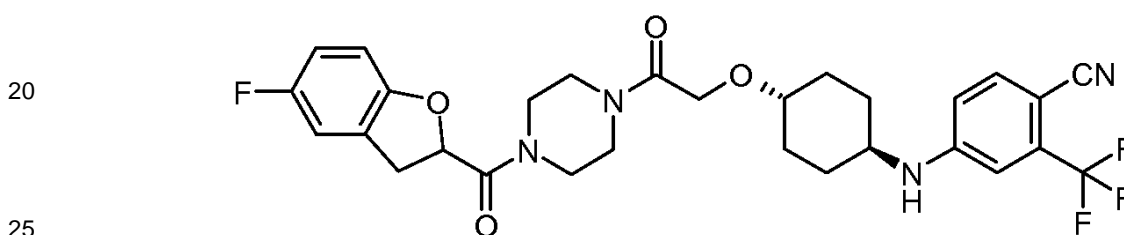
60 (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 645,25; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83 - 6,91 (m, 2H), 6,64 (dd, J = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 5,45 - 5,55 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,82 - 4,00 (m, 4H), 3,30 - 3,75 (m, 8H), 2,14 (d, J = 6,3 Hz, 4H), 1,40 - 1,60 (m, 2H), 1,25 - 1,40 (m, 2H).

65



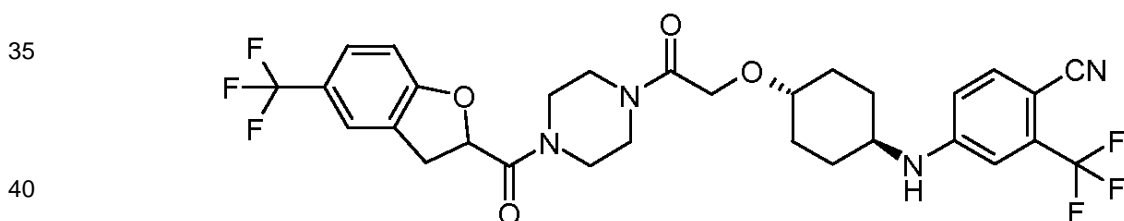
10 **Compuesto 85:** 4-(4-{2-[4-(5-cloro-2,3-dihidro-benzofuran-2-carbonil)piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}ciclohexilamino)-2-trifluorometil-benzonitrilo.

15 (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 591,30; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,08 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,62 - 6,74 (t, J = 9,0 Hz, 2H), 5,36 - 5,45 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,85 - 3,95 (m, 4H), 3,25 - 3,75 (m, 8H), 2,13 (d, 10,2 Hz, 4H), 1,40 - 1,55 (m, 2H), 1,20 - 1,35 (m, 2H).



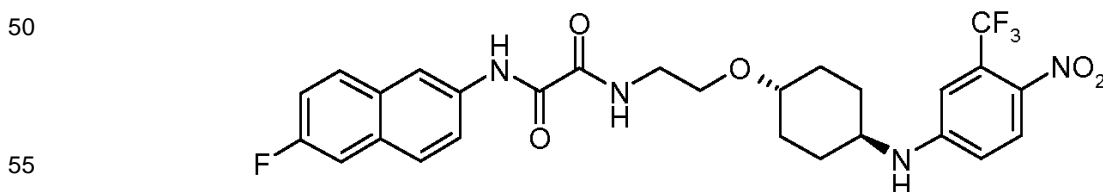
**Compuesto 86:** 4-(4-{2-[4-(5-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-2-carbonil)piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}ciclohexilamino)-2-trifluorometil-benzonitrilo.

30 (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 575,20; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,81 - 6,85 (m, 2H), 6,66 - 6,71 (m, 2H), 5,41 - 5,46 (m, 1H), 4,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,85 - 3,94 (m, 4H), 3,29 - 3,77 (m, 8H), 2,15 - 2,17 (m, 4H), 1,45 - 1,52 (m, 2H), 1,21-1,33 (m, 2H).



**Compuesto 87:** 2-[4-(4-ciano-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]-1-[4-(5-trifluorometil-2,3-dihidro-benzofuran-2-carbonil)piperazin-1-il]-etanona.

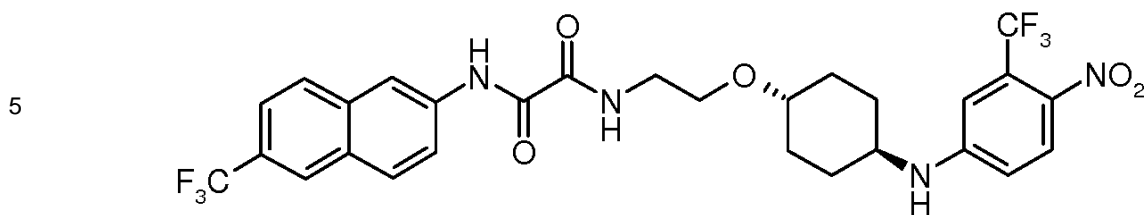
45 (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 625,40; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,80 - 6,90 (m, 2H), 6,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,45 - 5,55 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,80 - 4,00 (m, 4H), 3,30 - 3,70 (m, 8H), 2,14 (d, J = 10,8 Hz, 4H), 1,40 - 1,55 (m, 2H), 1,20 - 1,35 (m, 2H).



**Compuesto 172:** N-(7-fluoronaftalen-2-il)-N-2-[[4-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil] amino]ciclohexan-1-e]oxi]etil]-etandiamida.

60 (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 561,00; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,41 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,78 - 7,90 (m, 3H), 7,58 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 2,4 Hz, 9,6 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 2,7 Hz, 9,0 Hz, 1H), 3,59 - 3,65 (m, 4H), 3,33 - 3,41 (m, 2H), 2,11 - 2,18 (m, 4H), 1,41 - 1,53 (m, 2H), 1,24 - 1,35 (m, 2H).

65

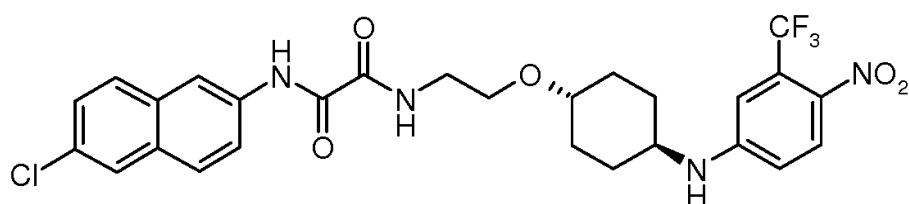


10

**Compuesto 173:** N-[2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi]etil]-N-6-(trifluorometil) naftalen-2-il]-etandiamida.

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  613,15;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,47 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 3H), 7,69 - 7,65 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,64 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 3,66 - 3,58 (m, 4H), 3,46 - 3,32 (m, 2H), 2,20 - 2,10 (m, 4H), 1,51 - 1,43 (m, 2H), 1,34 - 1,25 (m, 2H).

20



25

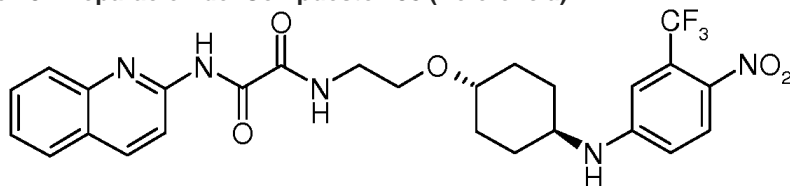
**Compuesto 174:** N-(6-cloronaftalen-2-il)-N-[2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi]etil]-etandiamida.

(ES,  $m/z$ ):  $[MH]^+$  577,30;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  9,41 (s, 1H), 8,33 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,92 - 7,75 (m, 4H), 7,62 (dd,  $J = 2,1$  Hz, 8,7 Hz, 1H), 7,46 (dd,  $J = 2,1$  Hz, 8,7 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,65 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 3,66 - 3,56 (m, 4H), 3,45 - 3,35 (m, 2H), 2,18 (m, 4H), 1,52 - 1,42 (m, 2H), 1,35 - 1,22 (m, 2H).

30

**Ejemplo 23: Preparación del Compuesto 238 (Referencia):**

35

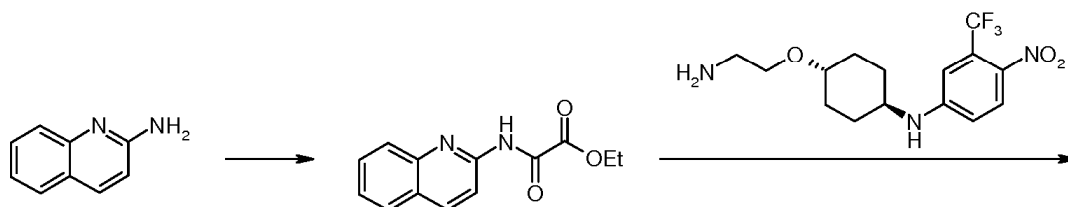


40

### compuesto 238

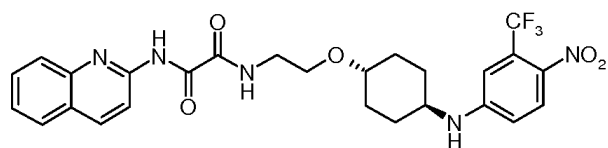
45

50



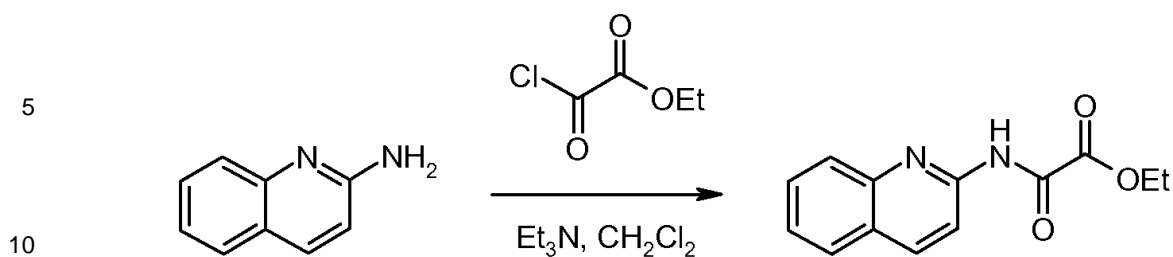
55

60



**Etapla 1. Formación de 2-oxo-2-(quinolin-2-ilamino)acetato de etilo.**

65



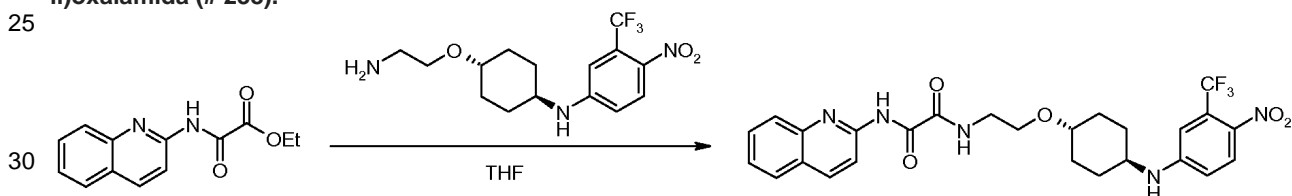
A una mezcla de quinolin-2-amina (200 mg, 1,4 mmol) y trietilamina (210 mg, 2,1 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (227 mg, 1,67 mmol). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 1% de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 2-oxo-2-(quinolin-2-ilamino)acetato de etilo como un sólido amarillo (210 mg, 62%). (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  245,1;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,65 (s ancho, 1H), 8,44 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 8,24 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,90 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,74 - 7,69 (m, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 1H), 4,46 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 1,46 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

15

20

**Etapla 2. Formación de N<sup>1</sup>-(2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil) fenilamino)ciclohexiloxi)etil)-N<sup>2</sup>-(quinolin-2-il)oxalamida (# 238).**

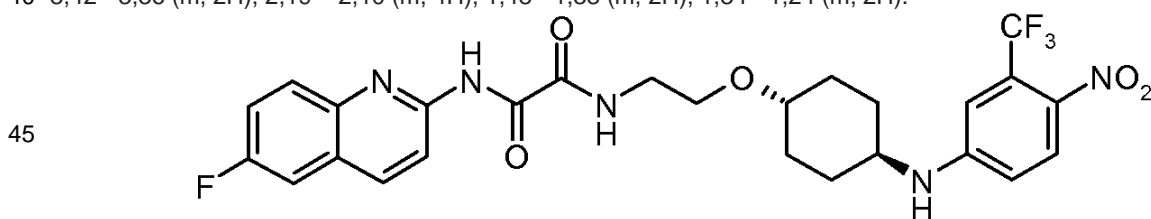
25



La mezcla de 2-oxo-2-(quinolin-2-ilamino)acetato de etilo (56 mg, 0,23 mmol) y N-(2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil)benzenamina) (80 mg, 0,23 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por HPLC para dar N<sup>1</sup>-(2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino)ciclohexiloxi)etil)-N<sup>2</sup>-(quinolin-2-il)oxalamida como un sólido amarillo (58,8 mg, 46%). (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  546,10;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,11 (s ancho, 1H), 8,41 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 8,26 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 8,01 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,93 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,73 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,52 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 6,85 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,65 (dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz, 1H), 4,48 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 3,68 - 3,58 (m, 4H), 3,42 - 3,36 (m, 2H), 2,19 - 2,10 (m, 4H), 1,48 - 1,38 (m, 2H), 1,34 - 1,24 (m, 2H).

35

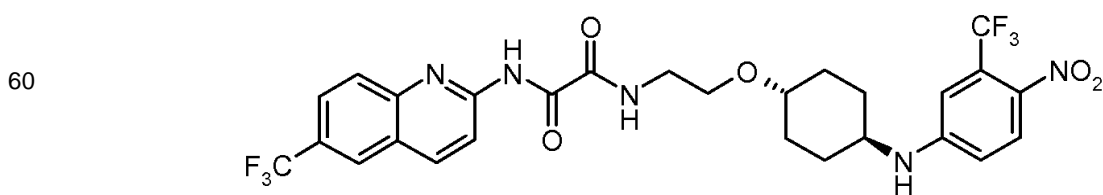
40



**50 Compuesto 239: N<sup>1</sup>-(6-fluoroquinolin-2-il)-N<sup>2</sup>-(2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino) ciclohexiloxi)) oxalamida.**

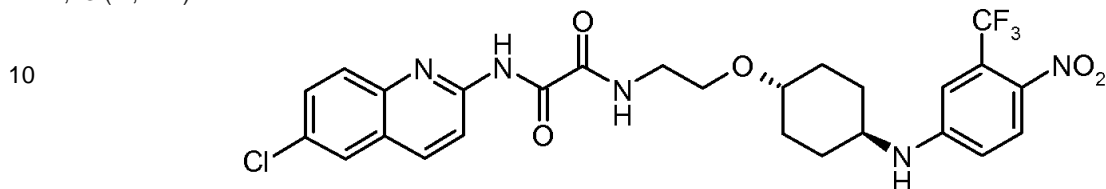
(ES,  $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  564,10;  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,05 (s, 1H), 8,44 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,20 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,95 - 7,91 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,53 - 7,43 (m, 2H), 6,85 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,66 (dd,  $J = 2,7, 9,0$ , 1H), 4,47 (s ancho, 1H), 3,68 - 3,59 (m, 4H), 3,41 - 3,33 (m, 2H), 2,18 - 2,10 (m, 4H), 1,53 - 1,40 (m, 2H), 1,37 - 1,23 (m, 2H).

55



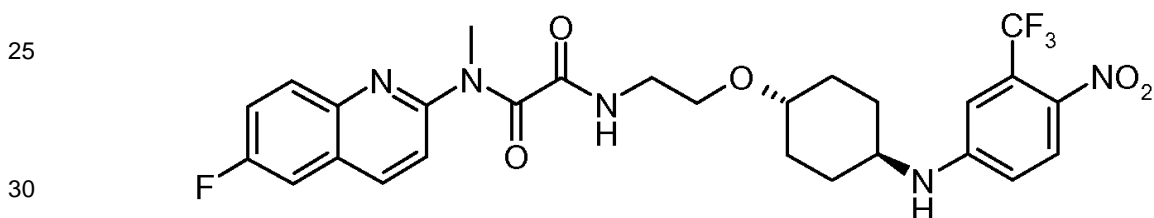
**Compuesto 240:** N<sup>1</sup>-(2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino)ciclohexiloxi)etil)-N<sup>2</sup>-(6-(trifluorometil)quinolin-2-il) oxalamida.

(ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 614,2; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,19 (s ancho, 1H), 8,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 2H), 7,91 (dd, J = 1,8, 9,0 Hz, 1H), 7,82 (m, 1H), 6,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 3,66 - 3,60 (m, 4H), 3,45 - 3,33 (m, 2H), 2,18 - 2,11 (m, 4H), 1,54 - 1,35 (m, 2H), 1,32 - 1,23 (m, 2H).



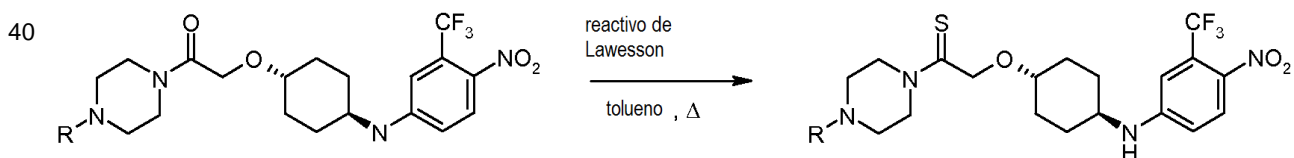
15 **Compuesto 241:** N<sup>1</sup>-(6-cloroquinolin-2-il)-N<sup>2</sup>-(2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino)ciclohexiloxi)etil) oxalamida.

(ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 580,10; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,02 (s, 1H), 8,44 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 3H), 7,65 (dd, J = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 4,47 (s ancho, 1H), 3,66 - 3,59 (m, 4H), 3,41 - 3,33 (m, 2H), 2,18 - 2,10 (m, 4H), 1,53 - 1,40 (m, 2H), 1,37 - 1,23 (m, 2H).



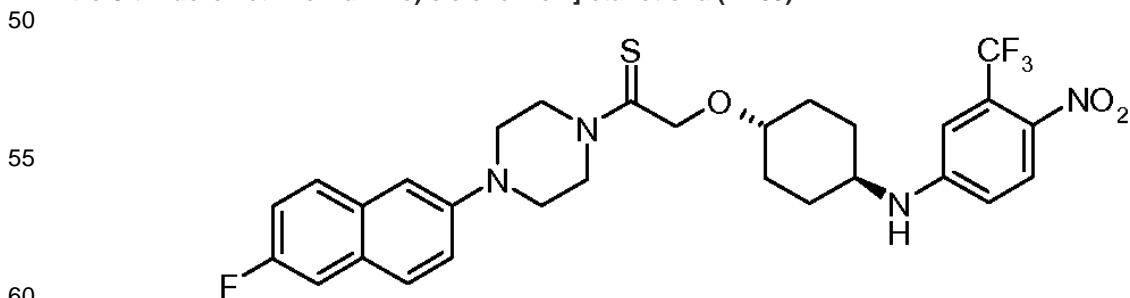
**Compuesto 242:** N-(6-fluoroquinolin-2-il)-N-metil-N-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]etil)-etandiamida.

35 (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 578,05; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,21 (d, 8,7 Hz, 1H), 8,04 - 7,97 (m, 2H), 7,51 - 7,40 (m, 4H), 6,85 (d, 2,1 Hz, 1H), 6,66 (dd, 2,4, 9,0 Hz, 1H), 3,55 (solapamiento s y m, 5H), 3,42 - 3,32 (solapamiento m, 4H), 2,17 - 2,7 (m, 4H), 1,50 - 1,42 (m, 2H), 1,38-1,23 (m, 2H).



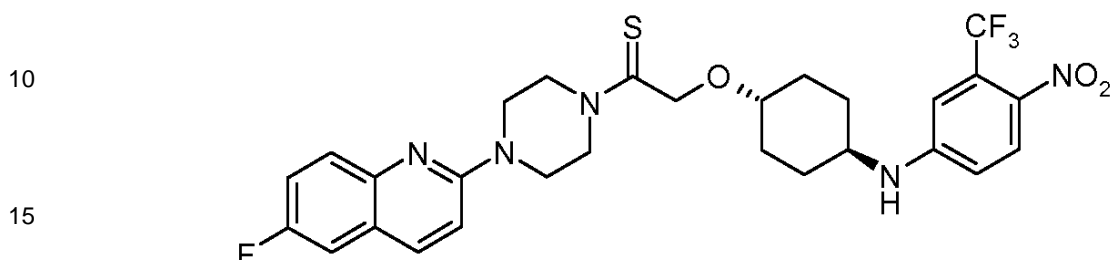
R = alquilo o arilo

**Ejemplo 24:** Compuestos 263, 264, y 265. La formación de 1-[4-(6-fluoro-naftalen-2-il)-piperazin-1-il]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-hexilamino) ciclohexiloxi]-etanotioina (# 263).



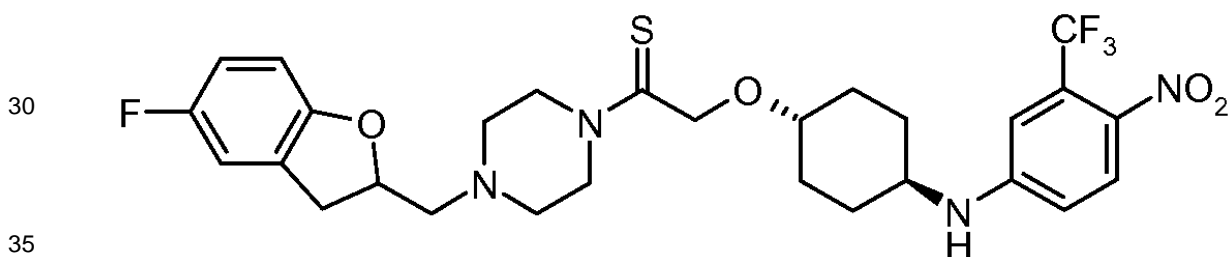
La amida (9 mg) se colocó en un vial cónico con una barra de agitación. Se añadieron reactivo de Lawesson (1,5 eq.) y ~ 0,5 ml de tolueno, y los contenidos se calentaron a 95°C. El sólido no se disolvió completamente y la mezcla se calentó durante la noche. Después de ~ 16 horas, se diluyó el contenido con EtOAc y después se agitó vigorosamente con agua. Se separó y se secó la capa de EtOAc sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se

5 cromatografió el material en bruto sobre gel de sílice usando metanol/diclorometano para eluir. Las fracciones que contienen producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo. (ES,  $m/z$ )  $[M + H]^+$  593,21;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,00 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,38 (dd,  $J = 9,2, 2,4$  Hz, 1H), 7,30 (dd,  $J = 9,2, 2,4$  Hz, 1H), 7,22 (dt,  $J = 8,8, 2,8$  Hz, 1H), 7,14 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,83 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 6,62 (dd,  $J = 9,2, 2,4$  Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,44 (m, 3H), 4,12 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,38 (m, 5H), 2,15 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,30 (m, 2H).



**Compuesto 264:** 1-[4-(6-fluoro-quinolin-2-il)-piperazin-1-il]-2-[4-(4-nitro-3-trifluoro-metil-fenilamino) ciclohexiloxi]-etanotiona.

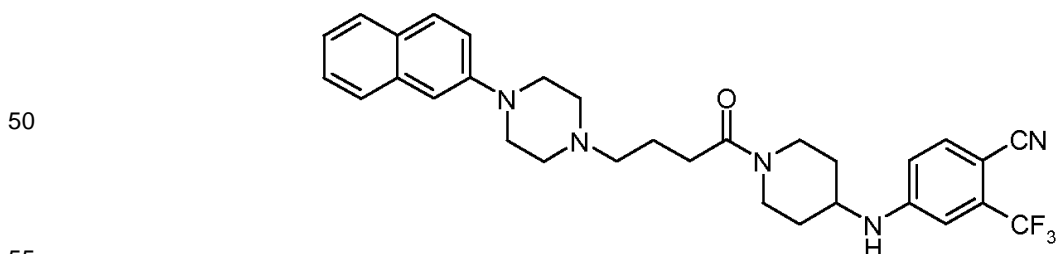
(ES,  $m/z$ )  $[M + H]^+$  594,21;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,00 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,71 (dd,  $J = 9,2, 5,3$  Hz, 1H), 7,26 - 7,30 (m, 1H), 7,03 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 6,83 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 6,62 (dd,  $J = 9,1, 2,6$  Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,37-4,44 (m, 3H), 4,06 - 4,10 (m, 2H), 3,84-3,91 (m, 4H), 3,56-3,64 (m, 1H), 3,32-3,43 (m, 1H), 2,8 - 2,21 (m, 4H), 1,40-25 1,51 (m, 2H), 1,26-1,36 (m, 4H).



**Compuesto 265:** 1-[4-(5-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-etanotiona.

40

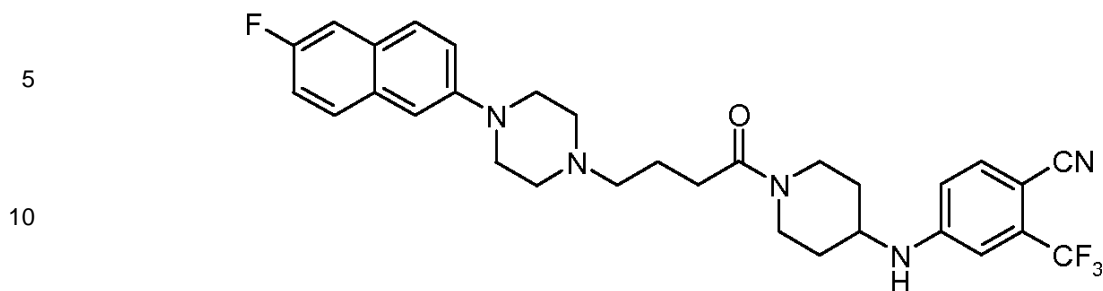
(ES,  $m/z$ )  $[M + H]^+$  599,22;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,01 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,87 (dd,  $J = 8,0, 2,5$  Hz, 1H), 6,84 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 6,79 (td,  $J = 8,9, 2,7$  Hz, 1H), 6,68 (dd,  $J = 8,6, 4,1$  Hz, 1H), 6,62 (dd,  $J = 9,1, 2,6$  Hz, 1H), 4,95-5,03 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,44 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,23-4,35 (m, 2H), 3,93 (t,  $J = 5,1$  Hz, 2H), 3,57 (tt,  $J = 10,1, 3,8$  Hz, 1H), 3,32-3,42 (m, 1H), 3,27 (dd,  $J = 15,7, 9,1$  Hz, 1H), 2,97 (dd,  $J = 15,9, 7,9$  Hz, 1H), 2,80 (dd,  $J = 13,6, 7,7$  Hz, 45 1H), 2,59-2,76 (m, 5H), 2,8 - 2,18 (m, 4H), 1,36-1,49 (m, 2H), 1,27-1,36 (m, 2H).



**4-[(1-[4-(4-naftalen-2-il)piperazin-1-il] butanoil)piperidin-4-il]amino]-2-(trifluorometil) benzonitrilo (# 15).**

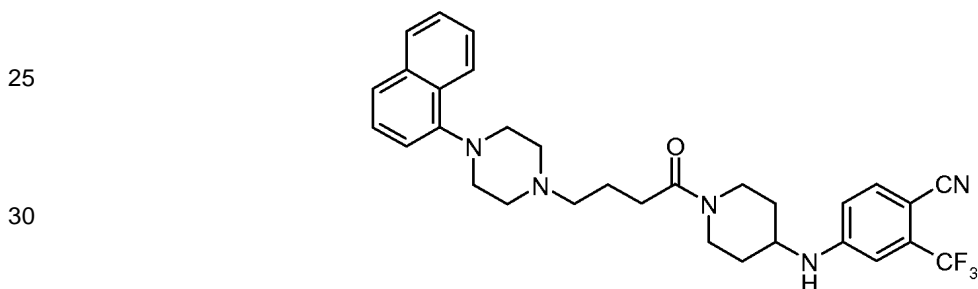
(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  550,40;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  7,65-7,81 (m, 4H), 7,30 - 7,46 (m, 2H), 7,14 - 7,29 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,90 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 4,25 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H), 3,85 (d,  $J = 13,6$  Hz, 1H), 3,63 - 3,73 (m, 1H), 60 3,11 - 3,25 (m, 5H), 2,75 - 2,90 (t,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 2,52 - 2,62 (m, 4H), 2,27 - 2,42 (m, 4H), 1,82 - 1,99 (t,  $J = 16,4$  Hz, 2H), 1,65-1,80 (m, 2H), 1,15 - 1,40 (m, 2H).

65



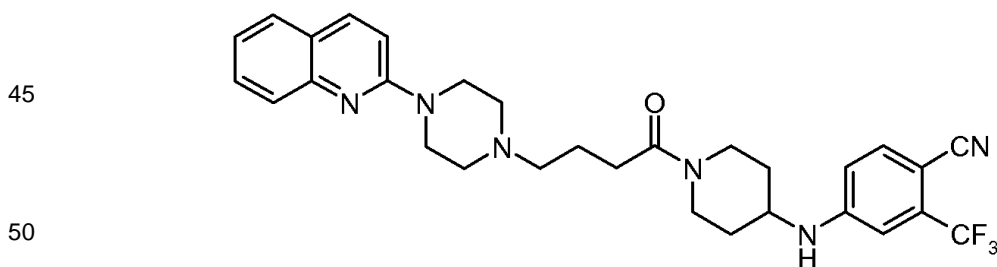
15 **Compuesto 18:** 4-[(1-[4-[4-(6-fluoronaftalen-2-il)]piperazin-1-il]butanoil]-piperidin-4-il)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo.

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  568,3;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,63-7,74 (m, 1H), 7,53 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,35 - 7,39 (m, 1H), 7,19 - 7,30 (m, 2H), 6,85 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 6,69 - 6,72 (dd,  $J = 2,1, 10,5$  Hz, 1H), 4,69 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 4,53 - 4,58 (m, 1H), 3,87-3,92 (m, 1H), 3,45 - 3,61 (m, 4H), 3,9 - 3,28 (m, 4H), 2,70 - 2,88 (m, 3H), 2,1 - 2,20 (m, 4H), 1,75 - 1,85 (m, 1H).



35 **Compuesto 21:** 4-[(1-[4-[4-(naftalen-1-il)]piperazin-1-il]butanoil]-piperidin-4-il)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo.

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  550;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,05 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,65 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,43 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,16 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,86 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 6,70 (dd,  $J = 6,3, 8,4$  Hz, 1H), 4,52 (d,  $J = 13,5$  Hz, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,31 (m, 4H), 3,22 (m, 4H), 2,88 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,20 (m, 4H), 1,48 (m, 4H).

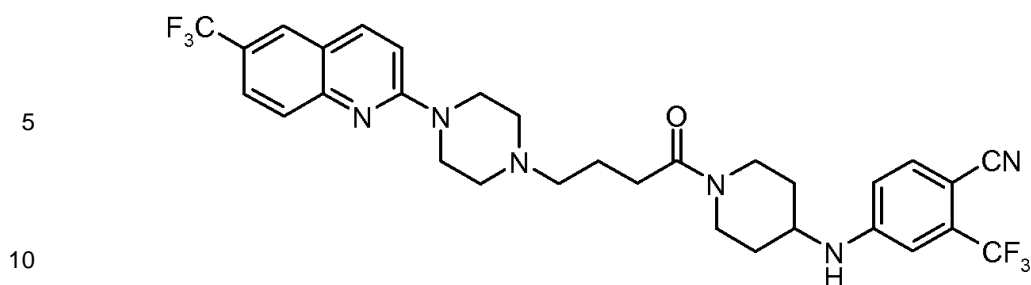


**Compuesto 94:** 4-[(1-[4-[4-(quinolin-2-il)]piperazin-1-il]butanoil]-piperidin-4-il)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo.

55

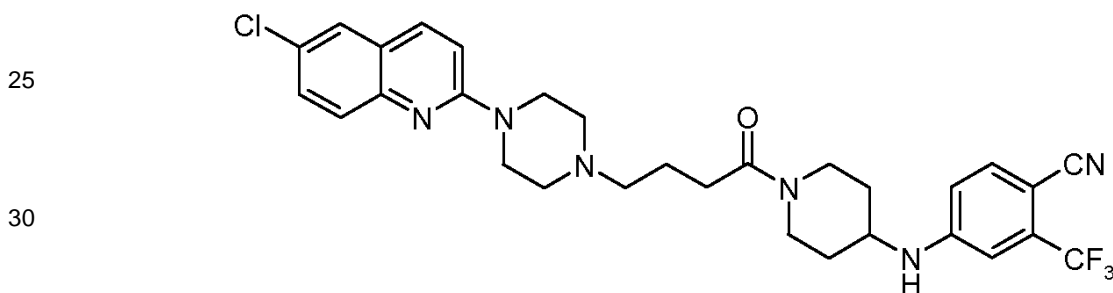
(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  551,15;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,88-7,95 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,52 - 7,62 (m, 3H), 7,23 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 6,97 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,85 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 6,69 (dd,  $J = 2,1, 5,7$  Hz, 1H), 4,55 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 4,47 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 3,93 (d,  $J = 14,4$  Hz, 1H), 3,77 - 3,80 (t,  $J = 4,8$  Hz, 4H), 3,58 - 3,61 (m, 1H), 3,18 - 3,26 (t,  $J = 11,7$  Hz, 1H), 2,82 - 2,90 (t,  $J = 11,7$  Hz, 1H), 2,65 (t,  $J = 4,5$  Hz, 4H), 2,44 - 2,54 (m, 4H), 2,6 - 2,15 (m, 2H), 1,88 - 1,98 (m, 2H), 1,43 - 1,47 (m, 2H).

60



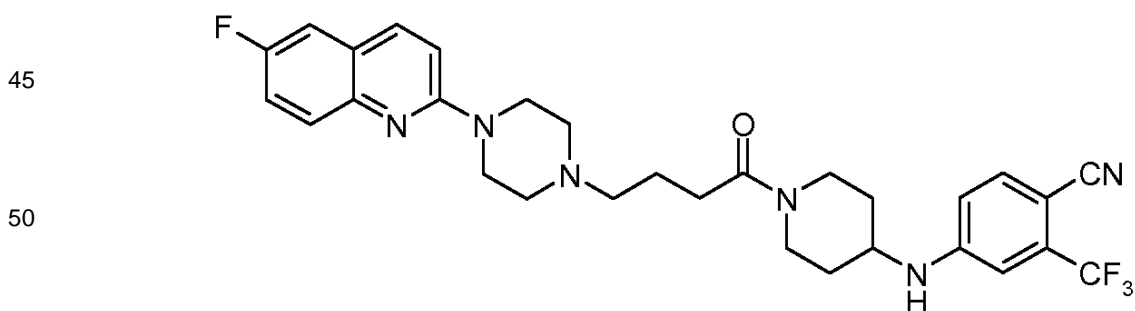
15 **Compuesto 95: 2-(trifluorometil)-4-[[1-(4-[4-(6-(trifluorometil)quinolin-2-il]piperazin-1-il]butanoil)piperidin-4-il]amino]benzonitrilo.**

(ES,  $m/z$ ) [M + H]<sup>+</sup> 619,36; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,89 (s o acoplamiento fino, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 20 1H), 4,55 - 4,60 (m, 1H), 4,39-4,41 (m, 1H), 3,85 - 3,97 (m, 5H), 3,56 - 3,70 (m, 1H), 3,23 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,86 (t, J = 11,4 Hz, 1H), 2,44 - 2,76 (m, 7H), 2,8 - 2,16 (m, 2H), 1,96 - 2,11 (m, 2H), 1,43 - 1,47 (m, 2H).



35 **4-[[1-(4-[4-(6-cloroquinolin-2-il]piperazin-1-il]butanoil)piperidin-4-il]amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo (# 96).**

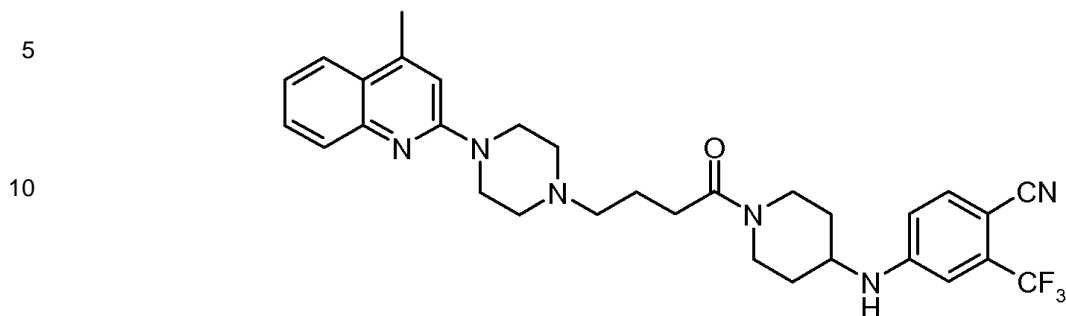
(ES,  $m/z$ ): [M + H]<sup>+</sup> 585,20; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,80 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,53 - 7,65 (m, 3H), 7,44 (dd, J = 2,1 Hz, 9,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,66 (dd, J = 2,1 Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,57 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,70 - 3,85 (s ancho, 4H), 3,52 - 3,65 (m, 1H), 3,18 (t, J = 11,7 Hz, 40 1H), 2,83 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,55 - 2,70 (s ancho, 4H), 2,40 - 2,55 (m, 4H), 2,3 - 2,15 (m, 2H), 1,86 - 1,96 (m, 2H), 1,35- 1,45 (m, 2H).



55 **Compuesto 103: 4-[[1-(4-[4-(6-fluoroquinolin-2-il]piperazin-1-il]butanoil)piperidin-4-il]amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo.**

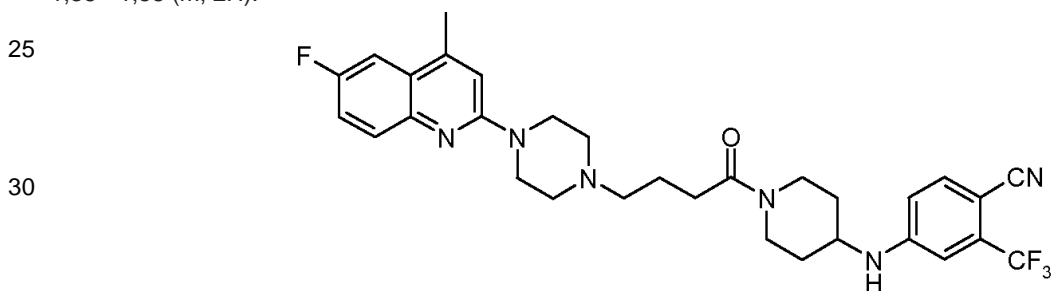
(ES,  $m/z$ ): [M + H]<sup>+</sup> 569,15; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,83 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 5,4, 9,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,22-7,34 (m, 2H), 6,99 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 2,7, 8,4 Hz, 1H), 4,57 (br d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,95 (d ancho, J = 12,9 Hz, 1H), 3,77 (s ancho, 4H), 3,55 - 60 3,64 (m, 1H), 3,22 (dd, J = 11,7, 12,0 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 11,1, 11,4 Hz, 1H), 2,67 (s ancho, 4H), 2,44 - 2,54 (m, 4H), 2,11 - 2,15 (m, 2H), 1,92 - 1,96 (m, 2H), 1,41 - 1,47 (m, 2H).





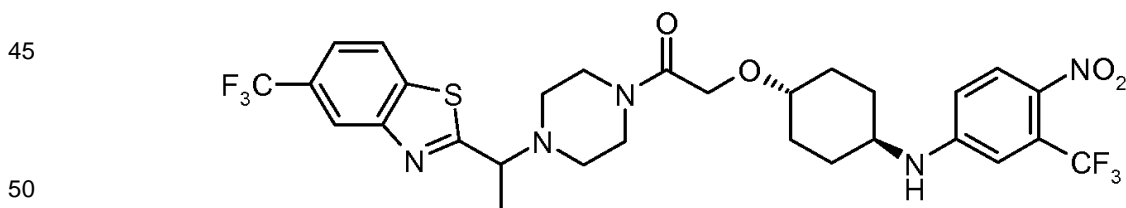
**Compuesto 104:** 4-[(1-[4-[4-(4-metilquinolin-2-il)]piperazin-1-il]butanoil]piperidin-4-il)amino]-2-(trifluorometil)benzonitrilo.

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  565,10.  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,79 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,72 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,25 – 7,30 (m, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,70 (dd,  $J = 2,1, 87$  Hz, 1H), 4,57 (d ancho,  $J = 13,8$  Hz, 1H), 4,85 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 3,95 (br d,  $J = 13,2$  Hz, 1H), 3,83 (s ancho, 4H), 3,59 - 3,62 (m, 1H), 3,19 – 3,26 (dd,  $J = 11,4, 12,0$  Hz, 1H), 2,86 (dd,  $J = 11,1, 12,0$  Hz, 1H), 2,70 (s ancho, 4H), 2,40 - 2,61 (m, 6H), 2,6 – 2,15 (m, 2H), 1,94 - 2,01 (m, 2H), 1,35 - 1,58 (m, 2H).



**4-[4-(6-fluoro-4-metilquinolin-2-il)]piperazin-1-il]butanoato de etilo (# 105).**

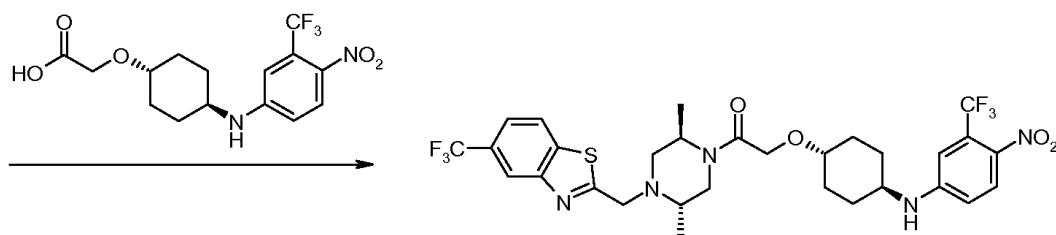
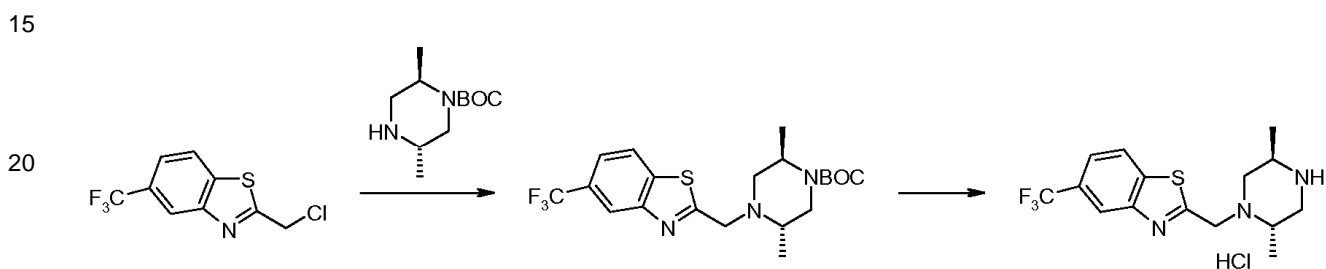
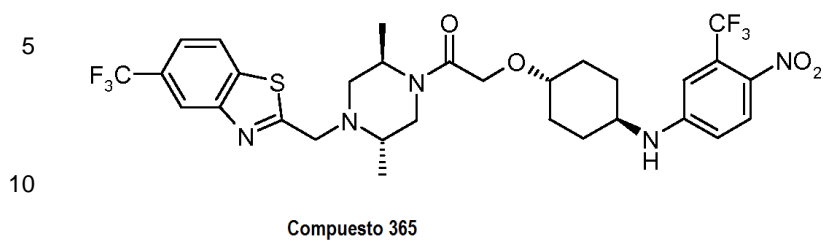
(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  583,00;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,70 (dd,  $J = 5,4$  Hz, 9,3 Hz, 1H), 7,56 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,41 (dd,  $J = 2,7$  Hz, 9,9 Hz, 1H), 7,32 (dd,  $J = 2,7$  Hz, 8,7 Hz, 1H), 6,86 (s, 2H), 6,72 (dd,  $J = 2,1$  Hz, 8,7 Hz, 1H), 4,59 - 4,49 (solapamiento m, 2H), 3,94 (d,  $J = 13,8$  Hz, 1H), 3,76 (s ancho, 4H), 3,65 - 3,55 (m, 1H), 3,27 (d,  $J = 11,1, 12,0$  Hz, 1H), 2,91 (dd,  $J = 11,4, 11,7$  Hz, 1H), 2,66 (s ancho, 4H), 2,65 - 2,43 (m, 7H), 2,15 (m, 2H), 2,00 - 1,88 (m, 2H), 1,47 - 1,40 (m, 2H).



**Compuesto 343:** 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]1-[4-[1-(5-trifluorometil-benzotiazol-2-il)-etil]-piperazin-1-il]-etanona.

(CI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  660;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,24-1,36 (m, 2H), 1,37 - 1,52 (m, 2H), 1,59 (s ancho, 3H), 2,14 (d,  $J = 9,2$  Hz, 4H), 2,51 - 2,82 (m, 4H), 3,28 - 3,48 (m, 3H), 3,55 - 3,80 (m, 4H), 4,20 (s, 2H), 4,44 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 6,63 (dd,  $J = 9,0, 2,6$  Hz, 1H), 6,85 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 8,00 (dd,  $J = 12,7, 8,6$  Hz, 2H), 08/20 a 08/28 (m, 1H).

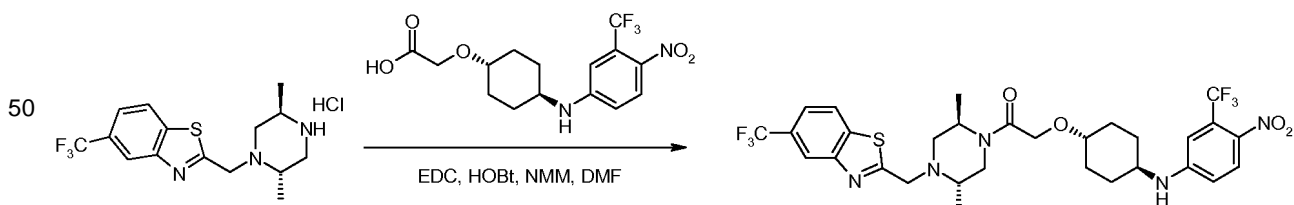
**Ejemplo 25: Preparación del Compuesto 365:**



**Etapas 1-2.** La formación de clorhidrato de 2-clorometil-5-trifluorometil-benzotiazol se realizó de una manera análoga a la descrita para el compuesto 235 con la diferencia de que se usó BOC-piperazina en lugar de piperazina.

**Etapas 3-4.** La formación de clorhidrato de 2-((2S, 5R)-2,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-5-trifluorometil-benzotiazol se realizó de una manera análoga a la descrita para el compuesto 285.

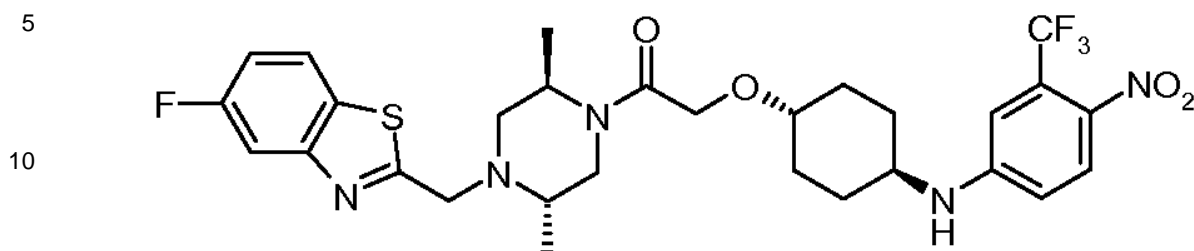
**Etapas 5.** Formación de 1-[(2R, 5S)-2,5-dimetil-4-(5-trifluorometil-benzotiazol-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]-etanona (# 365).



A una solución de ácido [4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]-acético (172 mg, 0,476 mmol, 2 eq.) en DMF (5 ml) se añadió clorhidrato de EDAC (68 mg, 0,36 mmol, 1,5 eq.), HOBt (55 mg, 0,36 mmol, 1,5 eq.) y 4-metilmorfolina (0,13 ml, 1,2 mmol, 5 eq.). La solución resultante se agitó durante 30 min, a continuación se añadió clorhidrato de 2-((2S, 5R)-2,5-dimetil-piperazin-1-ilmetil)-5-trifluorometil-benzotiazol (87 mg, 0,24 mmol, 1 eq.). La solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con agua (25 ml), una solución acuosa saturada de cloruro de litio (25 ml) y solución saturada de cloruro sódico (25 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró bajo vacío para dar un residuo, que se aplicó en una columna de gel de sílice con heptanos - EtOAc para dar 1-[(2R, 5S)-2,5-dimetil-4-(5-trifluorometil-benzotiazol-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi] etanona como un sólido amarillo (86,1 mg, 53,7%). (Cl,  $m/z$ ):

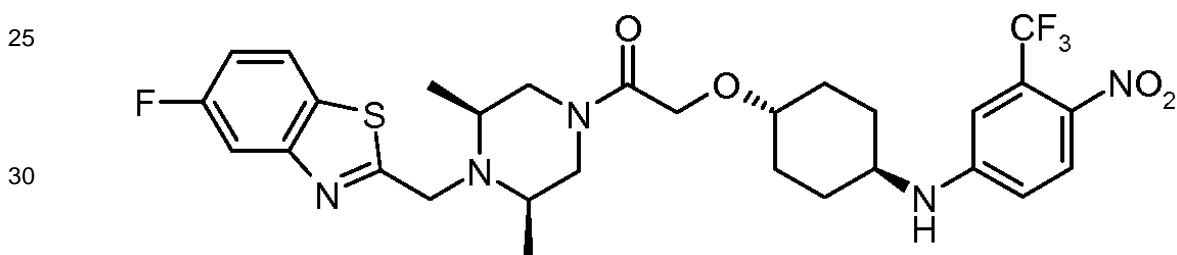
[M + H]<sup>+</sup> 674; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,02-1,53 (m, 10 H), 2,18 (s ancho, 4H), 2,47 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,23 (s ancho, 1H), 3,31 - 3,53 (m, 2H), 3,85 - 4,13 (m, 4H), 4,20 (s ancho, 3H), 4,46 (d, J = 7,6

Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H).



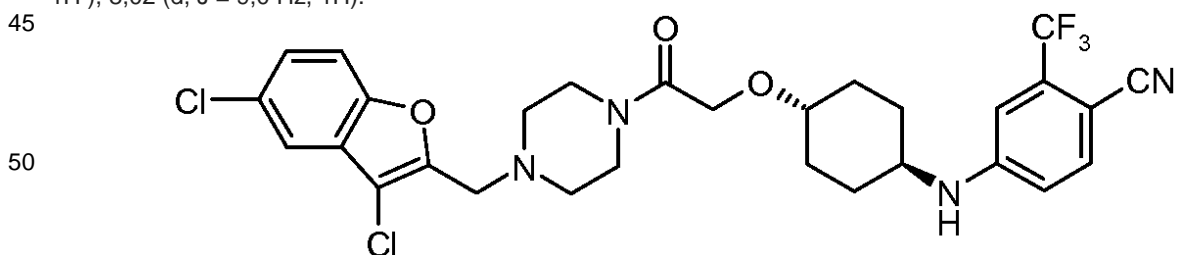
15 **Compuesto 370:** 1-[(2R, 5S)-4-(5-fluoro-benzotiazol-2-ilmetil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]-etanona.

(Cl,  $m/z$ ): [M + H]<sup>+</sup> 624; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,94-1,83 (m, 10 H), 2,16 (d, J = 10,0 Hz, 4H), 2,53 (s ancho, 1H), 2,99 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,13 - 3,51 (m, 4H), 3,54 - 4,39 (m, 6H), 4,51 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,17 (td, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,7, 5,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H).



35 **Compuesto 371:** 1-[(3S, 5R)-4-(5-fluoro-benzotiazol-2-ilmetil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]-etanona.

40 (Cl,  $m/z$ ): [M + H]<sup>+</sup> 624; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,19 (d, J = 4,6 Hz, 6H), 1,25 - 1,36 (m, 2H), 1,37 - 1,53 (m, 2H), 2,5 - 2,24 (m, 4H), 2,45-2,63 (m, 1H), 2,77 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 2,87 - 3,07 (m, 1H), 3,23 - 3,52 (m, 2H), 3,83 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,13 - 4,29 (m, 4H), 4,41 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,13 (td, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 9,5, 2,4 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,8, 5,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H).



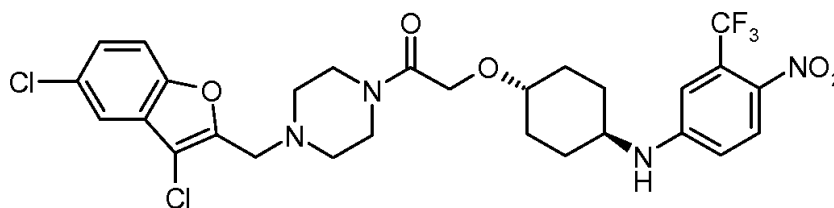
55 **Compuesto 315:** 4-(4-{2-[4-(3,5-dicloro-benzofuran-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}ciclohexilamino)-2-trifluorometil-benzonitrilo.

(ES,  $m/z$ ): [M + H]<sup>+</sup> 609; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,16 - 1,27 (m, 2H), 1,36 - 1,52 (m, 2H), 2,10 (d, J = 9,0 Hz, 4H), 2,59 (s ancho, 4H), 3,19 - 3,46 (m, 2H), 3,51 - 3,70 (m, 4H), 3,81 (s, 2H), 4,14 - 4,21 (m, 2H), 4,28 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,36 - 7,44 (m, 1H), 7,47 - 7,60 (m, 2 H).

65

5

10



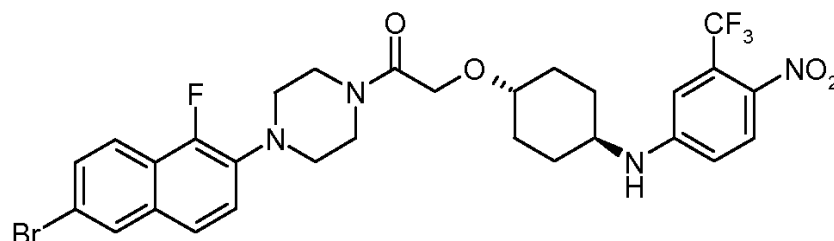
**Compuesto 316:** 1-[4-(3,5-dicloro-benzofuran-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino) ciclohexiloxi]-etanona.

15

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  629;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,17 - 1,28 (m, 2H), 1,37 - 1,51 (m, 2H), 2,12 (d,  $J = 11,0$  Hz, 4H), 2,59 (s ancho, 4H), 3,29 - 3,45 (m, 2H), 3,52 - 3,71 (m, 4H), 3,81 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,41 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,63 (dd,  $J = 9,1, 2,5$  Hz, 1H), 6,85 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,31 (dd,  $J = 8,8, 2,1$  Hz, 1H), 7,37 - 7,46 (m, 1H), 7,54 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 8,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H).

20

25



30

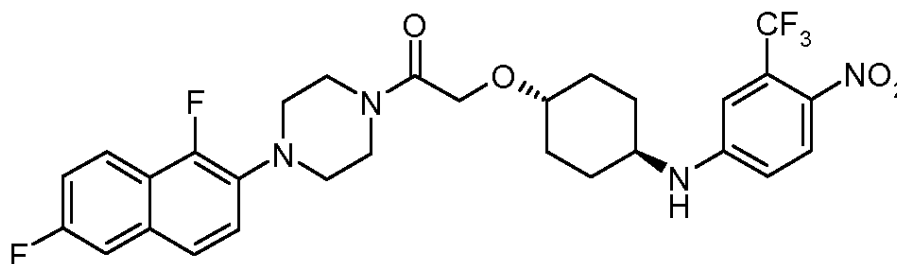
**Compuesto 267:** 1-[4-(6-bromo-1-fluoro-naftalen-2-il)-piperazin-1-il]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino) ciclohexiloxi]-etanona.

35

(CI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  653,1;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,01 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,89 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,56 (dd,  $J = 8,9, 1,9$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,23 (dd,  $J = 8,8, 8,4$  Hz, 1H), 6,84 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 6,63 (dd,  $J = 8,9, 2,6$  Hz, 1H), 4,43 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,70 - 3,90 (m, 4H), 3,31-3,54 (m, 2H), 3,24 (m, 4H), 2,21 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,28 (m, 2H).

40

45



50

**Compuesto 289:** 1-[4-(1,6-difluoro-naftalen-2-il)-piperazin-1-il]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino) ciclohexiloxi]-etanona.

55

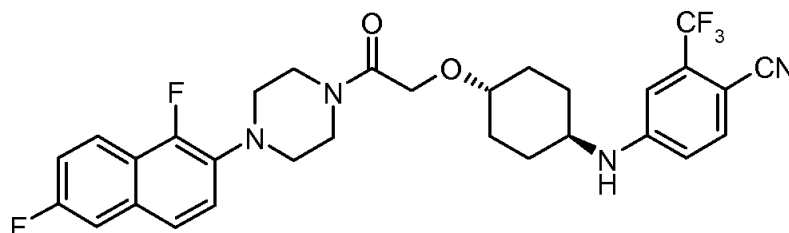
(CI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  593;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,26-1,39 (m, 2H), 1,41 - 1,55 (m, 2H), 2,17 (d,  $J = 10,4$  Hz, 4H), 3,22 (s ancho, 4H), 3,31-3,58 (m, 2H), 3,67 - 3,95 (m, 4H), 4,27 (s, 2H), 4,47 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 6,64 (dd,  $J = 9,0, 2,5$  Hz, 1H), 6,86 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,29 - 7,33 (m, 2H), 7,41 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,88 - 8,10 (m, 2H).

60

65

5

10



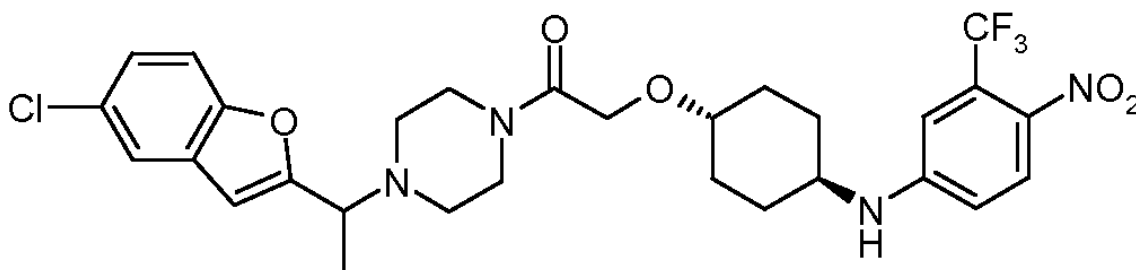
**Compuesto 290:** 4-(4-(2-[4-(1,6-difluoro-naftalen-2-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi)-ciclohexilamino)-2-trifluorometil-benzonitrilo.

15

(CI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  573;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,28-1,37 (m, 2H), 1,48 (s ancho, 2H), 2,8 – 2,28 (m, 4H), 3,22 (s ancho, 4H), 3,29 - 3,55 (m, 2H), 3,64 - 3,96 (m, 4H), 4,27 (s, 3H), 6,53 - 6,70 (m, 1H), 6,82 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,36 - 7,45 (m, 1H), 7,54 (t,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,95 - 8,10 (m, 1H).

20

25



30

**Compuesto 300:** 1-[4-(5-cloro-benzofuran-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino) ciclohexiloxi]-etanona.

35

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  609;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,11 – 1,25 (m, 2H), 1,33 - 1,45 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 2,08 (m, 4H), 2,40 - 2,71 (m, 4H), 3,24 - 3,43 (m, 2H), 3,46 - 3,74 (m, 4H), 3,90 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 4,14 (s ancho, 2H), 4,48 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,61 (dd,  $J = 9,1, 2,5$  Hz, 1H), 6,84 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,20 (dd,  $J = 8,7, 2,10$  Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,02 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H).

**Ejemplo 26: Preparación del Compuesto 327:**

40

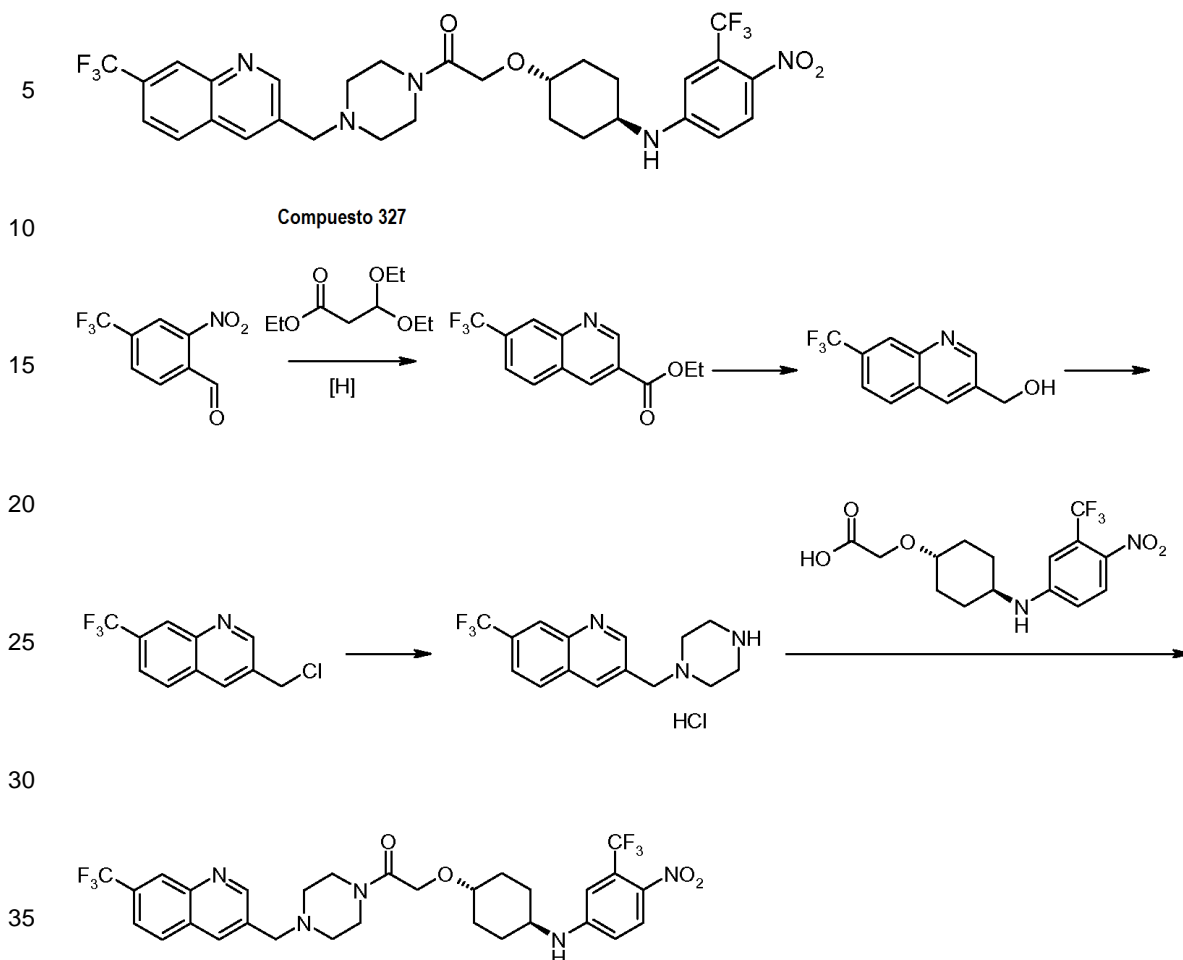
45

50

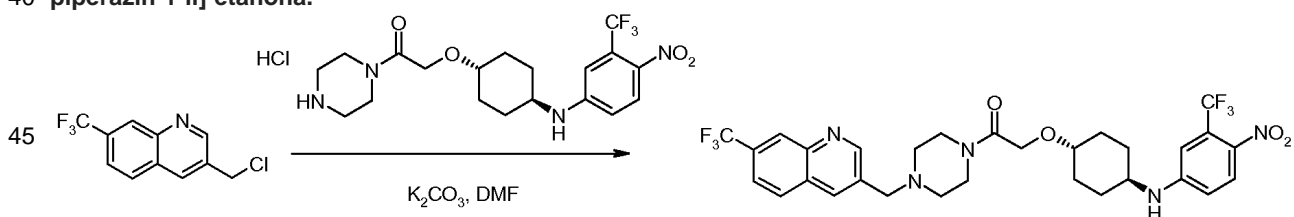
55

60

65

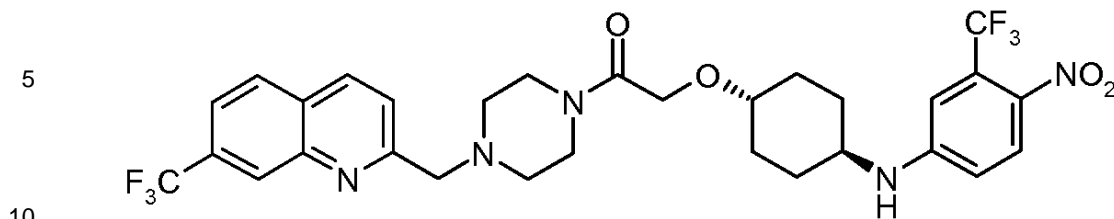


40 **Formación de 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]-1-[4-(7-trifluorometil-quinolin-3-ilmetil)-piperazin-1-il]-etanona.**



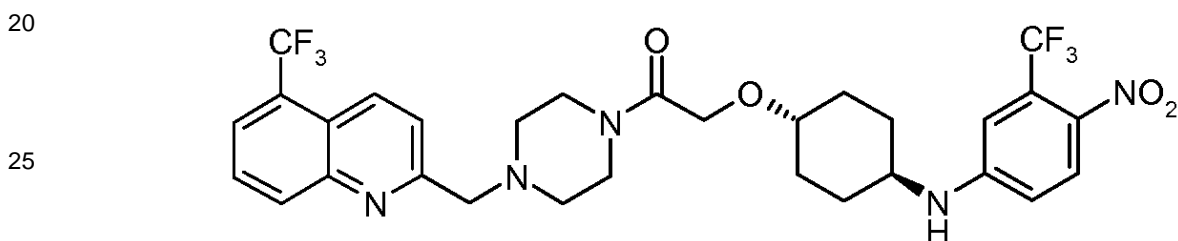
A una solución de 3-clorometil-7-trifluorometil-quinolina (140 mg, 0,57 mmol, 1,1 eq.) en DMF (10 ml) se añadió carbonato de potasio (345 mg, 2,5 mmol, 5 eq.) y después se añadió clorhidrato de 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]-1-piperazin-1-il]-etanona (233 mg, 0,5 mmol, 1 eq.). La solución se agitó durante la noche a 70°C y se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó con agua (25 ml), una solución acuosa saturada de cloruro de litio (25 ml) y solución saturada de cloruro sódico (25 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró bajo vacío para dar un residuo, que se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con metanol en diclorometano. El material semipurificado se purificó adicionalmente mediante HPLC para proporcionar 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino) ciclohexiloxi]-1-[4-(7-trifluorometil-quinolin-3-ilmetil)piperazin-1-il]-etanona como un sólido amarillo (111,2 mg, 30%). (Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  640;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,20 - 1,36 (m, 2H), 1,40 - 1,54 (m, 2H), 2,08 - 2,21 (m, 4H), 2,46 - 2,61 (m, 4H), 3,32 - 3,49 (m, 2H), 3,53 - 3,62 (m, 2H), 3,63 - 3,71 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,46 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,63 (dd,  $J = 9,1, 2,6$  Hz, 1H), 6,85 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 7,75 (dd,  $J = 8,5, 1,6$  Hz, 1H) 7,94 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,13 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,03 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H).

65



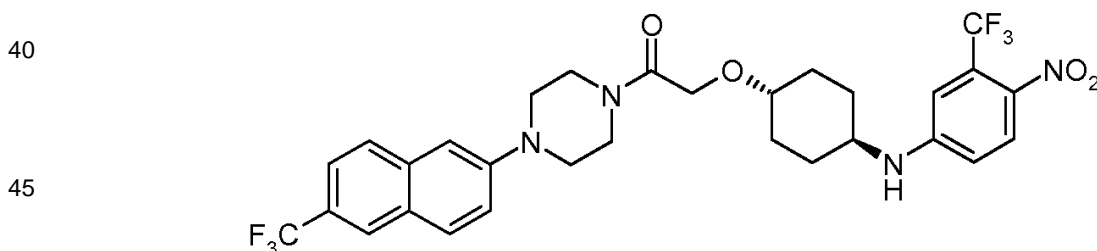
**Compuesto 328:** 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]-1-[4-(7-trifluorometil-quinolin-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-etanona.

15 (Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  640;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,28-1,35 (m, 2H), 1,39 - 1,54 (m, 2H), 2,14 (d,  $J = 9,3$  Hz, 4H), 2,59 (t,  $J = 5,0$  Hz, 4H), 3,31 - 3,50 (m, 2H), 3,53 - 3,74 (m, 4H), 3,90 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,46 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,64 (dd,  $J = 9,1, 2,5$  Hz, 1H), 6,85 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,65 - 7,80 (m, 2H), 7,95 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,22 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,41 (s, 1H).



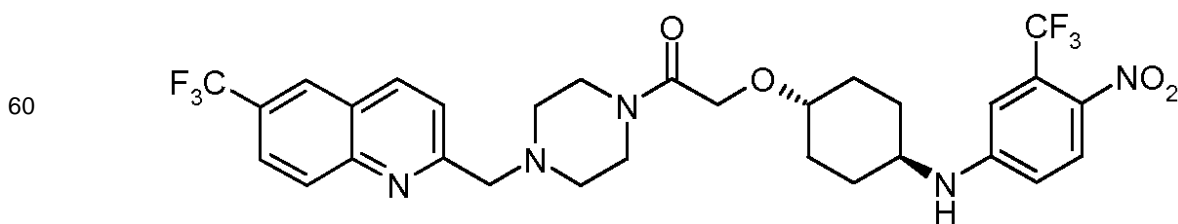
**Compuesto 329:** 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]-1-[4-(5-trifluorometil-quinolin-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-etanona.

30 (Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  640;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,28-1,36 (m, 2H), 1,39 - 1,54 (m, 2H), 2,14 (d,  $J = 9,1$  Hz, 4H), 2,58 (t,  $J = 4,6$  Hz, 4H), 3,29 - 3,49 (m, 2H), 3,50 - 3,78 (m, 4H), 3,89 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,47 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,64 (dd,  $J = 9,1, 2,5$  Hz, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,66 - 7,82 (m, 2H), 7,92 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 8,02 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 8,27 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,50 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H).



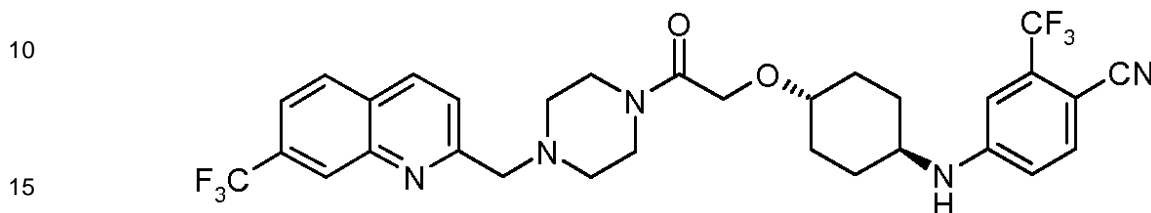
**Compuesto 232:** 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]-1-[4-(6-trifluorometil-naftalen-2-il)-piperazin-1-il]-etanona.

50 (Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  640;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm 1,30 (d,  $J = 12,6$  Hz, 2H), 1,50 (d,  $J = 12,6$  Hz, 2H), 2,17 (d,  $J = 10,4$  Hz, 4H), 3,19 - 3,59 (m, 6H), 3,68 - 3,95 (m, 4H), 4,28 (s, 2H), 4,44 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,64 (dd,  $J = 9,1, 2,5$  Hz, 1H), 6,85 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,15 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,35 (dd,  $J = 9,0, 2,3$  Hz, 1H), 7,59 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,69 - 7,88 (m, 2H), 7,94 - 8,09 (m, 2 H).



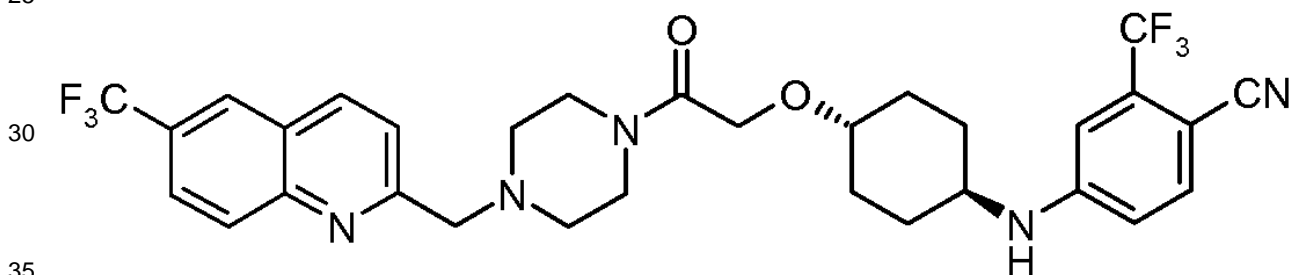
**Compuesto 332: 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]-1-[4-(6-trifluorometil-quinolin-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-etanaona.**

(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  640;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,29-1,36 (m, 2H), 1,39 - 1,52 (m, 2H), 2,14 (d,  $J = 9,5$  Hz, 4H), 2,58 (t,  $J = 5,0$  Hz, 4H), 3,27 - 3,48 (m, 2H), 3,54 - 3,75 (m, 4H), 3,90 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,45 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,64 (dd,  $J = 9,1, 2,5$  Hz, 1H), 6,85 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,90 (dd,  $J = 8,8, 1,8$  Hz, 1H), 8,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,10 - 8,21 (m, 2H), 8,25 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H).

**Compuesto 333: 4-(4-{2-oxo-2-[4-(7-trifluorometil-quinolin-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-etoxi}ciclohexilamino)-2-trifluorometil-benzonitrilo.**

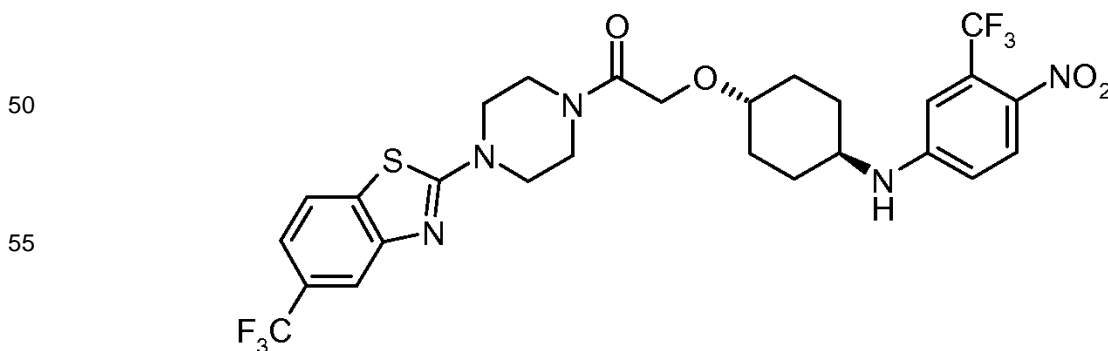
20

(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  620;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,28-1,35 (m, 2H), 1,37 - 1,51 (m, 2H), 2,13 (d,  $J = 9,8$  Hz, 4H), 2,58 (t,  $J = 5,0$  Hz, 4H), 3,24 - 3,48 (m, 2H), 3,50 - 3,77 (m, 4H), 3,90 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,29 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,66 (dd,  $J = 8,6, 2,2$  Hz, 1H), 6,81 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,65 - 7,80 (m, 2H), 7,95 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,22 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,41 (s, 1H).

**Compuesto 334: 4-(4-{2-oxo-2-[4-(6-trifluorometil-quinolin-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-etoxi}-ciclohexilamino)-2-trifluorometil-benzonitrilo.**

40

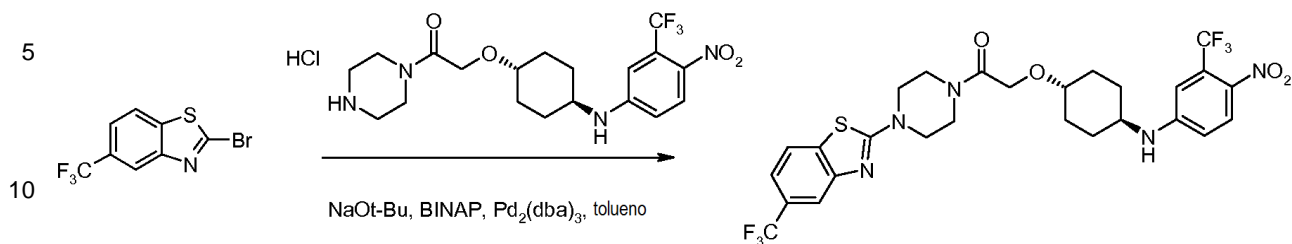
(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  620;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,28-1,36 (m, 2H), 1,38 - 1,52 (m, 2H), 2,13 (d,  $J = 9,7$  Hz, 4H), 2,58 (t,  $J = 4,9$  Hz, 4H), 3,25 - 3,48 (m, 2H), 3,52 - 3,74 (m, 4H), 3,90 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,29 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,66 (dd,  $J = 8,6, 2,12$  Hz, 1H), 6,81 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,90 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 8,8 - 8,21 (m, 2H), 8,25 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H).

**45 Ejemplo 27: Preparación del Compuesto 342:****Compuesto 342**

65 **Etapas 1-4.** La formación de 2-bromo-5-trifluorometil-benzotiazol se realizó de una manera análoga a la descrita para el compuesto 237.



**Etapa 5. Formación de 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]-1-[4-(5-trifluorometil-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-etanona (# 342).**



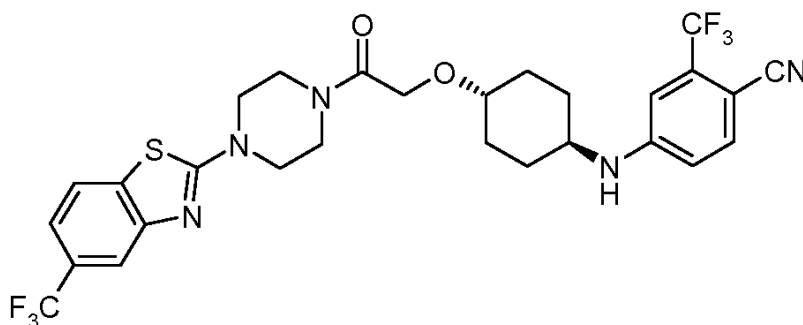
15 A una solución de 2-bromo-5-trifluorometil-benzotiazol (430 mg, 1,4 mmol, 1 eq.) en tolueno (15 ml) se añadió terc-butóxido sódico (546 mg, 5,7 mmol, 4 eq.), BINAP (10 mg, 0,015 mmol, 0,01 eq.) y clorhidrato de 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino) ciclohexiloxi]-1-piperazin-1-il-etanona (1,33 g, 2,84 mmol, 2 eq.). La solución se lavó abundantemente con nitrógeno y se evacuó tres veces antes de añadir Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>-CHCl<sub>3</sub> (31 mg, 0,03 mmol, 0,02 eq.) y lavar/evacuar un periodo de tiempo final. La suspensión se calentó durante 18 horas a 70°C antes de concentrar al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con heptanos/EtOAc para

20 proporcionar 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]-1-[4-(5-trifluorometil-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-etanona como un sólido amarillo (662 mg, 73,8%). (Cl, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 632; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,29-1,38 (m, 2H), 1,41 - 1,56 (m, 2H), 2,16 (d, J = 8,9 Hz, 4H), 3,26 - 3,53 (m, 2H), 3,55 - 3,90 (m, 8 H), 4,26 (s, 2H), 4,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,3 6 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H).

25

30

35



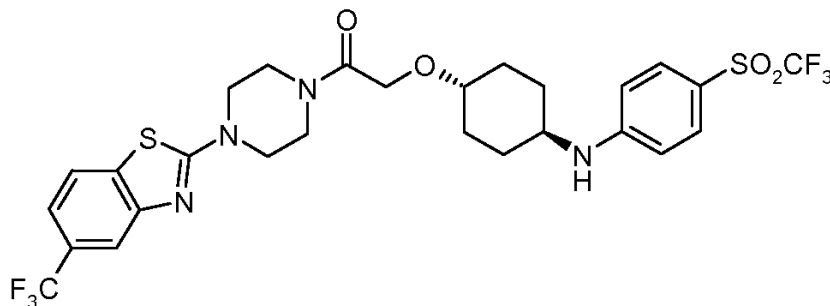
**4-(4-{2-oxo-2-[4-(5-trifluorometil-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-etoxi}ciclohexilamino)-2-trifluorometil-benzonitrilo (# 358).**

40 (Cl, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 612; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,18-1,35 (m, 2H), 1,36 - 1,53 (m, 2H), 2,15 (d, J = 10,5 Hz, 4H), 3,24 - 3,52 (m, 2H), 3,54 - 3,87 (m, 8 H), 4,30 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 6,66 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H).

45

50

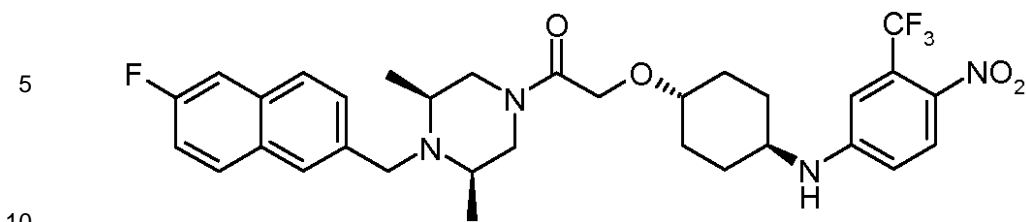
55



**Compuesto 364: 2-[4-(4-trifluorometanosulfonil-fenilamino)ciclohexiloxi]-1-[4-(5-trifluorometil-benzotiazol-2-il)-piperazin-1-il]-etanona.**

60 (Cl, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 651; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,28-1,39 (m, 2H), 1,41 - 1,56 (m, 2H), 2,16 (d, J = 10,7 Hz, 4H), 3,30 - 3,54 (m, 2H), 3,61 - 3,90 (m, 8 H), 4,26 (s, 2H), 4,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,65 - 7,78 (m, 3H), 7,81 (s, 1H).

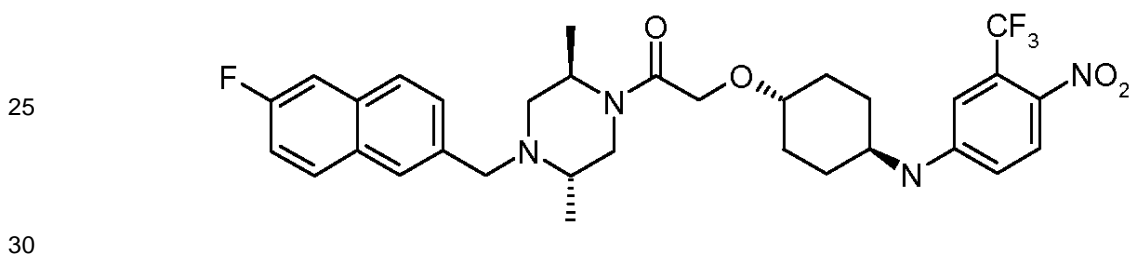
65



15 **1-[(3S,5R)-4-(6-fluoro-naftalen-2-ilmetil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]-etanona (# 372).**

15 (Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  617;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,12 (dd,  $J = 8,8, 5,8$  Hz, 6H), 1,28 - 1,35 (m, 2H), 1,38 - 1,51 (m, 2H), 2,5 - 2,21 (m, 4H), 2,65 (d,  $J = 9,7$  Hz, 3H), 2,84 - 3,12 (m, 1H), 3,20 - 3,50 (m, 2H), 3,77 (d,  $J = 13,0$  Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 4,15 - 4,25 (m, 2H), 4,3 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 4,43 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,63 (dd,  $J = 9,0, 2,5$  Hz, 1H), 6,85 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,17 - 7,27 (m, 1H), 7,43 (dd,  $J = 9,8, 2,2$  Hz, 1H), 7,50 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,73 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,76 - 7,88 (m, 2H), 8,03 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H).

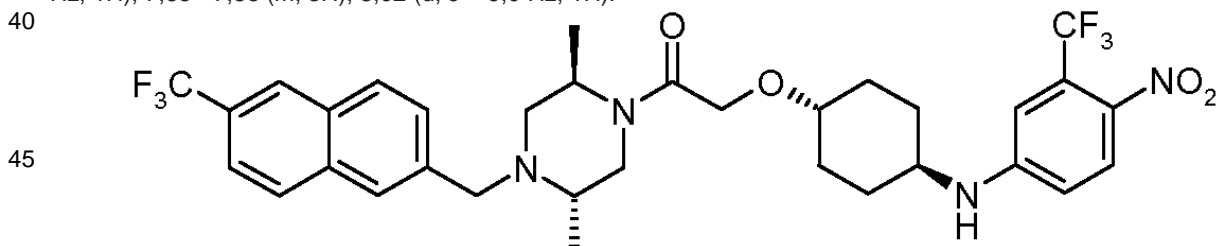
20



35 **Compuesto 357: 1-[(2R, 5S)-4-(6-fluoro-naftalen-2-ilmetil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]-etanona.**

35 (Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  617;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  0,79-0,92 (m, 2H), 1,04 (s ancho, 2H), 1,13 - 1,38 (m, 6H), 1,38 - 1,52 (m, 3H), 2,15 (d,  $J = 8,7$  Hz, 4H), 2,31 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1H), 2,78 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 3,08 (s ancho, 1H), 3,30 - 3,52 (m, 2H), 3,62 (d,  $J = 13,4$  Hz, 1H), 3,79 (d,  $J = 13,5$  Hz, 1H), 3,97 - 4,32 (m, 2H), 4,46 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,64 (dd,  $J = 9,0, 2,51$  Hz, 1H), 6,85 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,21 - 7,27 (m, 1H), 7,45 (dd,  $J = 9,8, 2,3$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,65 - 7,86 (m, 3H), 8,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H).

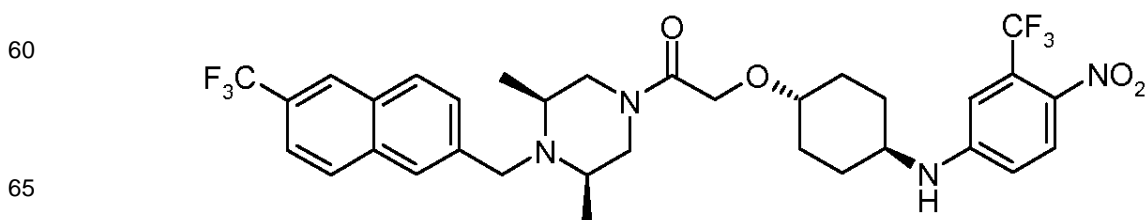
40



50 **1-[(2R, 5S)-2,5-dimetil-4-(6-trifluorometil-naftalen-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]-etanona (# 373).**

55 (ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  667;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,05 (s ancho, 3H), 1,32 (m, 5H), 1,42 - 1,52 (m, 2H), 2,15 (d,  $J = 7,0$  Hz, 4H), 2,30 (d,  $J = 11,7$  Hz, 1H), 2,80 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 3,09 (s ancho, 1H), 3,33 - 3,53 (m, 3H), 3,67 (d,  $J = 13,7$  Hz, 2H), 3,84 (d,  $J = 13,7$  Hz, 1H), 4,08 - 4,34 (m, 3H), 4,47 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,64 (dd,  $J = 9,0, 2,5$  Hz, 1H), 6,85 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,66 (t,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 8,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,14 (s, 1H).

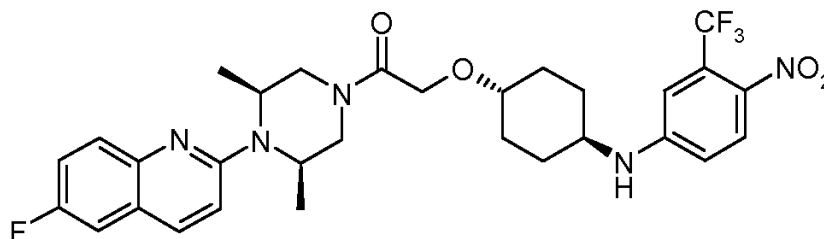
60



**Compuesto 374: 1-[(3S, 5R)-3,5-dimetil-4-(6-trifluorometil-naftalen-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]-etanona.**

5 (ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  667;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,09 (t,  $J = 6,7$  Hz, 6H), 1,31 (s ancho, 2H), 1,39 - 1,52 (m, 2H), 2,13 (t,  $J = 10,6$  Hz, 4H), 2,53 - 2,75 (m, 3H), 2,95 - 3,09 (m, 1H), 3,25 - 3,54 (m, 2H), 3,79 (d,  $J = 12,6$  Hz, 1H), 3,98 (d,  $J = 2,9$  Hz, 2H), 4,15 - 4,26 (m, 2H), 4,35 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 4,45 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 6,63 (dd,  $J = 9,1, 2,4$  Hz, 1H), 6,85 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,62 (dd,  $J = 16,7, 8,2$  Hz, 2H), 7,79 - 7,97 (m, 3H), 8,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,13 (s, 1H).

10



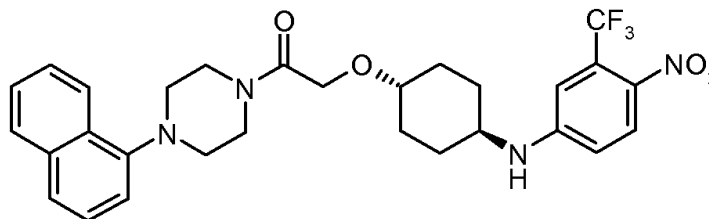
15

20

**Compuesto 381: 1-[(3S, 5R)-4-(6-fluoro-quinolin-2-il)-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino) ciclohexiloxi]-etanona.**

25 (CI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  604;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  1,32 (dd,  $J = 15,7, 6,7$  Hz, 8H), 1,43 - 1,53 (m, 2H), 2,01 - 2,33 (m, 4H), 3,06 (dd,  $J = 13,0, 4,2$  Hz, 1H), 3,27 - 3,58 (m, 3H), 3,93 (d,  $J = 13,3$  Hz, 1H), 4,21 - 4,40 (m, 2H), 4,41 - 4,56 (m, 2H), 4,63 (s ancho, 1H), 4,86 (s ancho, 1H), 6,64 (dd,  $J = 9,1, 2,5$  Hz, 1H), 6,86 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 6,95 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,32 (td,  $J = 8,8, 2,9$  Hz, 1H), 7,68 (dd,  $J = 9,1, 5,2$  Hz, 1H), 7,89 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 8,02 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H).

30



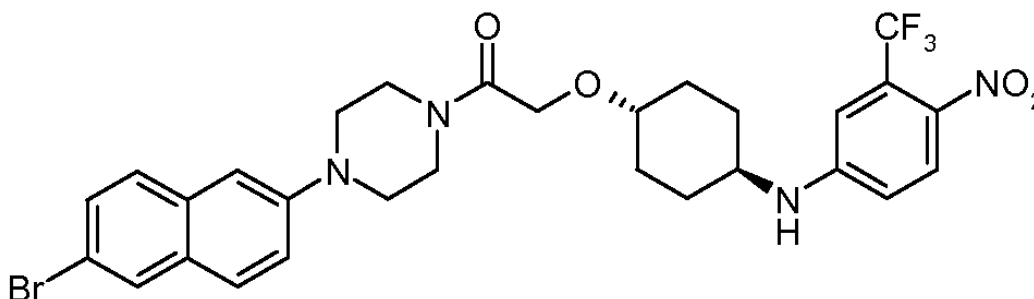
35

**Compuesto 20: 1-[4-(naftalen-1-il)piperazin-1-il]-2-[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino] ciclohexil]oxi]etan-1-ona.**

40

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  557;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,20 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H); 8,01 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,85 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,61 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,41 (dd,  $J = 7,2, 8,4$  Hz, 1H), 7,07 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,6 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,50 (s ancho, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,82 (br m, 2H), 3,45 (br m, 3H), 3,13 (m, 4H), 2,17 (d,  $J = 6,6$  Hz, 4H), 1,51 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

45



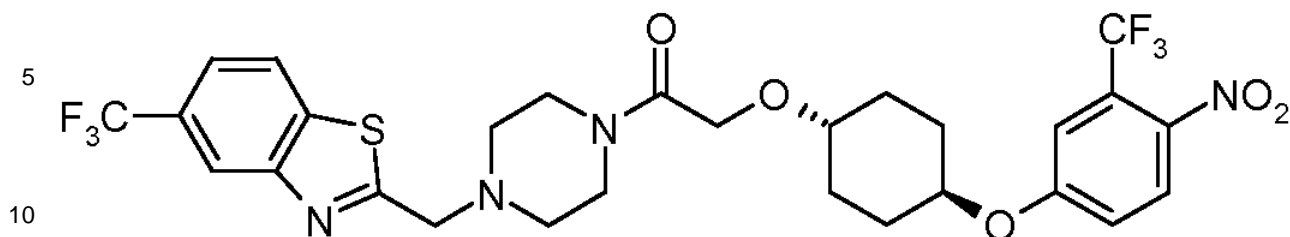
55

60

**Compuesto 268: 1-[4-(6-bromo-naftalen-2-il)-piperazin-1-il]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino) ciclohexiloxi]-etanona.**

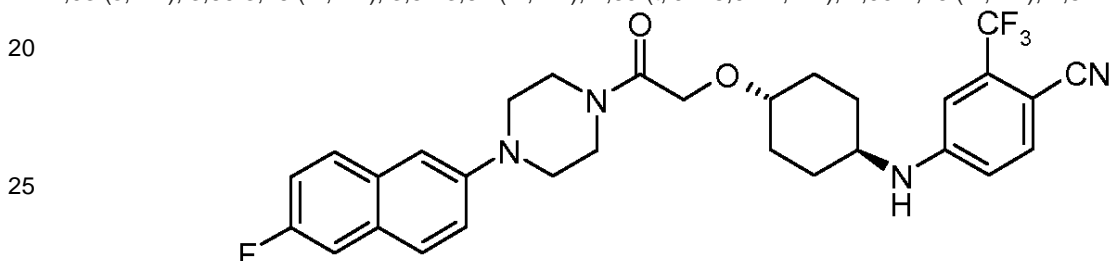
65 (CI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  635,1;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,01 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,88 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,57 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,48 (dd,  $J = 9,2, 2,0$  Hz, 1H), 7,08 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 6,84 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,63 (dd,  $J = 9,1, 2,6$  Hz, 1H), 4,44 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,68-3,88 (m, 4H), 3,34-3,52 (m, 2H), 3,23 - 3,33 (m, 4H), 2,16 (d,  $J = 10,0$  Hz, 4H), 1,47 (s, 2H), 1,20-1,37 (m, 2H).

65



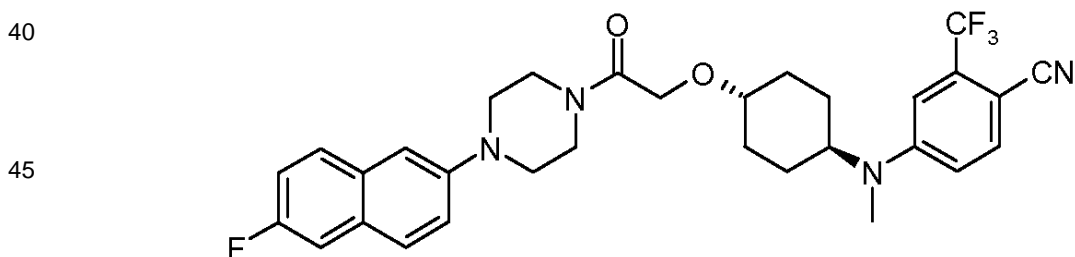
15 **Compuesto 311:** 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenoxi)ciclohexiloxi]-1-[4-(5-trifluorometil-benzotiazol-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-etanona.

15 (Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  647,2;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,23 (s, 1H), 8,01 (d,  $J = 9,2$  Hz, 2H), 7,62 (dd,  $J = 8,4, 1,2$  Hz, 1H), 7,22 - 7,31 (m, 1H, se superpone  $CHCl_3$ ), 7,07 (dd,  $J = 9,0, 2,7$  Hz, 1H), 4,42-4,53 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,60-3,76 (m, 4H), 3,51-3,61 (m, 1H), 2,69 (t,  $J = 5,0$  Hz, 4H), 1,99-2,16 (m, 4H), 1,52-1,71 (m, 4H).



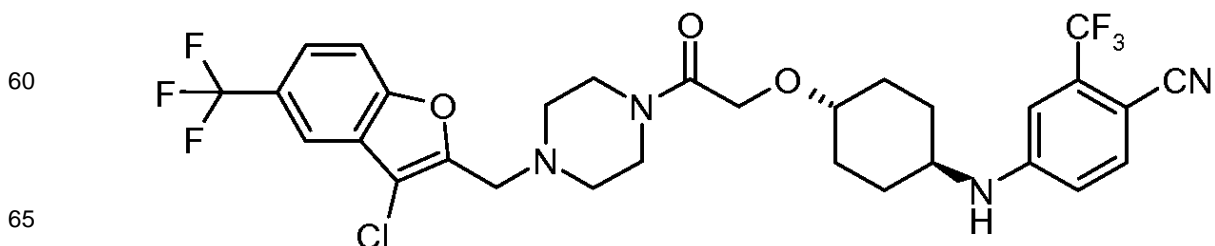
30 **Compuesto 279:** 4-(4-{2-[4-(6-fluoro-naftalen-2-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}ciclohexilamino)-2-trifluorometil-benzonitrilo.

35 (Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  555,0;  $^1H$  RMN ( $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  7,75-7,83 (m, 2H), 7,69 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,55 (dd,  $J = 10,2, 2,4$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,31 (td,  $J = 8,9, 2,6$  Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,10 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,85 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,58-3,66 (m, 4H), 3,34-3,46 (m, 2H), 3,24 (d,  $J = 17,6$  Hz, 4H), 1,99-2,07 (m, 2H), 1,89-1,98 (m, 2H), 1,28-1,43 (m, 2H), 1,15-1,28 (m, 2H).



50 **Compuesto 293:** 4-[(4-{2-[4-(6-fluoro-naftalen-2-il)-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-ciclohexil)-metil-amino]-2-trifluorometil-benzonitrilo.

55 (Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  569,0;  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,65-7,72 (m, 2H), 7,58 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,36 (dd,  $J = 9,8, 2,5$  Hz, 1H), 7,29 (dd,  $J = 9,1, 2,2$  Hz, 1H), 7,21 (td,  $J = 8,8, 2,6$  Hz, 1H), 7,13 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 6,94 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 6,80 (dd,  $J = 9,0, 2,7$  Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,75-3,85 (m, 4H), 3,66-3,71 (m, 1H), 3,38-3,45 (m, 1H), 3,23-3,30 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,19-2,29 (m, 2H), 1,75-1,88 (m, 2H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,39-1,52 (m, 2H).



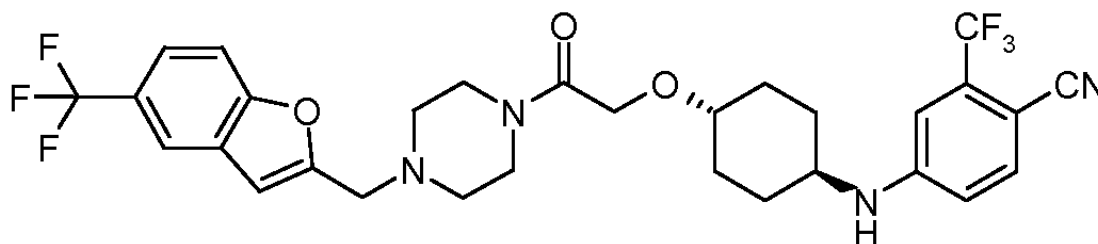
**Compuesto 305:** 4-(4-{2-[4-(3-cloro-5-trifluorometil-benzofuran-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi} ciclohexilamino)-2-trifluorometil-benzonitrilo.

5

(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  643,0;  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,76-7,90 (m, 1H), 7,47-7,65 (m, 3H), 6,78 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,62 (dd,  $J = 8,6, 2,1$  Hz, 1H), 4,27 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,61-3,70 (m, 2H), 3,53-3,60 (m, 2H), 3,23-3,44 (m, 2H), 2,58 (s ancho, 4H), 1,99-2,18 (m, 4H), 1,34-1,51 (m, 2H), 1,12-1,32 (m, 2H).

10

15



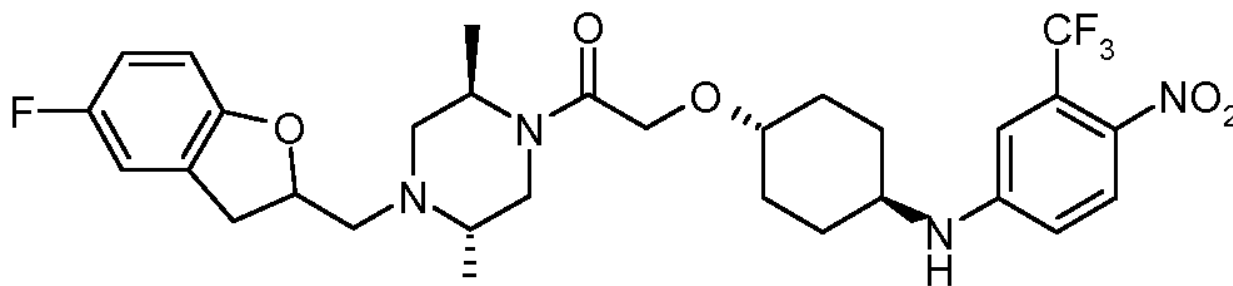
**Compuesto 306:** 4-(4-{2-oxo-2-[4-(5-trifluorometil-benzofuran-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-etoxi} ciclohexilamino)-2-trifluorometil-benzonitrilo.

(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  609,0;  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,84 (s, 1H), 7,49-7,62 (m, 3H), 6,81 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,65 (dd,  $J = 8,6, 2,2$  Hz, 1H), 4,27 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,65-3,72 (m, 2H), 3,57-3,63 (m, 2H), 3,28-3,46 (m, 2H), 2,57 (t,  $J = 4,9$  Hz, 4H), 2,5 - 2,22 (m, 4H), 1,36-1,51 (m, 2H), 1,15-1,32 (m, 2H).

25

30

35



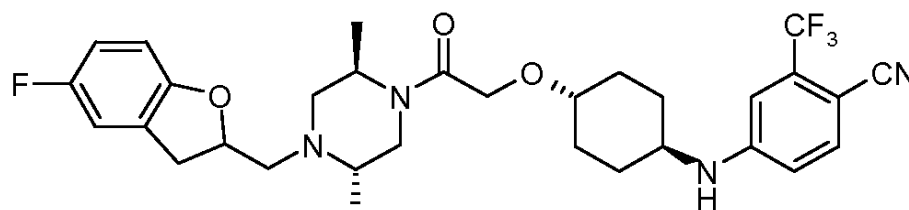
**Compuesto 307:** 1-[(2R, 5S)-4-(5-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]-etanona (mezcla de estereoisómeros).

(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  609,0;  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,82-6,93 (m, 2H), 6,74-6,82 (m, 1H), 6,59-6,68 (m, 2H), 4,80-4,99 (m, 1H), 4,53 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,6 - 4,31 (m, 3H), 3,85-4,04 (m, 1H), 3,33-3,53 (m, 3H), 3,18-3,32 (m, 2H), 2,99-3,13 (m, 2H), 2,83-2,94 (m, 1H), 2,58-2,80 (m, 2H), 2,38-2,56 (m, 1H), 2,15 (d,  $J = 9,7$  Hz, 4H), 1,41-1,55 (m, 2H), 1,21-1,39 (m, 4H), 1,14 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 0,88-1,05 (m, 3H).

45

50

55

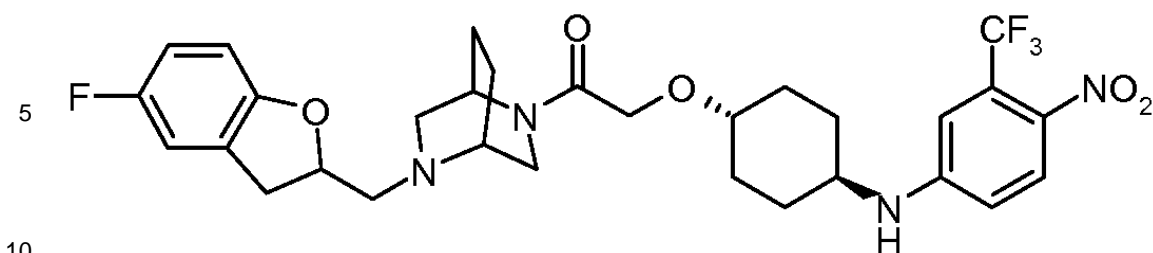


**Compuesto 308:** 4-(4-{2-[(2R, 5S)-4-(5-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetil)-2,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi} ciclohexilamino)-2-trifluorometil-benzonitrilo (mezcla de estereoisómeros).

(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  589,0;  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,54 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 6,87 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,80-6,84 (m, 1H), 6,77 (dd,  $J = 8,3, 3,7$  Hz, 1H), 6,60-6,70 (m, 2H), 4,78-4,99 (m, 1H), 4,40 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,7 - 4,28 (m, 2H), 3,31-3,54 (m, 3H), 3,18 - 3,31 (m, 1H), 3,07 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 2,88 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 2,57-2,79 (m, 2H), 2,37-2,55 (m, 1H), 2,13 (m, 6H), 1,36-1,55 (m, 3H), 1,20-1,35 (m, 3H), 1,13 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 0,85-1,05 (m, 3H).

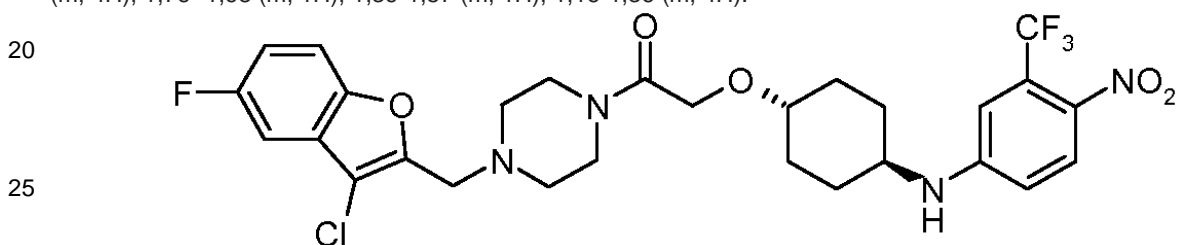
60

65



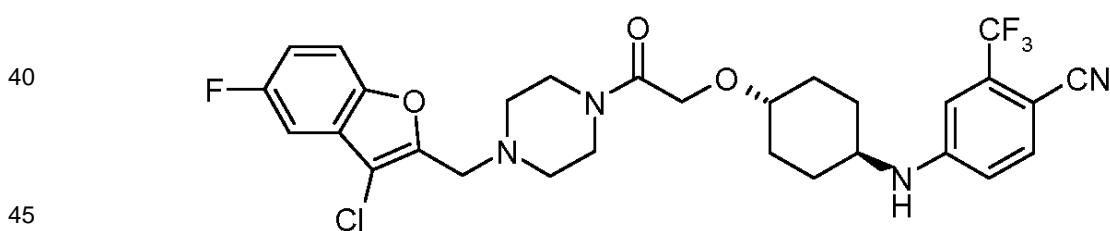
**Compuesto 309:** 1-[5-(5-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-2-ilmetil)-2,5-diaza-biciclo [2.2.2]oct-2-il]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]-etanona].

15 (Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  607,0;  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,83-6,91 (m, 2H), 6,73-6,82 (m, 1H), 6,60-6,69 (m, 2H), 4,81- 4,96 (m, 1H), 4,45-4,58 (m, 1H), 4,7 – 4,20 (m, 3H), 3,85 (solapamiento m, 2H), 3,50 (d,  $J = 5,2$  Hz, 2H), 3,34-3,46 (m, 3H), 3,16 – 3,31 (m, 1H), 3,2 – 3,13 (m, 2H), 2,92-3,01 (m, 2H), 2,77-2,90 (m, 1H), 2,8 – 2,25 (m, 4H), 1,76 -1,98 (m, 1H), 1,39-1,57 (m, 1H), 1,16-1,36 (m, 4H).



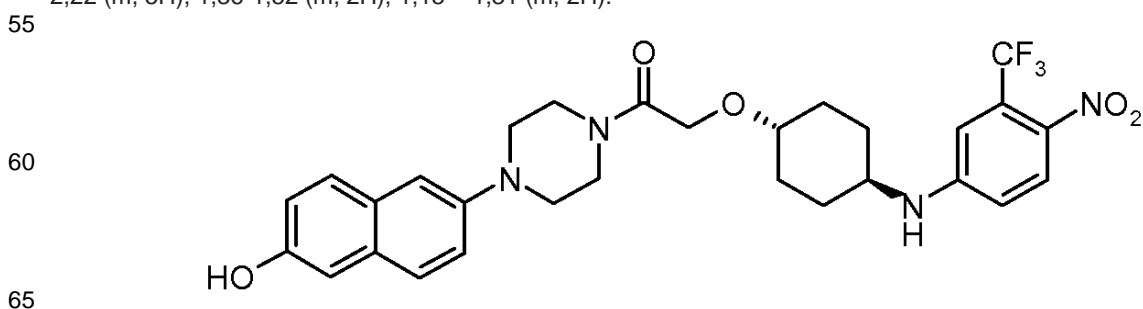
**Compuesto 312:** 1-[4-(3-cloro-5-fluoro-benzofuran-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino) ciclohexiloxi]-etanona.

35 (Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  613,0;  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,41 (dd,  $J = 9,0, 3,9$  Hz, 1H), 7,22 (dd,  $J = 7,9, 2,6$  Hz, 1H), 7,07 (td,  $J = 9,0, 2,6$  Hz, 1H), 6,85 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 6,63 (dd,  $J = 9,0, 2,5$  Hz, 1H), 4,49 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,63-3,73 (m, 2H), 3,53-3,62 (m, 2H), 3,30-3,48 (m, 2H), 2,59 (t,  $J = 4,7$  Hz, 4H), 2,2 – 2,22 (m, 4H), 1,36-1,54 (m, 2H), 1,16-1,34 (m, 2H)



**Compuesto 313:** 4-(4-{2-[4-(3-cloro-5-fluoro-benzofuran-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi} ciclohexilamino)-2-trifluorometil -benzonitrilo.

50 (Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  593,0;  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,55 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,42 (dd,  $J = 8,9, 3,9$  Hz, 1H), 7,22 (dd,  $J = 7,9, 2,5$  Hz, 1H), 7,07 (td,  $J = 9,0, 2,6$  Hz, 1H), 6,81 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 6,65 (dd,  $J = 8,6, 2,2$  Hz, 1H), 4,25-4,35 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,64-3,72 (m, 2H), 3,53-3,62 (m, 2H), 3,26-3,49 (m, 2H), 2,51-2,68 (m, 4H), 2,04-2,22 (m, 5H), 1,36-1,52 (m, 2H), 1,15 – 1,31 (m, 2H).



**Compuesto 314:** 1-[4-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-piperazin-1-il]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino) ciclohexiloxi]-etanova.

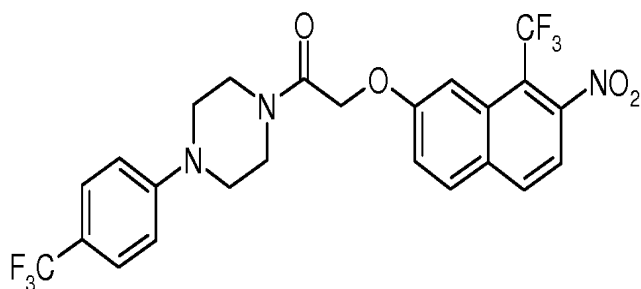
(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  573,0;  $^1H$  RMN (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,05 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,57 (dd,  $J = 5,6, 4,8$  Hz, 2H), 7,45, 7,27 (dd, (s ancho, 1H,  $J = 9,0, 1,6$  Hz, 1H), 7,08 (d,  $J = 14,1$  Hz, 2H), 6,94-7,02 (m, 2H), 6,85 (dd,  $J = 9,3, 2,3$  Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,62 (s ancho, 4H), 3,43-3,53 (m, 1H), 3,36-3,42 (m, 1H), 3,1 – 3,23 (m, 4H), 1,89-2,10 (m, 4H), 1,38 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

**Ejemplo 28: Preparación del Compuesto 111 (Referencia):**

10

15

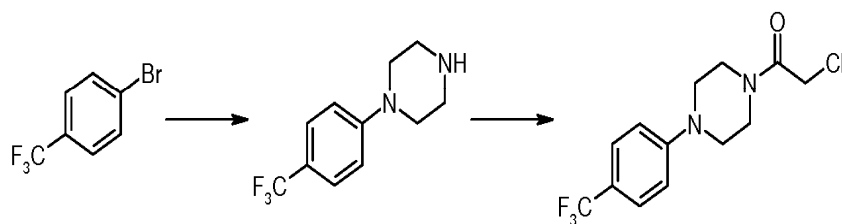
20



Compuesto 111

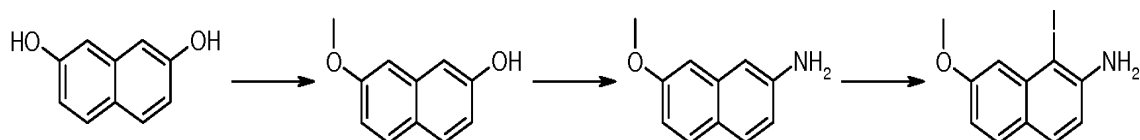
25

30



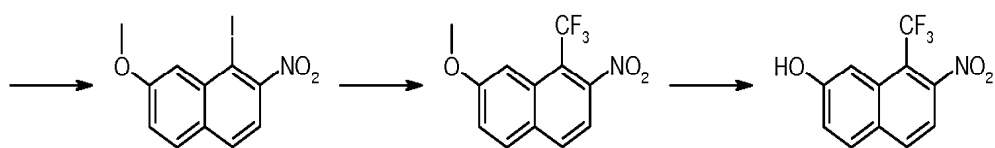
35

40



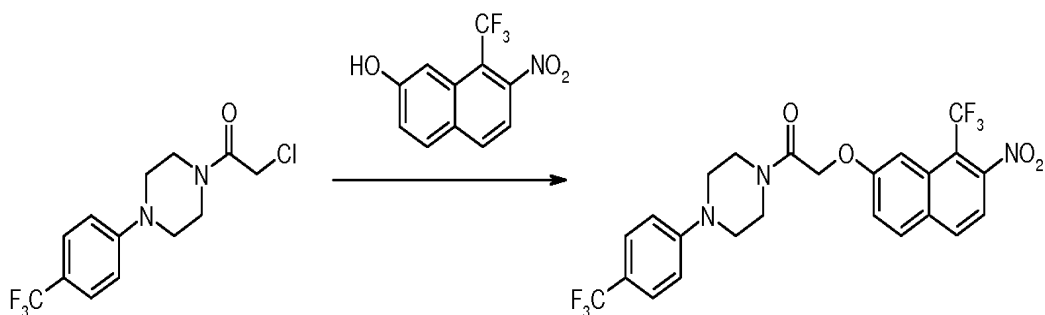
45

50



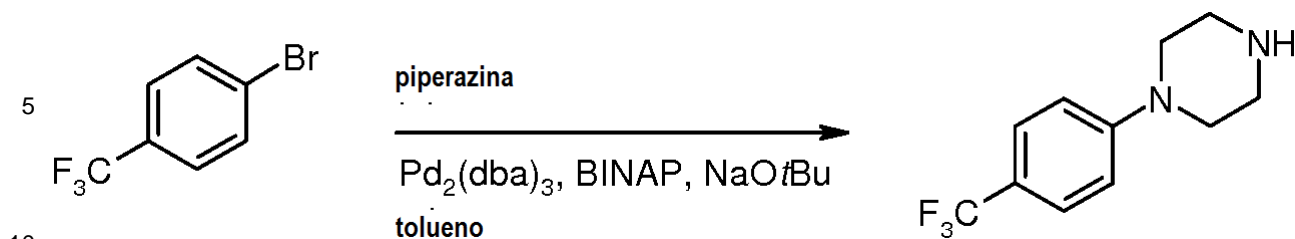
55

60



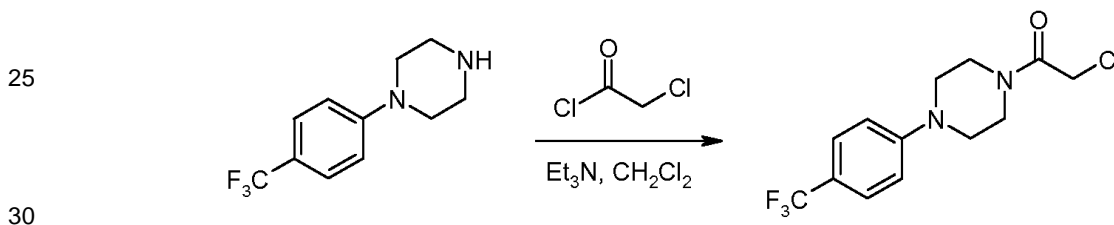
65

**Etapas 1. Formación de 1-[4-(trifluorometil)fenil]piperazina.**



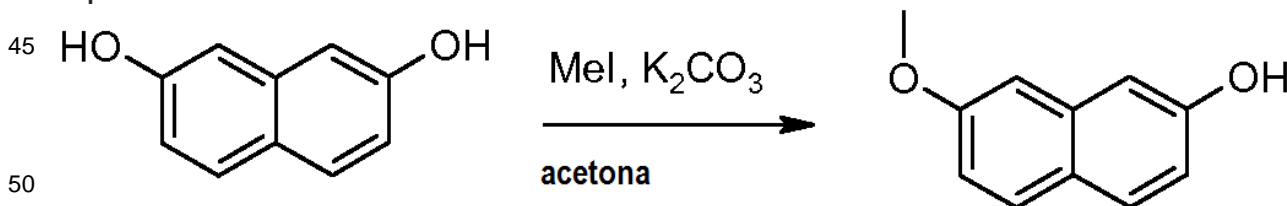
La mezcla de 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno (15 g, 67 mmol), piperazina (28,8 g, 334,4 mmol, 5 eq.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,4 g, 1,53 mmol, 2% en moles), BINAP (420 mg, 0,67 mmol, 1% en moles) y t-BuONa (12,9 g, 134,2 mmol, 2 eq.) en tolueno (200 ml) se agitó durante 2 horas a 70°C en atmósfera de nitrógeno. A continuación, los sólidos se separaron por filtración y la mezcla se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 1% ~ 5% de metanol en diclorometano, para dar 1-[4-(trifluorometil)fenil]piperazina como un sólido rojo oscuro (10,5 g, 68%). (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 231,1; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,32 - 3,20 (m, 4H), 3,4 - 3,1 (m, 4H).

20 **Etapla 2. Formación de 2-cloro-1-[4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]etan-1-ona.**



A una mezcla de 1-[4-(trifluorometil)fenil]piperazina (600 mg, 2,61 mmol) y trietilamina (660 mg, 6,52 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió cloruro de 2-cloroacetilo (380 mg, 3,36 mmol) gota a gota a 0°C. La solución resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con agua (80 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 1% - 10% acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 2-cloro-1-[4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]etan-1-ona como un sólido blanco (479 mg, 60%). (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 307,1; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,81 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,72 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,30 (t, J = 5,1 Hz, 2H).

35 **Etapla 3. Formación de 7-metoxinaftalen-2-ol.**

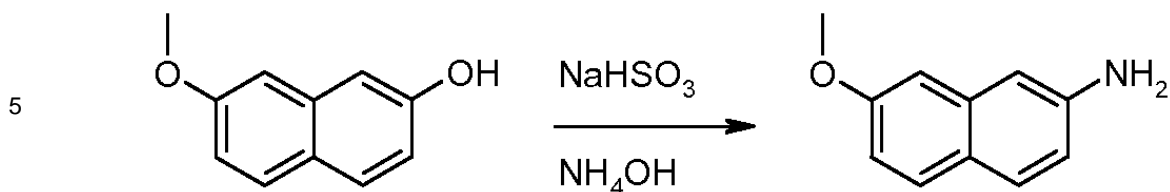


A una mezcla de naftaleno-2,7-diol (25 g, 156,08 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (32,3 g, 232,02 mmol) en acetona (300 ml) se añadió yodometano (22,2 g, 156,41 mmol) gota a gota con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 1% ~ 10% de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 7-metoxinaftalen-2-ol como un sólido de color amarillo claro (10 g, 37%). (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 175,1; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 9,65 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,79 (dd, J = 13,6, 1,6 Hz, 2H), 6,92 - 6,89 (m, 2H), 3,84 (s, 3H).

60 **Etapla 4. Formación de 7-metoxinaftalen-2-amina**

65

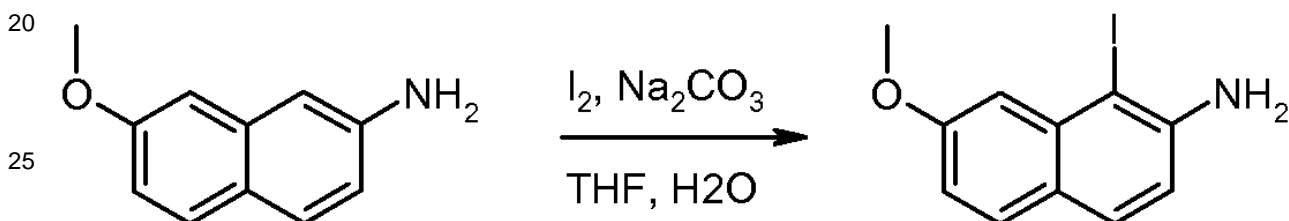




La solución de 7-metoxinaftalen-2-ol (6,5 g, 37,31 mmol) y NaHSO<sub>3</sub> (11,6 g, 111,54 mmol) en hidróxido de amonio (100 ml) se agitó durante 2 días a 140°C en un tubo sellado y después se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se recogieron por filtración para proporcionar 7-metoxinaftalen-2-amina como un sólido blanquecino (4,5 g, 70%). (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 174,1; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,97 - 6,87 (m, 3H), 6,79 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (s ancho, 2H).

15

#### Etapa 5. Formación de 1-yodo-7-metoxinaftalen-2-amina.



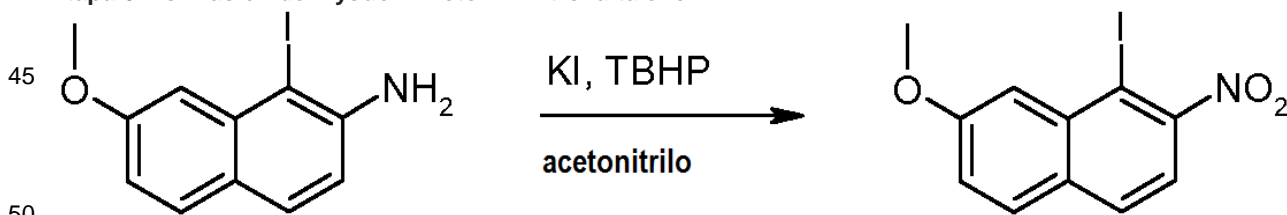
30

A una mezcla de 7-metoxinaftalen-2-amina (5 g, 29 mmol) y carbonato de sodio (6,1 g, 57,6 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) y agua (20 ml) se añadió yodo (7,0 g, 27,67 mmol) en porciones a 0°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se diluyó con agua (250 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 5% acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 1-yodo-7-metoxinaftalen-2-amina como un sólido amarillo (5,2 g, 60%). (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 300,1; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,54 (dd, J = 8,7, 5,4 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,04 (s ancho, 2H), 3,96 (s, 3H).

35

40

#### Etapa 6. Formación de 1-yodo-7-metoxi-2-nitronaftaleno.



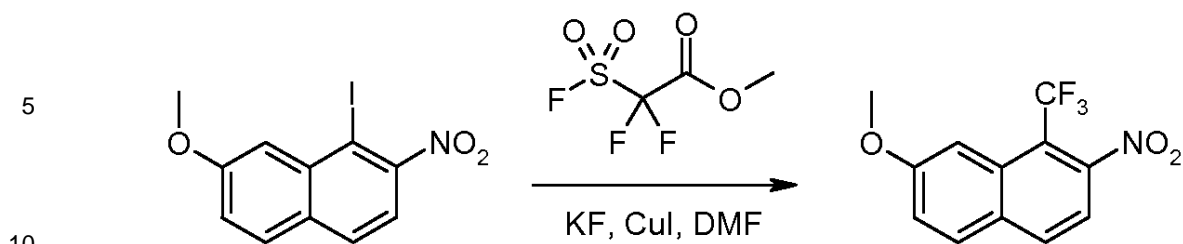
A una solución de 1-yodo-7-metoxinaftalen-2-amina (10 g, 33,43 mmol) y yoduro de potasio (300 mg, 1,81 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se añadió gota a gota TBHP (12 ml) con agitación. La solución resultante se calentó a reflujo durante 3 días, después se inactivó mediante solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 1% ~ 10% de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 1-yodo-7-metoxi-2-nitronaftaleno como un sólido amarillo (2,5 g, 23%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

55

60

#### Etapa 7. Formación de 7-metoxi-2-nitro-1-(trifluorometil)naftaleno.

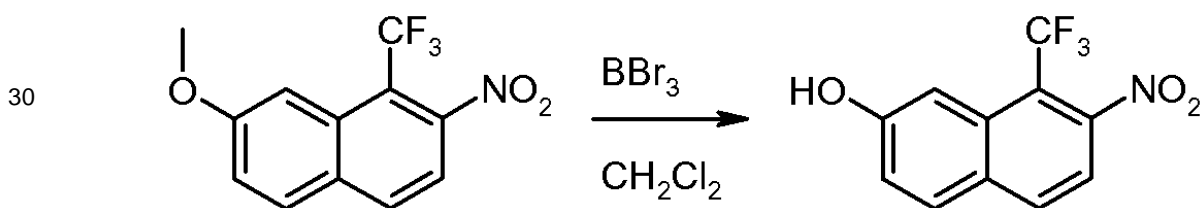
65



15 La mezcla de 1-yodo-7-metoxi-2-nitronaftaleno (3,7 g, 11,24 mmol), CuI (2,3 g, 12,08 mmol) y KF (1 g, 17,24 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitó durante 0,5 h a 120°C antes de la adición de 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato (2,3 g, 11,97 mmol). La solución resultante se agitó durante otras 0,5 horas a 120°C y después se inactivó con agua (300 ml). El producto en bruto se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron y lavaron con solución saturada de cloruro sódico (3 x 150 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se

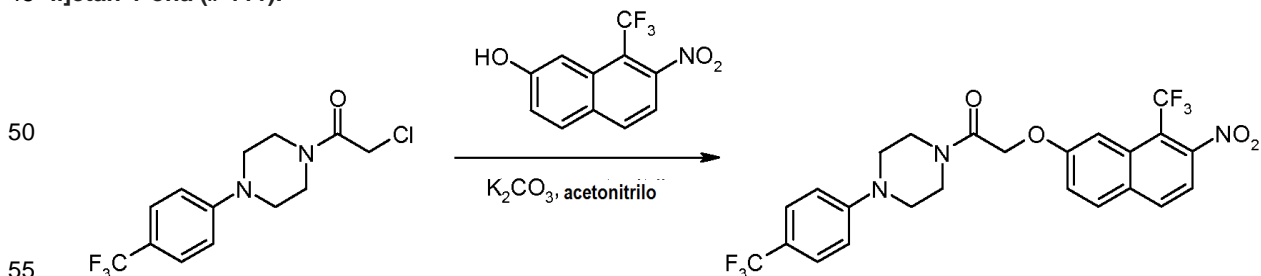
20 purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 1% ~ 10% de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 7-metoxi-2-nitro-1-(trifluorometil)naftaleno como un sólido blanquecino (2 g, 66%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO): δ 8,48 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 3,96 (s, 3H).

25 **Etap 8. Formación de 7-amino-8-(trifluorometil)naftalen-2-ol.**



40 A una solución de 7-metoxi-1-(trifluorometil)naftalen-2-amina (2 g, 8,29 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió gota a gota BBr<sub>3</sub> (4 ml, 42 mmol, 5 eq.) con agitación a -78°C. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se inactivó con hielo-agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar 7-amino-8-(trifluorometil)naftalen-2-ol como un sólido marrón (1,3 g, 69%). (ES, *m/z*): [MH]<sup>-</sup> 256,0; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,16 (s, 1H), 8,41 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H).

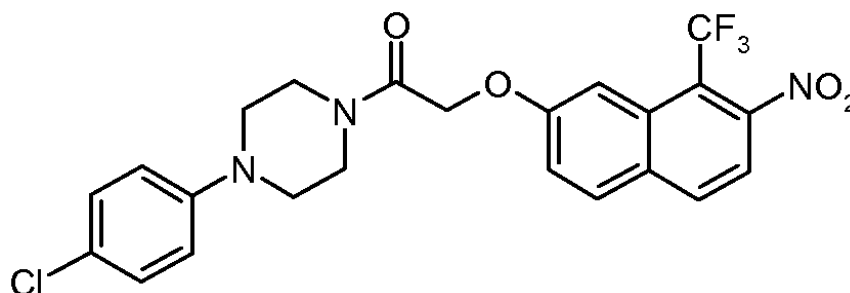
45 **Etap 9. Formación de 2-[[7-nitro-8-(trifluorometil) naftalen-2-il]oxi]-1-[4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]etan-1-ona (# 111).**



60 La mezcla de 7-nitro-8-(trifluorometil)naftalen-2-ol (50 mg, 0,19 mmol), 2-cloro-1-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-iletan-1-ona (65,4 mg, 0,21 mmol, 1,1 eq.) y carbonato de potasio (29,5 mg, 0,21 mmol, 1,1 eq.) en acetonitrilo (15 ml) se calentó a reflujo durante 5 horas. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró bajo vacío para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol en diclorometano para proporcionar 2-[[7-nitro-8-(trifluorometil)naftalen-2-il]oxi]-1-[4-[4-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]etan-1-ona como un sólido amarillo claro (46,8 mg, 46%). (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 528,10; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,55 - 7,38 (m, 5H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,84 - 3,82 (m, 4H), 3,34 - 3,29 (m, 4H).

5

10



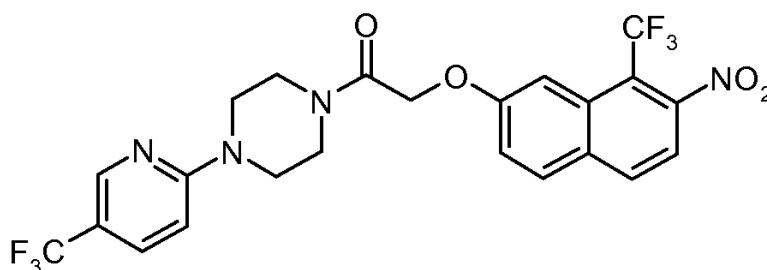
15

**Compuesto 112:** 1-[4-(4-clorofenil) piperazin-1-il]-2-[[7-nitro-8-(trifluorometil)naftalen-2-il]oxi]jetan-1-ona.

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  493,85;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,08 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,26 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,99 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,91 - 3,86 (m, 4H), 3,24 - 3,19 (m, 4H).

25

30

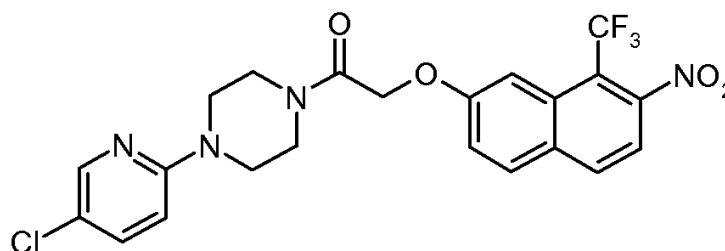


**Compuesto 113:** 2-[[7-nitro-8-(trifluorometil)naftalen-2-il]oxi]-1-[4-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-il]jetan-1-ona.

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  529,05;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,42 (s, 1H), 8,07 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,91 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,71 (dd,  $J = 9,2, 2,0$  Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,69 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,83 - 3,76 (m, 6H), 3,66 - 3,64 (m, 2H).

40

45



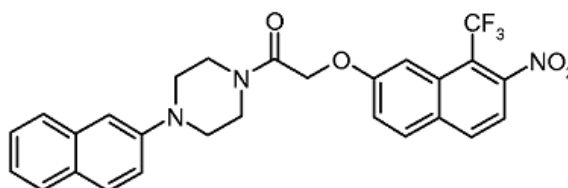
**Compuesto 114:** 1-[4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-il]-2-[[7-nitro-8-(trifluorometil)naftalen-2-il]oxi]jetan-1-ona.

50

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  495,00;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,16 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 8,07 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,91 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,58 - 7,55 (m, 2H), 7,45 (dd,  $J = 9,2, 2,4$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,69 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,81 (s ancho, 6H), 3,56 (s ancho, 2H).

55

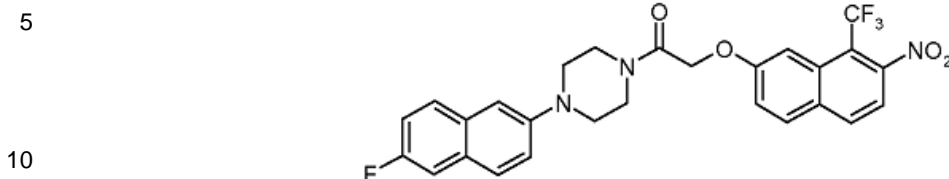
60



**Compuesto 127:** 1-[4-(naftalen-2-il) piperazin-1-il]-2-[[7-nitro-8-(trifluorometil) naftalen-2-il]oxi]jetan-1-ona.

65

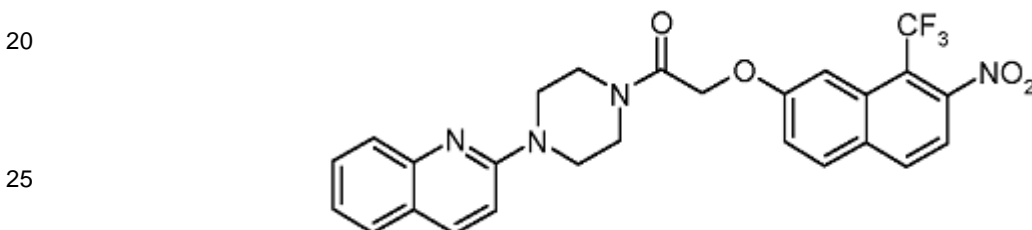
(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  510,05;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,07 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,49 - 7,31 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,89 - 3,83 (m, 4H), 3,34 - 3,29 (m, 4H).



**Compuesto 128:** 1-[4-(6-fluoronaftalen-2-il)piperazin-1-il]-2-[[7-nitro-8-(trifluorometil)naftalen-2-il]oxi]etan-1-ona.

15

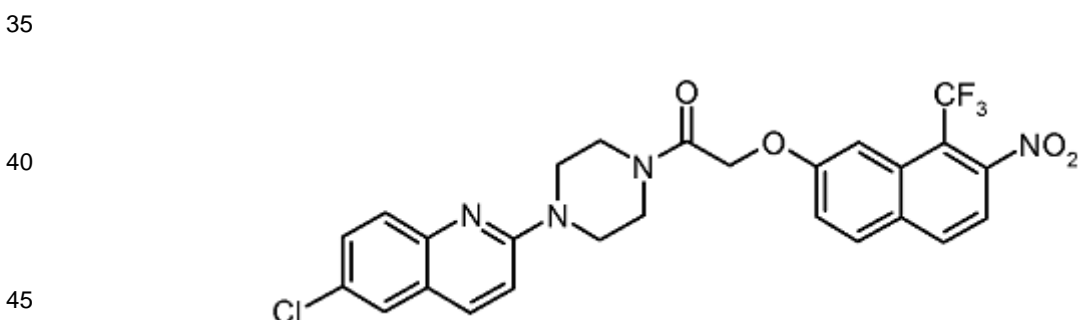
(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  528,00;  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,07 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,41 - 7,36 (m, 3H), 7,32 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,93 - 3,88 (m, 4H), 3,33 - 3,28 (m, 4H).



**Compuesto 129:** 2-[[7-nitro-8-(trifluorometil)naftalen-2-il]oxi]-1-[4-(quinolin-2-il)piperazin-1-il]etan-1-ona.

30

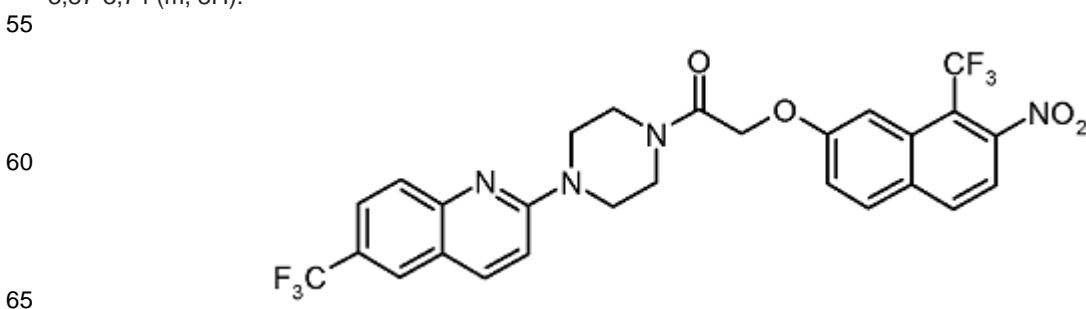
(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  511,25;  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,08 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 8,06 - 7,94 (m, 1H), 7,91 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 1H), 7,00 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,02 - 3,77 (m, 8H).



**Compuesto 130:** 1-[4-(6-cloroquinolin-2-il)piperazin-1-il]-2-[[7-nitro-8-(trifluorometil)naftalen-2-il]oxi]etan-1-ona.

50

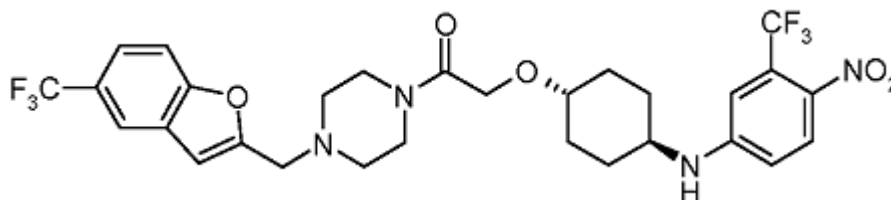
(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  545,25;  $^1\text{H RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,06 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,91 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 7,86 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,65 - 7,57 (m, 3H), 7,51 - 7,48 (m, 2H), 7,39 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,00 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,87-3,74 (m, 8H).



**Compuesto 131: 2-[[7-nitro-8-(trifluorometil)naftalen-2-il]oxi]-1-[4-[6-(trifluorometil)quinolin-2-il]piperazin-1-il]etan-1-ona.**

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  579,00;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,10 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 8,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,96 - 7,93 (m, 2H), 7,85 - 7,75 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,50 (dd,  $J = 9,3, 2,1$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,08 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 3,99 - 3,89 (m, 2H), 3,85 - 3,80 (m, 6H).

10

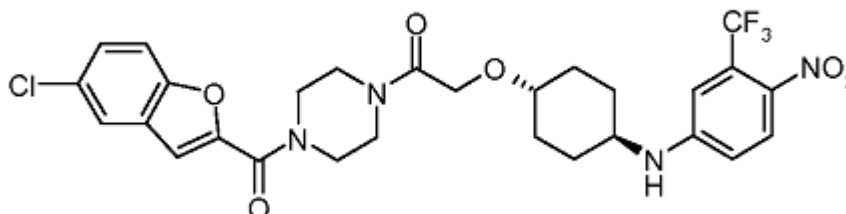


15

**Compuesto 180: 2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]-1-(4-[[5-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]metil]piperazin-1-il)etan-1-ona.**

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  629,10;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,01 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 6,84 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,60 (dd,  $J = 2,7$  Hz, 9,0 Hz, 1H), 4,42 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,60 - 3,90 (m, 5H), 3,36-3,40 (m, 3H), 2,55 (s ancho, 4H), 2,9 - 2,14 (m, 4H), 1,38 - 1,56 (m, 2H), 1,19 - 1,30 (m, 2H).

25

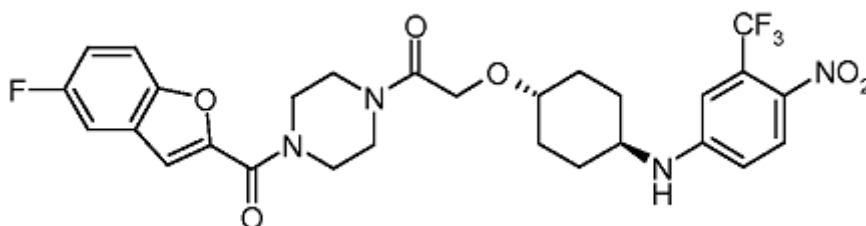


30

**Compuesto 181: 1-[4-[[5-cloro-1-benzofuran-2-il]carbonil]piperazin-1-il]-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]etan-1-ona.**

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  609,00;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,04 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 7,47 (dd,  $J = 1,6, 8,8$  Hz, 1H), 7,41 (dd,  $J = 2,0, 8,8$  Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,67 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,80 (s ancho, 4H), 3,60 - 3,76 (m, 4H), 3,39 - 3,48 (m, 2H), 2,7 a 2,19 (m, 4H), 1,49 - 1,54 (m, 2H), 1,28 - 1,36 (m, 2H).

40



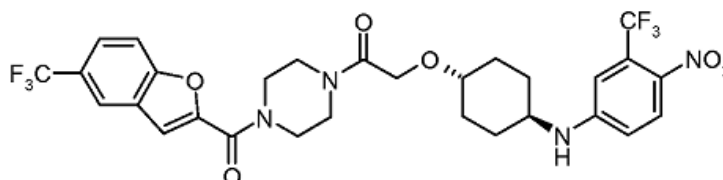
45

50

**Compuesto 182: 1-[4-[[5-fluoro-1-benzofuran-2-il]carbonil]piperazin-1-il]-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]etan-1-ona.**

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  593,15;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,47 (dd,  $J = 4,2$  Hz, 9,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,36 (m, 2H), 7,11 - 7,19 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,65 (d,  $J = 9,9$  Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,91 (s ancho, 4H), 3,65 - 3,79 (m, 4H), 3,39-3,45 (m, 2H), 2,14 - 2,20 (m, 4H), 1,43 - 1,54 (m, 2H), 1,28 - 1,35 (m, 2H).

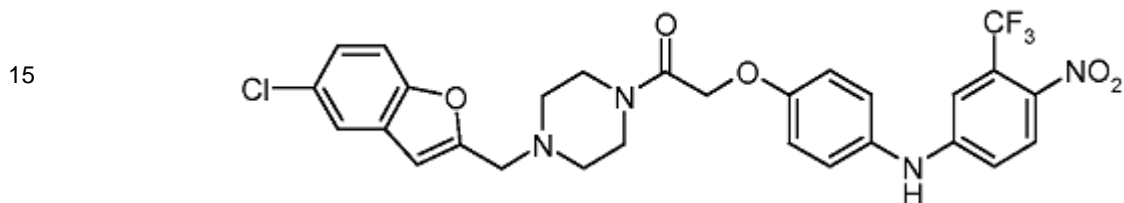
60



65

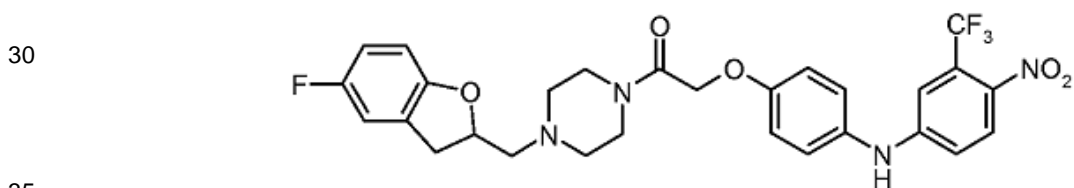
5 **Compuesto 183:** 2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino] ciclohexan-1-e] oxi]-1-(4 -[[5-(trifluorometil)-1-benzofuran 2-il]carbonil]piperazin-1-il)etan-1-ona.

(ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 643,00; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,02 (m, 2H), 7,71 - 7,61 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,68 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,98 - 3,82 (s ancho, 4H), 3,80 - 3,68 (m, 4H), 3,52 - 3,37 (m, 2H), 2,17 - 2,05 (m, 4H), 1,53 - 1,43 (m, 2H), 1,37 - 1,25 (m, 2H).



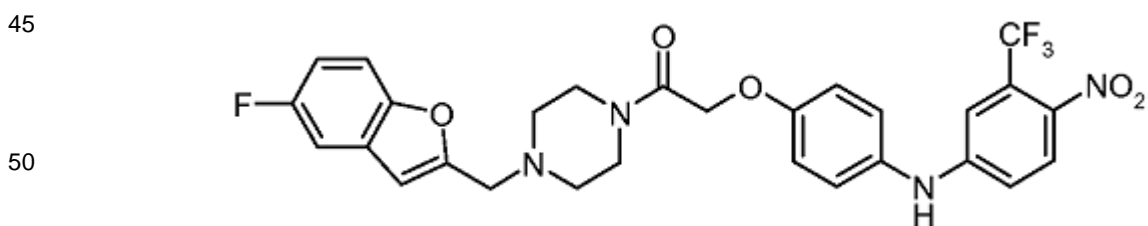
1-[[4-[[5-cloro-1-benzofuran-2-il]metil]piperazin-1-il]-2-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]fenoxi)etan-1-ona (# 184).

(ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 589,05; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,97 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,21 - 7,25 (m, 1H), 7,9 - 7,11 (m, 3H), 6,95 (m, 2H), 6,89 (dd, J = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,55 - 3,66 (solapamiento m, 6H), 2,56 (s ancho, 4H).



**Compuesto 185:** 1-[[4-[[5-fluoro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]metil]piperazin-1-il]-2-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil) fenil] amino]fenoxi)etan-1-ona.

40 (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 575,25; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,97 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,11 - 7,16 (m, 3H), 6,98 (m, 2H), 6,82 - 6,92 (m, 2H), 6,75 - 6,79 (m, 1H), 6,65 (dd, J = 4,2 Hz, 8,7 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 4,99 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,63 - 3,70 (m, 4H), 3,26 (dd, J = 9,3, 15,6 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 7,8, 15,9 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 7,8, 13,2 Hz, 1H), 2,59 - 2,63 (m, 5H).

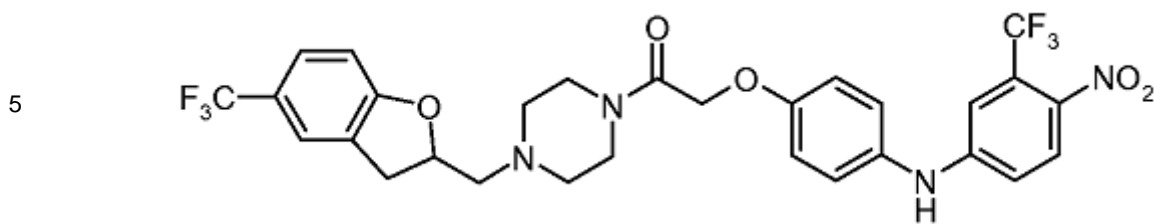


**Compuesto 186:** 1-[[4-[[5-fluoro-1-benzofuran-2-il]metil]piperazin-1-il]-2-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil] amino] fenil] etan-1-ona.

(ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 573,20; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,96 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 4,2 Hz, 9,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,17 - 7,9 (m, 3H), 6,99 (m, 3H), 6,90 (dd, J = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,81 - 3,62 (m, 6H), 2,57 (s ancho, 4H).

60

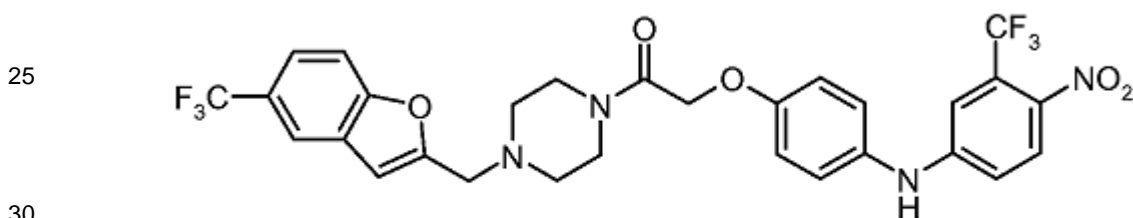
65



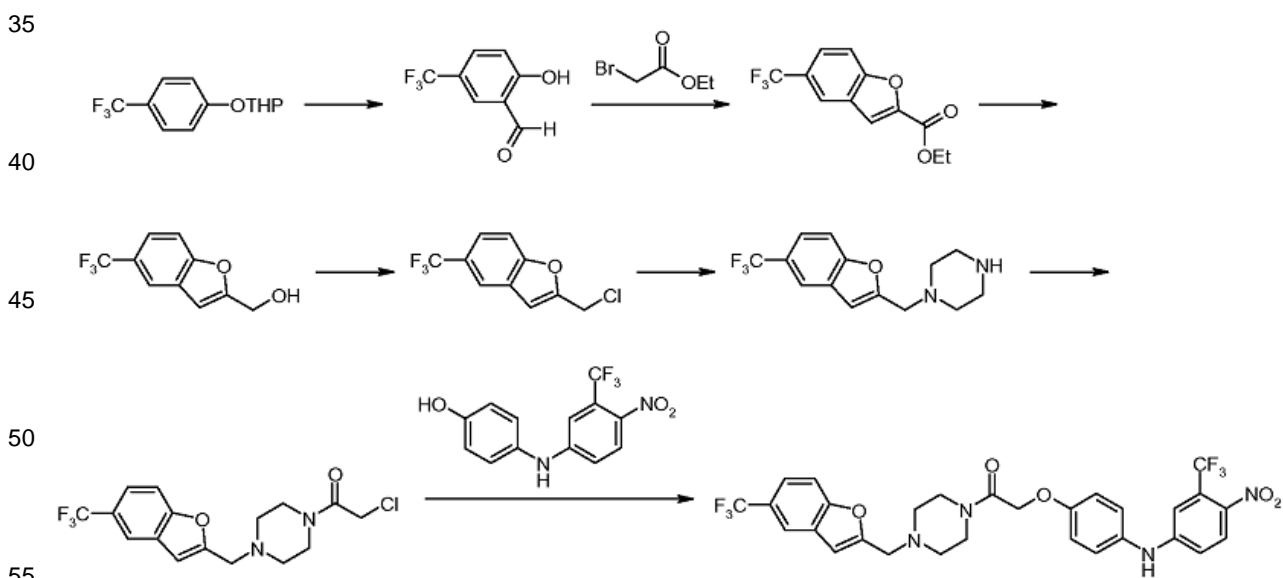
**Compuesto 187:** 2-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]fenoxi)-1-(4-[[5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il] metil]piperazin-1-il)etan-1-ona.

15 (ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  525,25;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,97 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,39 (solapamiento s y d, 2H), 7,11 a 7,15 (m, 3H), 7,01 (m, 2H), 6,89-6,93 (dd,  $J = 2,4, 9,0$  Hz, 1H), 6,83 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,01 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,64 - 3,70 (m, 4H), 3,33 (dd,  $J = 9,0, 15,9$  Hz, 1H), 3,00 (dd,  $J = 9,3, 15,9$  Hz, 1H), 2,79 (dd,  $J = 7,2, 13,2$  Hz, 1H), 2,49-2,63 (m, 5H).

20 **Ejemplo 29: Preparación del Compuesto 188:**



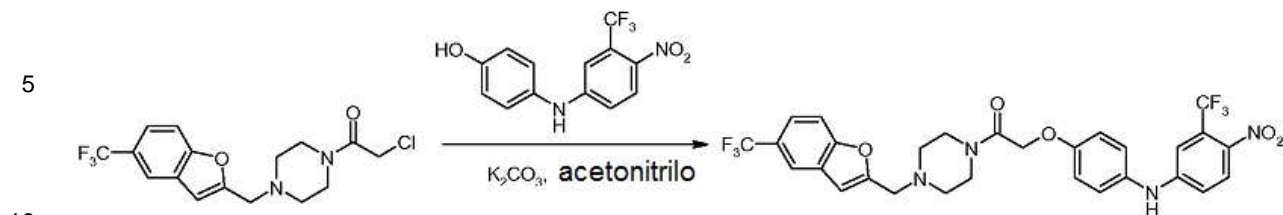
### Compuesto 188



**Etapas 1-6.** A partir de la 4-(trifluorometil)fenol protegido con THP, se produjo 2-cloro-1-(4-[[5-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il] metil]piperazin-1-il)etan-1-ona de una manera análoga a la que se describió en la síntesis del compuesto 184.

**Etapas 7.** Formación de 2-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]fenoxi)-1-(4-[[5-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il] metil] piperazin-1-il)etan-1-ona (# 188).

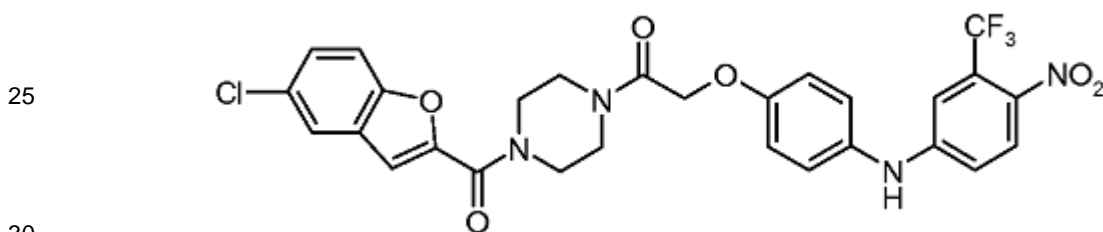
65



A una solución de 2-cloro-1-(4-[[5-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]metil]piperazin-1-il)etan-1-ona (100 mg, 0,28 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió carbonato de potasio (57,5 mg, 0,42 mmol) y 4-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]aminofenol (83 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 80°C (baño de aceite) durante 3 horas. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por TLC preparatoria con acetato de etilo al 60% en éter de petróleo para proporcionar 2-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]fenoxi)-1-(4-[[5-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]metil]piperazin-1-il)etan-1-ona como un sólido amarillo (125,8 mg, 73 %); (ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  623,20;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,00 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,14, 7,00 (solapamiento s y d, 3H) d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,92 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,91 - 3,53 (m, 6H), 2,60 (s ancho, 4H).

15

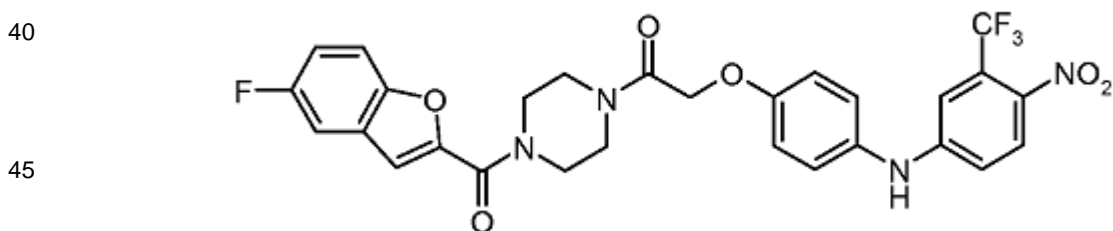
20



**Compuesto 189:** 1-[4-[[5-cloro-1-benzofuran-2-il]carbonil]piperazin-1-il]-2-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]fenoxi)etan-1-ona.

35 (ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  603,00;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,99 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,38 (dd,  $J = 2,1, 9,0$  Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,14 - 7,18 (m, 3H), 7,01 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 6,90 (dd,  $J = 2,7$  Hz, 9,0 Hz, 1H), 6,24 (s ancho, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,88 (s ancho, 4H), 3,77 (s ancho, 4H).

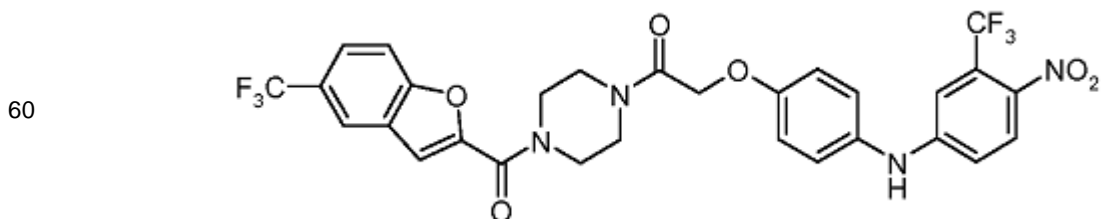
40



50 **Compuesto 190:** 4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]fenil-4-[[5-fluoro-1-benzofuran-2-il]carbonil]piperazina-1-carboxilato.

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  587,15;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,98 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,49 (dd,  $J = 3,6, 8,7$  Hz, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 2H), 7,15 (solapamiento m, 4H), 7,01 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 6,92 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,90 (s ancho, 4H), 3,78 (s ancho, 4H).

55

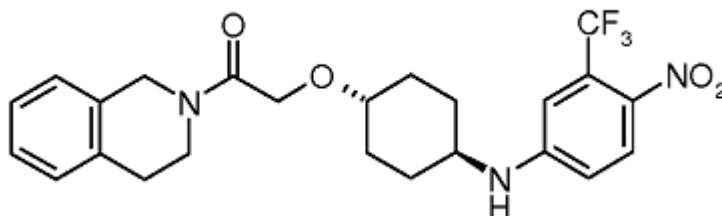




**Compuesto 191:** 2-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]fenoxi)-1-(4-[[5-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]carbonil] piperazin -1-il)etan-1-ona.

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  637,10;  $^1H$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9,39 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,10 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,93 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,81 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,19 – 7,24 (m, 3H), 7,00 – 7,09 (m, 3H), 4,91 (s, 2H), 3,70 – 3,97 (m, 4H), 3,55 – 3,70 (m, 4H).

10



15

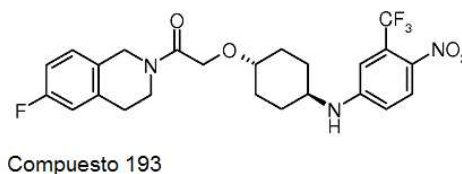
**2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil] oxi]-1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)etan-1-ona (# 192).**

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  478,10;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,22 – 7,17 (m, 4H), 6,84 (s, 1H), 6,64 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 4,74 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,84 – 3,72 (m, 2H), 3,51 – 3,33 (m, 2H), 2,97 – 2,84 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,50-1,43 (m, 2H), 1,29 – 1,25 (m, 2H).

25

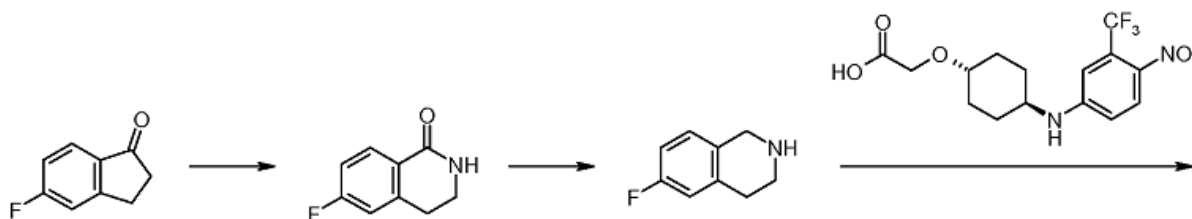
**Ejemplo 30: Preparación del Compuesto 193 (Referencia):**

30



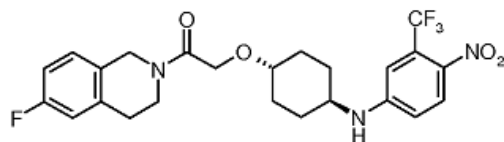
35

40



45

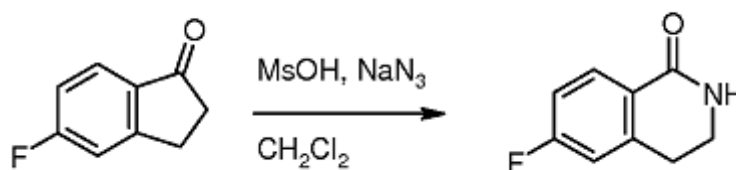
50



**Etapas 1. Formación de 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona.**

55

60



65

A una solución de 5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (4,5 g, 29,97 mmol) en diclorometano (50 ml) se añadió ácido metanosulfónico (40 ml). Esto fue seguido por la adición de azida de sodio (2,73 g, 42,0 mmol) en varios lotes con agitación durante 2 horas a 0°C. La mezcla de reacción se inactivó con hidróxido de sodio acuoso y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando ~ 100% de acetato de etilo al 10% en éter de petróleo para proporcionar 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona como un sólido blanco (2,5 g, 51%); (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 166; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,11 (dd, J = 6,0, 8,7 Hz, 1H), 7,07 - 7,00 (m, 1H), 6,94 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H), 6,57 (s ancho, 1H), 3,61 (t, J = 6,6, 2H), 3,03 (t, J = 6,6, 2H).

10

### Etapa 2. Formación de 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

15



Se agitó 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-ona (100 mg, 0,61 mmol) en una solución de BH<sub>3</sub> · THF (15 ml) durante 2 horas a 70°C (baño de aceite). A la mezcla se añadieron 5 ml de metanol. A continuación, se extrajo el disolvente y el residuo se calentó a 105°C en ácido clorhídrico acuoso (30 ml, 1 M) durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se basificó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron para proporcionar 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como un aceite amarillo (60 mg, 66%); (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 152; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,05 (t, J = 7,2, 1H), 6,94 - 6,87 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,92 (t, J = 6,0, 2H), 2,69 (t, J = 5,7, 2H).

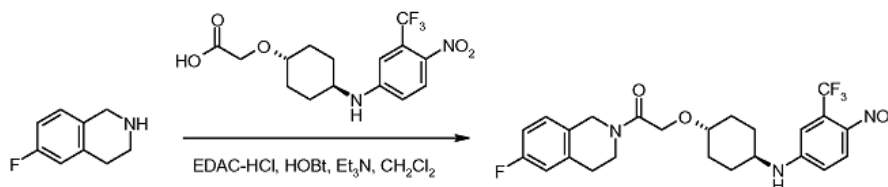
20

25

### Etapa 3. Formación de 1-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]etan-1-ona (# 193).

30

35



40

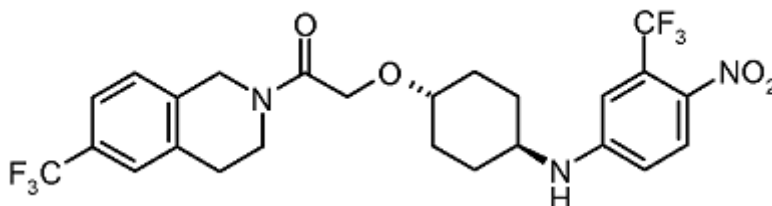
A una solución de ácido 2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]acético (144 mg, 0,40 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió EDAC · HCl (114 mg, 0,59 mmol), HOBt (80 mg, 0,59 mmol) y trietilamina (120 mg, 1,19 mmol) con agitación durante 30 minutos. A continuación, se añadió 6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (60 mg, 0,40 mmol) a la mezcla de reacción y el contenido se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 80 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 5% acetato de etilo en diclorometano para proporcionar 1-(6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il)-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]etan-1-ona como un sólido amarillo (93,8 mg, 48%); (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 496,00; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,95 - 6,82 (m, 3H), 6,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,69 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,84 - 3,70 (m, 2H), 3,48 - 3,33 (m, 2H), 2,93 - 2,83 (m, 2H), 2,16 - 2,13 (m, 4H), 1,52 - 1,40 (m, 2H), 1,34 - 1,16 (m, 2H).

45

50

55

60



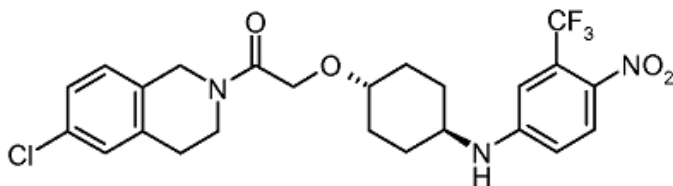
### 2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]-1-[6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-il]etan-1-ona (# 194).

65

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  546,00;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,57 - 7,42 (m, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,64 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,91 - 3,73 (m, 2H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 3,00 - 2,89 (m, 2H), 2,20 - 2,10 (m, 4H), 1,54 - 1,38 (m, 2H), 1,34 - 1,14 (m, 2H).

5

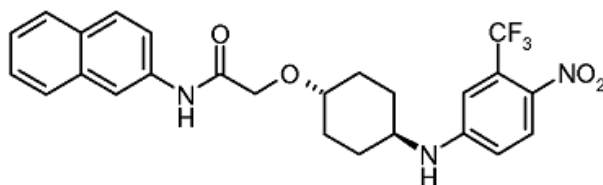
10



15 **Compuesto 195:** 1-(6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-il)-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]etan-1-ona.

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  512,10;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,20 - 7,16 (m, 2H), 7,10 - 7,5 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,64 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 4,69 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,84 - 3,72 (m, 2H), 3,45 - 3,39 (m, 2H), 2,92 - 2,85 (m, 2H), 2,16 - 2,13 (m, 4H), 1,53 - 1,42 (m, 2H), 1,30 - 1,26 (m, 2H).

25

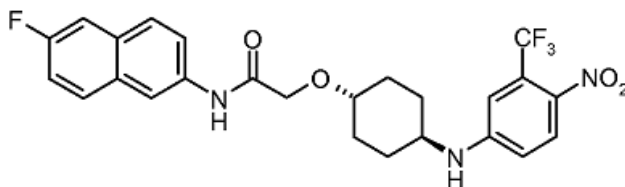


30 **Compuesto 200:** N-(naftalen-2-il)-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]acetamida.

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  488,05;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,45 (s, 1H), 8,25 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 3H), 7,55 - 7,39 (m, 3H), 6,87 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 6,67 (dd,  $J = 2,4, 9,0$  Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,54 - 3,41 (m, 2H), 2,22 (m, 4H), 1,65 - 1,52 (m, 2 Hz), 1,39 1,20 (m, 2H).

35

40



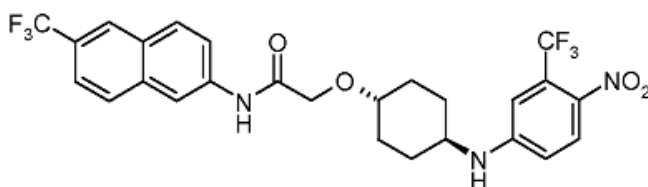
45 **Compuesto 201:** N-(6-fluoronaftalen-2-il)-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]acetamida.

45

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  506,10;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,45 (s, 1H), 8,31 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 8,07 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 2H), 7,58 (dd,  $J = 1,8, 8,7$  Hz, 1H), 7,47 (dd,  $J = 2,7, 9,9$  Hz, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 1H), 6,91 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,71 (dd,  $J = 2,4, 9,0$  Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,59 - 3,45 (m, 2H), 2,27 (m, 4H), 1,68 (m, 2H), 1,43 - 1,29 (m, 2H).

50

55

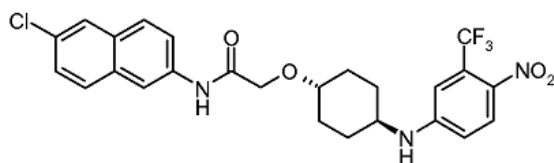


60 **Compuesto 202:** 2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]-N-[6-(trifluorometil)naftalen-2-il]acetamida.

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  556,10;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,51 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,93 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,66 (td,  $J = 2,1, 9,3$  Hz, 2H), 6,87 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,68 (dd,  $J = 2,4, 9,0$  Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,57 - 3,41 (m, 2H), 2,25 (m, 4H), 1,65 - 1,55 (m, 2H), 1,37 - 1,26 (m, 2H).

65

5

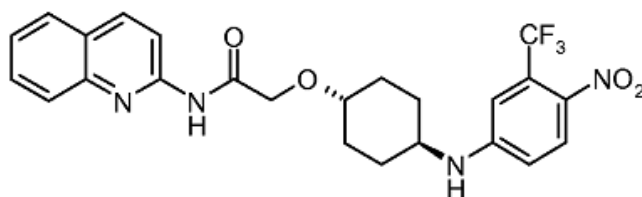


10

**Compuesto 203: N-(6-cloronaftalen-2-il)-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]acetamida.**

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  522,05;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,44 (s, 1H), 8,27 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 8,03 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,87 - 7,72 (m, 3H), 7,55 (dd,  $J = 2,1, 8,7$  Hz, 1H), 7,43 (dd,  $J = 1,8, 8,7$  Hz, 1H), 6,87 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 6,67 (dd,  $J = 2,4, 9,0$  Hz, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,57 - 3,39 (m, 2H), 2,23 (m, 4H), 1,64 - 1,53 (m, 2H), 1,40 - 1,26 (m, 2H).

20

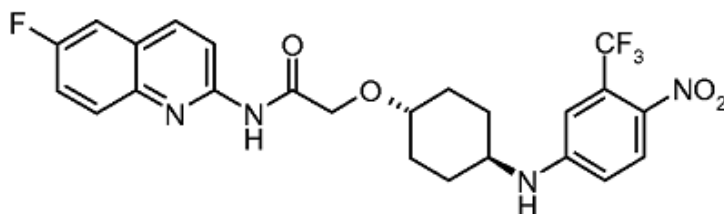


25

**Compuesto 208: N-(quinolin-2-il)-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]acetamida.**

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  489,05;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10,15 (s, 1H), 8,39 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 8,31 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 8,06 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 7,93 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,83 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,72 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,87 (dd,  $J = 2,1, 9,6$  Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,57 - 3,47 (m, 2H), 2,16 - 1,97 (m, 4H), 1,52 - 1,41 (m, 2H), 1,33 - 1,25 (m, 2H).

35



40

45

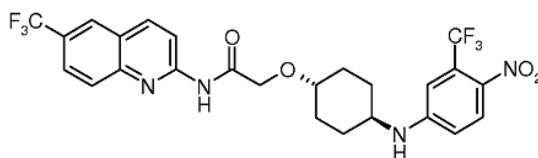
**Compuesto 209: N-(6-fluoroquinolin-2-il)-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]acetamida.**

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  507,05;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10,21 (s, 1H), 8,40 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 8,32 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 8,07 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,88 (dd,  $J = 5,2, 9,2$  Hz, 1H), 7,77 (dd,  $J = 2,0, 9,2$  Hz, 1H), 7,65 (td,  $J = 2,4, 8,8$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,87 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,55 - 3,45 (m, 2H), 2,10 - 1,98 (m, 4H), 1,50 - 1,42 (m, 2H), 1,32 - 1,23 (m, 2H).

55

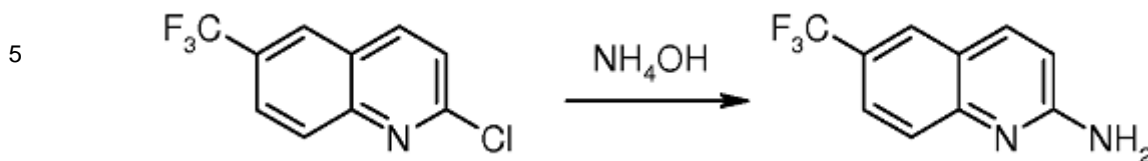
**Ejemplo 31: Preparación del Compuesto 210 (Referencia):**

60



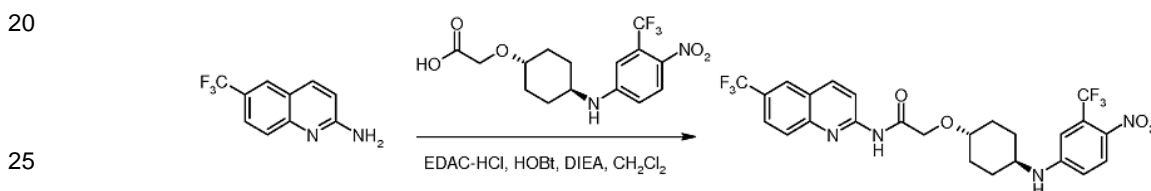
Compuesto 210

65 **Etapas 1-5.** La formación de 2-cloro-6-(trifluorometil)quinolina se describe en la síntesis del compuesto 89.

**Etapas 6. Formación de 6-(trifluorometil)quinolin-2-amina.**

Se agitó una solución de 2-cloro-6-(trifluorometil)quinolina (1 g, 4,3 mmol) en hidróxido de amonio (50 ml) durante la noche a 130°C. A continuación, la mezcla resultante se concentró bajo vacío para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 1% ~ 2% de metanol en diclorometano para proporcionar 6-(trifluorometil)quinolin-2-amina como un sólido de color blanquecino (350 mg, 38%). (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 212; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,97-7,86 (m, 2H), 7,71 (s, 2H), 6,85 (d, 9,0 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H).

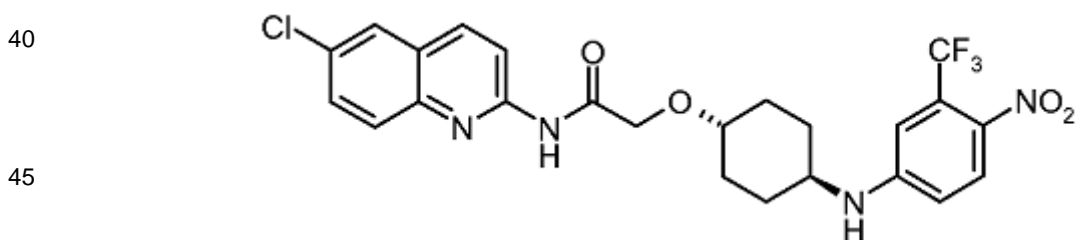
15

**Etapas 7. Formación de 2-[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino]]ciclohexil]oxi]-N-[6-(trifluorometil)quinolin-2-il] acetamida (# 210).**

A una solución de ácido 2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino]]ciclohexil]oxi]acético (100 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió EDAC · HCl (81 mg, 0,42 mmol), HOBT (57 mg, 0,42 mmol) y trietilamina (85 mg, 0,84 mmol). Después de 15 minutos, se añadió 6-(trifluorometil)quinolin-2-amina (68 mg, 0,32 mmol) y la solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El contenido se inactivó a continuación con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando 3% de metanol en diclorometano para proporcionar 2-[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino]]ciclohexil]oxi]-N-[6-(trifluorometil)quinolin-2-il]acetamida como un sólido amarillo (80,6 mg, 52%). (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 557,20; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,51-8,47 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,05 - 7,99 (m, 2H), 7,93 (dd, J = 1,8, 9,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 2,4, 9,0 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,63 - 3,45 (m, 2H), 2,27 - 2,14 (m, 4H), 1,70 - 1,56 (m, 2H), 1,46 - 1,34 (m, 2H).

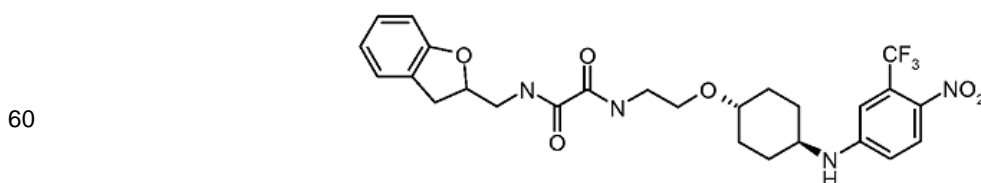
30

35

**50 Compuesto 211: N-(6-cloroquinolin-2-il)-2-[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino]]ciclohexil]oxi]acetamida.**

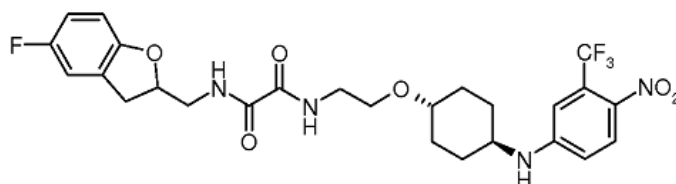
(ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 523,10; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10,24 (s, 1H), 8,39 (m, 2H), 8,07 (solapamiento d, 2H), 7,83 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 2,1, 9,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,88 (d, J = 2,4, 9,3 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,3,49 (br m, 2H), 2,0 (br m, 4H), 1,51-1,40 (m, 2H), 1,33-1,21 (m, 2H).

55

**65 N<sup>1</sup>-(2,3-dihidro-1-benzofuran-2-ilmetil)-N<sup>2</sup>-[2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino]]ciclohexil]oxi]etil]-etandiamida (# 216).**

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$   $m/z$  551,20;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,82 (s ancho, 1H), 7,73 (s ancho, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,88-6,80 (m, 3H), 6,63 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 4,92 - 4,85 (m, 1H), 3,83 - 3,72 (m, 1H), 3,60 - 3,57 (m, 2H), 3,53 - 3,50 (m, 3H), 3,46 - 3,31 (m, 3H), 2,91 (dd,  $J = 7,2, 16,2$  Hz, 1H), 2,16 - 2,7 (m, 4H), 1,49 - 1,41 (m, 2H), 1,29 - 1,25 (m, 2H).

5

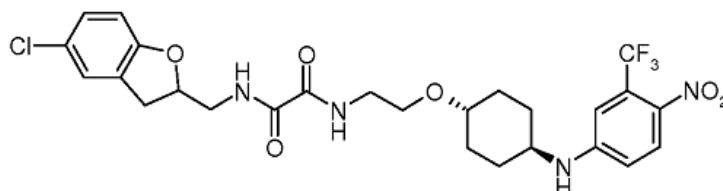


10

15 **Compuesto 217:** 1-[4-[(5-fluoro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]piperazin-1-il]-3-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil] amino]ciclohexil]oxi]propan-2-ona.

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  569,35;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,79 (s ancho, 1H), 7,78 (s ancho, 1H), 6,87 - 6,78 (m, 3H), 6,71 - 6,62 (m, 2H), 4,92 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,58 - 3,29 (solapamiento m, 8H), 2,91 (dd,  $J = 7,2, 15,3$  Hz, 1H), 2,11 (m, 4H), 1,46 - 1,42 (m, 2H), 1,29 - 1,25 (m, 2H).

20



25

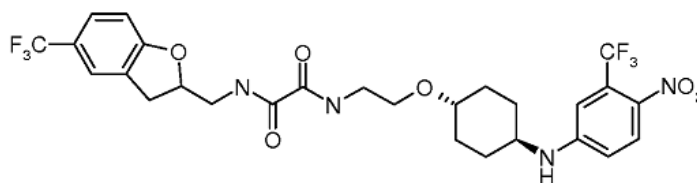
30 **Compuesto 218:**  $N^1$ -[[5-cloro-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]- $N^2$ -[2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil] amino] ciclohexil]oxiletil]-etandiamida.

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  585,30;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,07 (dd,  $J = 8,4, 2,1$  Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,69 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,64 (dd,  $J = 2,4, 8,7$  Hz, 1H), 4,91 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,52 (m, 3H), 3,35 (br m, 3H), 2,91 (dd,  $J = 7,2, 15,3$  Hz, 1H), 2,13 (m, 4H), 1,49 - 1,41 (m, 2H), 1,29 - 1,25 (m, 2H).

35

**Ejemplo 32: Preparación del Compuesto 219 (Referencia):**

40



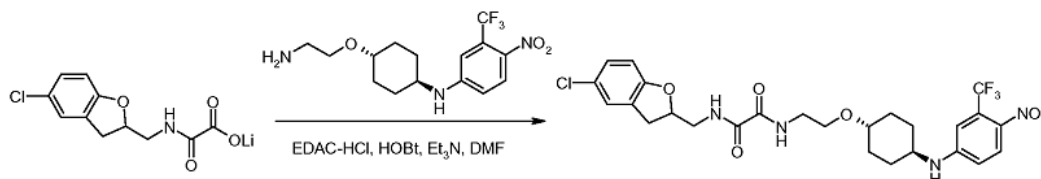
45

50

Compuesto 219

La formación de  $N^1$ -[2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil] amino]ciclohexil]oxi]etil]- $N^2$ -[[5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il)metil]-etandiamida (# 219) se llevó a cabo de una manera análoga a la que se ha descrito para la síntesis del compuesto 216.

55



60

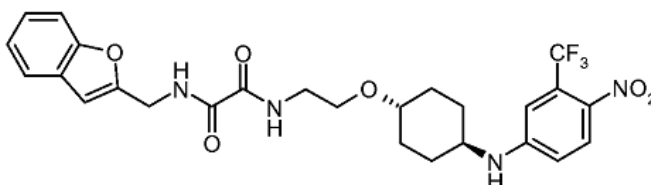
La mezcla de [[5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]metil]carbamoil]formiato de litio (170 mg, 0,58 mmol), EDAC · HCl (166 mg, 0,87 mmol), HOBt (58,3 mg, 0,43 mmol) y trietilamina (87,3 mg, 0,86 mmol) en N, N-

65

dimetilformamida (10 ml) se agitó durante 1 hora antes de la adición de N-[4-(2-aminoetoxi)ciclohexil]-4-nitro-3-(trifluorometil)anilina (100 mg, 0,29 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml), y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC para dar N<sup>1</sup>-[2-[[4-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]etil]-N<sup>2</sup>-[[5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-1-benzofuran-2-il]metil]-etandiamida como un sólido amarillo (52 mg, 29%). (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 619,10; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,02 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,80 (s ancho, 1H), 7,72 (s ancho, 1H), 7,41 (m, 2H), 6,84 (m, 2H), 6,63 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,60 - 3,55 (m, 3H), 3,53 - 3,50 (m, 2H), 3,35 (br m, 3H), 2,98 (dd, J = 16,2, 7,2 Hz, 1H), 2,12 (m, 4H), 1,46 - 1,34 (m, 2H), 1,29 - 1,22 (m, 2H).

10

15



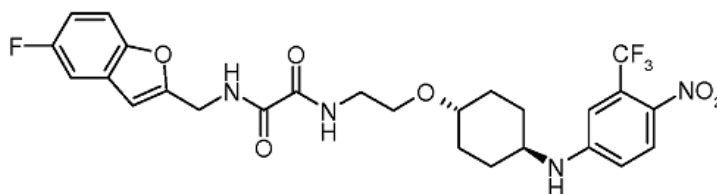
**Compuesto 220:** N<sup>1</sup>-(benzofuran-2-ilmetil)-N<sup>2</sup>-(2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino)ciclohexiloxi)etil) oxalamida.

(ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 549,35; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,85 (s ancho, 1H), 7,75 (s ancho, 1H), 7,52 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,36 (br m, 2H), 2,11 (m, 4H), 1,49 - 1,38 (m, 2H), 1,33 - 1,25 (m, 2H).

25

30

35

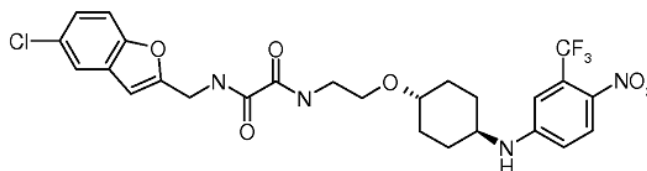


**Compuesto 221:** N<sup>1</sup>-((5-fluorobenzofuran-2-il)metil)-N<sup>2</sup>-(2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino)ciclohexiloxi)etil) oxalamida.

(ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 567,00; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (s ancho, 1H), 7,74 (s ancho, 1H), 7,36 (dd, J = 8,8, 4,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,98 (td, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,65 (señales solapantes, 2H), 4,64 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,60 - 3,49 (m, 4H), 3,42 - 3,30 (m, 2H), 2,15 - 2,6 (m, 4H), 1,45 - 1,39 (m, 2H), 1,32 - 1,23 (m, 2H).

**Ejemplo 33: Preparación del Compuesto 222 (Referencia):**

50

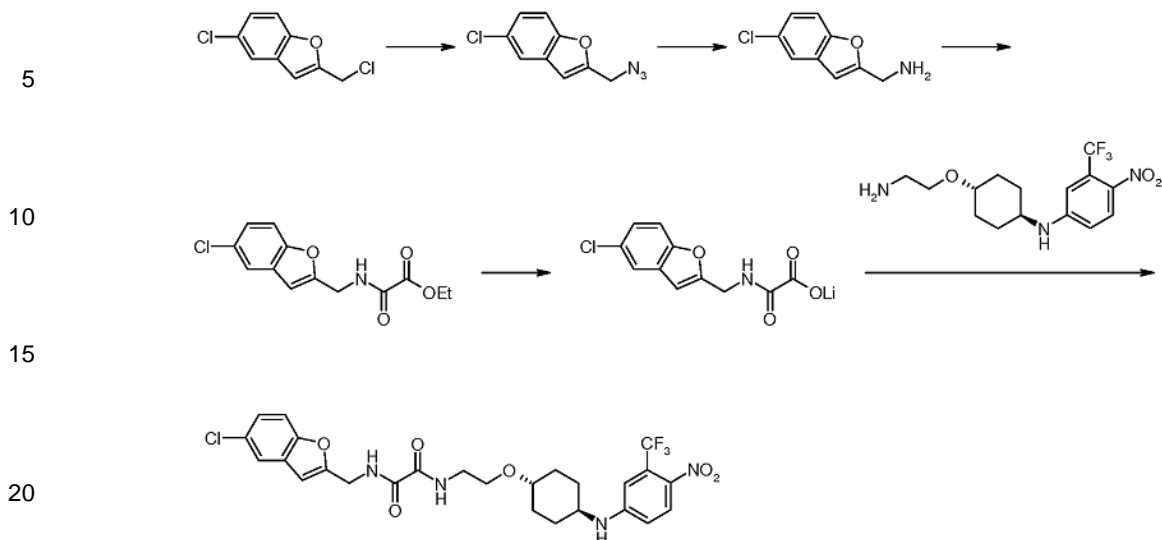


Compuesto 222

55

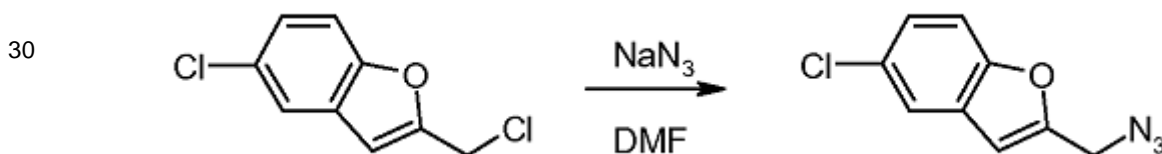
60

65



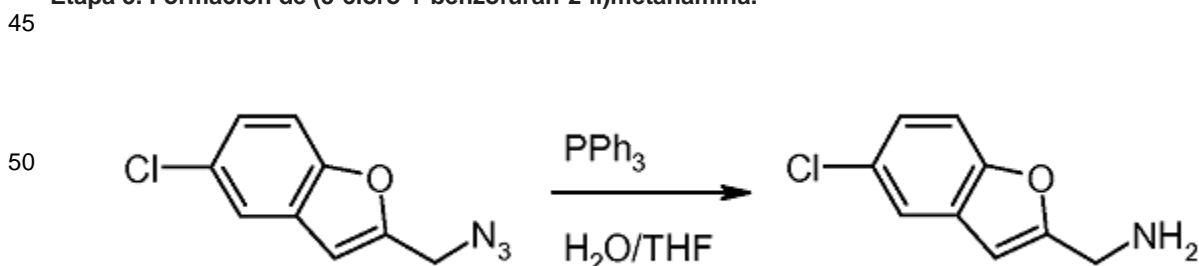
25 **Etapas 1-3.** La formación de 5-cloro-2-(clorometil)-1-benzofurano se describe en la síntesis del compuesto 184.

**Etapa 4. Formación de 2-(azidometil)-5-cloro-1-benzofurano.**



40 A una solución de 5-cloro-2-(clorometil)-1-benzofurano (500 mg, 2,49 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió  $\text{NaN}_3$  (320 mg, 4,92 mmol) y el contenido se agitó durante la noche a 70°C. La solución resultante se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (150 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 70 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con éter de petróleo para proporcionar 2-(azidometil)-5-cloro-1-benzofurano como aceite de color marrón claro (500 mg, 97%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,54 (s, 1H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,50 (s, 2H).

**Etapa 5. Formación de (5-cloro-1-benzofuran-2-il)metanamina.**



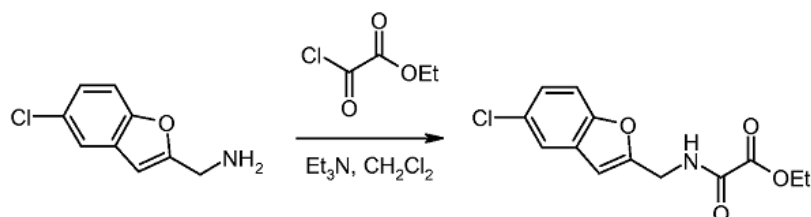
60 A una solución de 2-(azidometil)-5-cloro-1-benzofurano (500 mg, 2,44 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (1 ml) se añadió  $\text{PPh}_3$  (759 mg, 2,89 mmol) y el contenido se agitó durante 3 horas a 60°C. La mezcla resultante se concentró bajo vacío para dar un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con metanol en diclorometano para proporcionar (5-cloro-1-benzofuran-2-il)metanamina como un líquido incoloro (420 mg, en bruto). (ES,  $m/z$ ):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  182,0;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,55 - 7,58 (m, 1H), 7,50 - 7,47 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 3,99 (s, 2H).

**Etapa 6. Formación de [[(5-cloro-1-benzofuran-2-il)metil]carbamoil]formiato de etilo.**

65



5



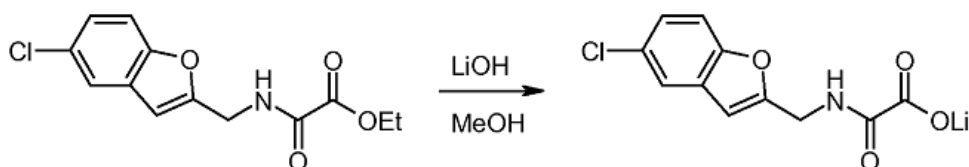
10

A una solución de (5-cloro-1-benzofuran-2-il)metanamina (420 mg, en bruto) en diclorometano (50 ml) se añadió trietilamina (315 mg, 3,12 mmol). A continuación, se añadió 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (378 mg, 2,77 mmol) gota a gota y se agitó el contenido durante 30 minutos a 0°C. La solución resultante se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 70 ml). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20% en éter de petróleo para proporcionar [[(5-cloro-1-benzofuran-2-il)metil]carbamoil]formiato de etilo en forma de un sólido blanco (600 mg). (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 282,0; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,52 (s, 2H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,68 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 4,39 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

20

#### Etapas 7. Formación de [[(5-cloro-1-benzofuran-2-il) metil] carbamoil]formiato de litio.

25



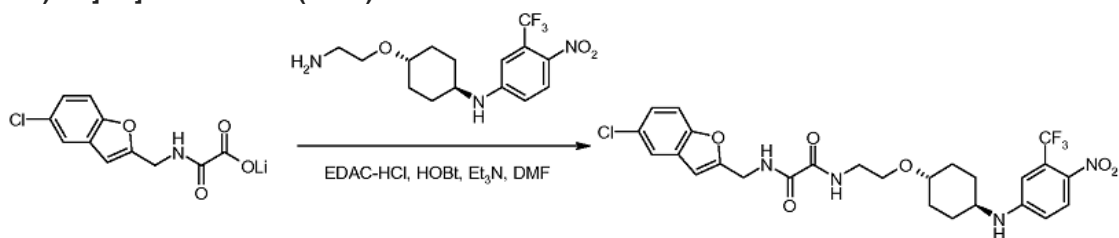
30

A una solución de [[(5-cloro-1-benzofuran-2-il)metil]carbamoil]formiato de etilo (200 mg, 0,71 mmol) en metanol (5 ml) y agua (0,1 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (20 mg, 0,84 mmol) y el contenido se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar [[(5-cloro-1-benzofuran-2-il)metil]carbamoil]formiato de litio como un sólido blanco (160 mg, en bruto). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,88 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,37 (s, 2H).

35

#### Etapas 8. Formación de N<sup>1</sup>-[(5-cloro-1-benzofuran-2-il)metil]-N<sup>2</sup>-2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi]etil]etandiamida (# 222).

40



45

A una solución de [[(5-cloro-1-benzofuran-2-il)metil]carbamoil]formiato de litio (148 mg, 0,57 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió EDAC · HCl (166 mg, 0,87 mmol), HOBt (58,3 mg, 0,43 mmol), y trietilamina (87,3 mg, 0,86 mmol). La solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente antes de la adición de N-[4-(2-aminoetoxi)ciclohexil]-4-nitro-3-(trifluorometil)anilina (100 mg, 0,29 mmol). Los contenidos se agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La solución resultante se inactivó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 60 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó por HPLC para dar N<sup>1</sup>-[(5-cloro-1-benzofuran-2-il)metil]-N<sup>2</sup>-2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi]etil]etandiamida como un sólido amarillo (41 mg, 24%). (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 583,20; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,85 (s ancho, 1H), 7,73 (s ancho, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,64 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,41 - 3,30 (m, 2H), 2,10 (m, 4H), 1,48 - 1,42 (m, 2H), 1,29 - 1,23 (m, 2H).

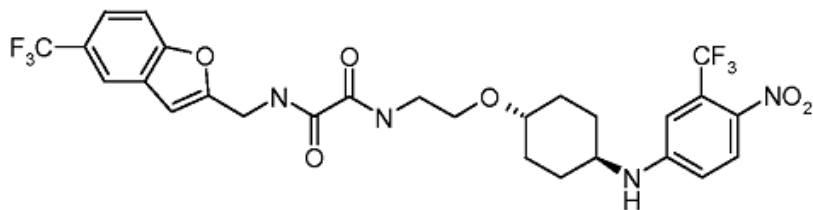
50

55

60

65

5

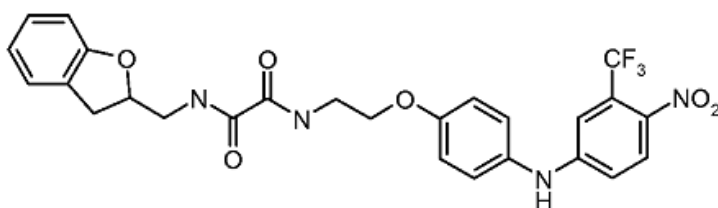


10

**N¹-(2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino)ciclohexiloxi)etil)-N²-((5-(trifluorometil)benzofuran-2-il)metil) oxalamida (# 223).**

15 (ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  617,25;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,02 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,91 (s ancho, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76 (s ancho, 1H), 7,54 (s, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,64 - 6,62 (dd,  $J = 1,6, 8,8$  Hz, 1H), 4,68 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,61 - 3,52 (m, 4H), 3,40 - 3,33 (m, 2H), 2,16 - 2,8 (m, 4H), 1,46 - 1,43 (m, 2H), 1,29 - 1,26 (m, 2H).

20



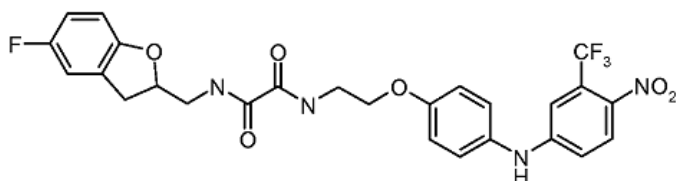
25

**N¹-((2,3-dihidro-benzofuran-2-il)metil)-N²-(2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino)fenoxi)etil)oxalamida (# 224).**

30

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  545,25;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,98 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,82 (d,  $J = 5,4$  Hz, 2H), 7,17 - 7,10 (m, 5H), 6,97 - 6,78 (m, 5H), 6,19 (s ancho, 1H), 4,95 - 4,86 (m, 1H), 4,10 (t,  $J = 5,1$  Hz, 2H), 3,81 - 3,73 (m, 3H), 3,54 - 3,49 (m, 1H), 3,36 - 3,28 (m, 1H), 2,96 - 2,89 (m, 1H).

35

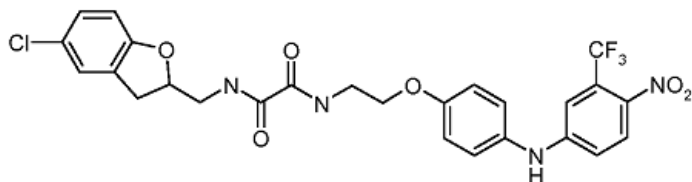


40

**Compuesto 225: N¹-((5-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-2-il)metil)-N²-(2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino)fenoxi)etil) oxalamida.**

45 (ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  563,25;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,00 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 7,96 - 7,80 (m, 2H), 7,14 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,96 - 6,77 (m, 5H), 6,69 (dd,  $J = 8,7, 4,2$  Hz, 1H), 6,19 (s ancho, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,11 (t,  $J = 5,1$  Hz, 2H), 3,76 (t,  $J = 5,4$  Hz, 2H), 3,72 - 3,69 (m, 1H), 3,55 - 3,48 (m, 1H), 3,29 - 3,26 (m, 1H), 2,90 (dd,  $J = 16,2, 7,2$  Hz, 1H).

50



55

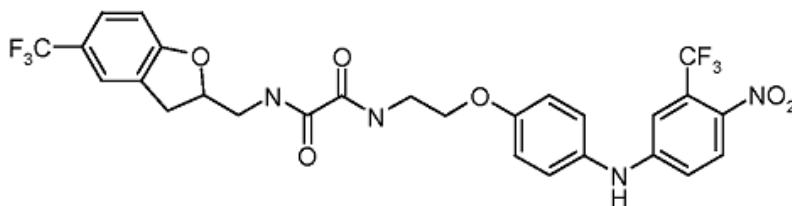
**Compuesto 226: N¹-((5-cloro-2,3-dihidro-benzofuran-2-il)metil)-N²-(2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino)fenoxi)etil) oxalamida.**

60

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  579,20;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,97 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,80 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,16 - 7,7 (m, 5H), 6,95 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 6,89 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,18 (s ancho, 1H), 4,94 - 4,92 (m, 1H), 4,11 (d,  $J = 4,4$  Hz, 2H), 3,78 - 3,71 (m, 3H), 3,54 - 3,47 (m, 1H), 3,33 - 3,27 (m, 1H), 2,94 - 2,88 (m, 1H).

65

5

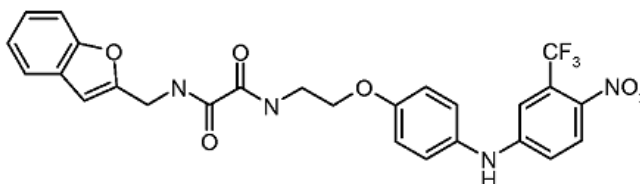


10

**Compuesto 227:** N<sup>1</sup>-(2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino)fenoxi)etil)-N<sup>2</sup>-((5-(trifluorometil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-il) metil)etandiamida.

15 (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 613,25; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,93 (s ancho, 2H), 7,51 (s, 2H), 7,20 - 7,13 (m, 3H), 6,99 - 6,82 (m, 4H), 6,22 (s, 1H), 5,4 - 5,2 (m, 1H), 4,15 - 4,12 (m, 2H), 3,93 - 3,77 (m, 3H), 3,60 - 3,52 (m, 1H), 3,44-3,36 (m, 1H), 3,08 - 2,96 (m, 1H).

20

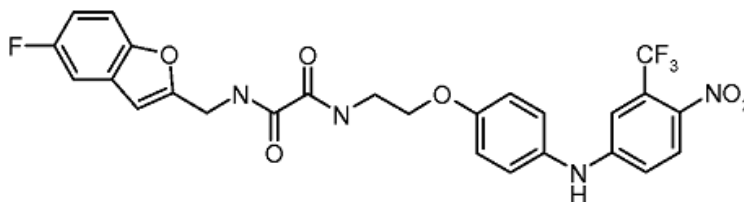


25

**Compuesto 228:** N<sup>1</sup>-(benzofuran-2-ilmetil)-N<sup>2</sup>-(2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino)fenoxi)etil)oxalamida.

30 (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 543,50; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,96 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,86 (s ancho, 2H), 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 - 7,9 (m, 5H), 6,96 - 6,88 (m, 3H), 6,66 (s, 1H), 6,20 (s ancho, 1H), 4,66 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,78 (t, J = 5,4 Hz, 2H).

35

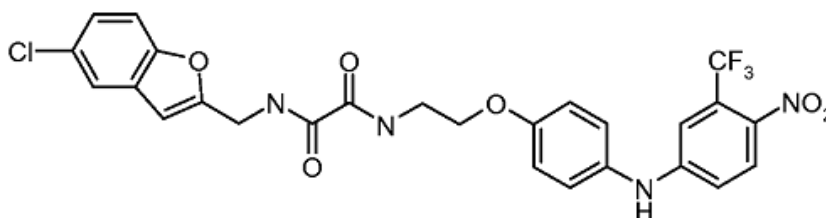


40

**Compuesto 229:** N<sup>1</sup>-((5-fluorobenzofuran-2-il)metil)-N<sup>2</sup>-(2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino)fenoxi)etil)oxalamida.

45 (ES, *m/z*): [MH]<sup>-</sup> 559,25; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,38 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,19 - 7,9 (m, 4H), 7,02 - 6,87 (m, 4H), 6,63 (s, 1H), 4,64 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,77 (m, 2H).

50



55

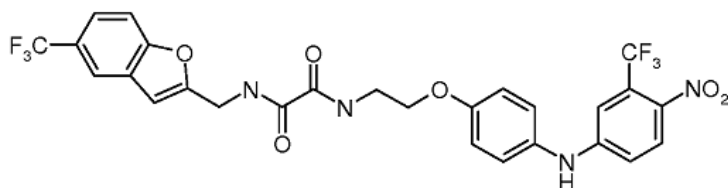
**Compuesto 230:** N<sup>1</sup>-((5-clorobenzofuran-2-il)metil)-N<sup>2</sup>-(2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino)fenoxi)etil)oxalamida.

60 (ES, *m/z*): [MH]<sup>-</sup> 575,29; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 3H), 6,96 - 6,88 (m, 3H), 6,61 (s, 1H), 6,17 (s ancho, 1H), 4,64 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,77 (m, 2H).

**Ejemplo 34: Preparación del Compuesto 231 (Referencia):**

65

5



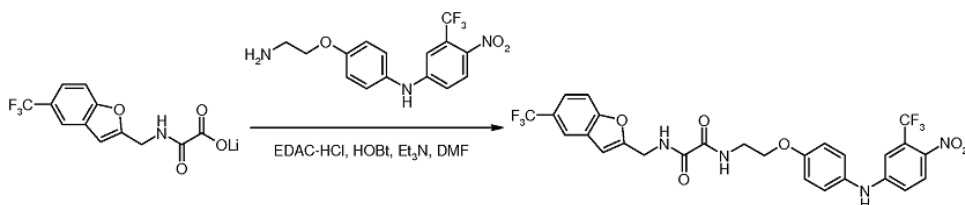
10

Compuesto 231

15 **Etapas 1-7.** La formación de [4-(2-amino-etoxi)-fenil]-(4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-amina se llevó a cabo de una manera análoga a la que se describe en la síntesis del compuesto 224 y la formación de 2-((5-trifluorometilbenzofuran-2-il)metilamino)-2-oxoacetato de litio se llevó a cabo de una manera análoga a la que se describe en la síntesis del compuesto 223.

20 **Eta 8. Formación de N¹-[2-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]fenoxi)etil]-N²-[5-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]metil]-etandiamida (# 231).**

25

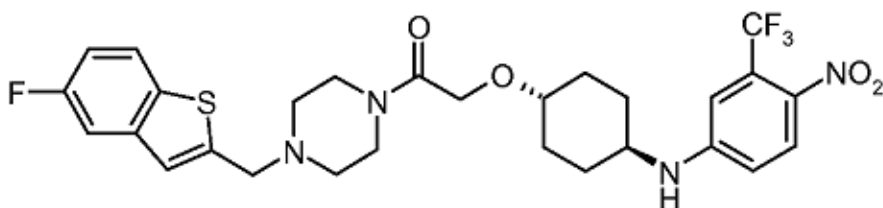


30

La mezcla de ([5-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]metil]carbamoil)formiato de litio (130 mg, en bruto), EDAC · HCl (166 mg, 0,87 mmol), HOBT (58,3 mg, 0,43 mmol), y trietilamina (87,3 mg, 0,86 mmol) en N, N-dimetilformamida (10 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente antes de la adición de N-[4-(2-aminoetoxi)fenil]-4-nitro-3-(trifluorometil)anilina (100 mg, 0,29 mmol). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se inactivó mediante la adición de agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar N¹-[2-(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]fenoxi)etil]-N²-[5-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]metil]-etandiamida como un sólido amarillo (9,3 mg, 5%). (ES,  $m/z$ ): [MH]<sup>+</sup> 609,25; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,90 (s ancho, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,19 – 7,12 (m, 3H), 7,00 - 6,90 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,71 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,14 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,81 (m, 2H).

35

45



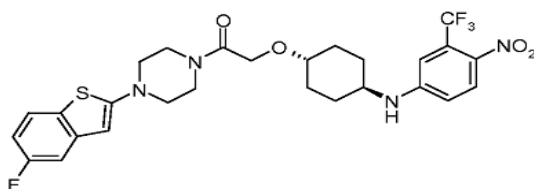
50

**Compuesto 234:** 1-[4-[(5-fluoro-1-benzotiofen-2-il)metil]piperazin-1-il]-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]fenil]amino]ciclohexil]oxi]etan-1-ona.

55

(ES,  $m/z$ ): [M + H]<sup>+</sup> 595,00; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,01 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,70 (s ancho, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,18 – 7,2 (m, 2H), 6,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,68 - 3,52 (solapamiento m, 4H), 3,40 (m, 2H), 2,55 (m, 3H), 2,2 (m, 4H), 1,54 (m, 2H), 1,26 (m, 2H).

60



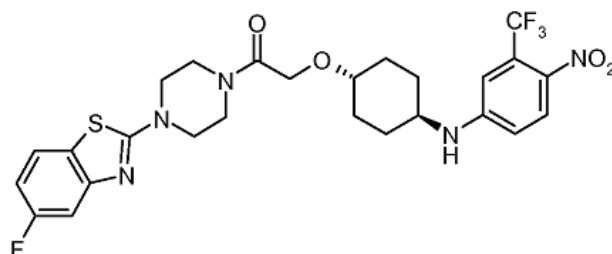
65

**Compuesto 236:** 1-(4-(5-fluorobenzotiofen-2-il)piperazin-1-il)-2-((4-((4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)amino)ciclohexil)oxi)etanona.

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  581,00;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,05 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,71 (dd,  $J = 5,1, 8,7$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,25 (dd,  $J = 2,4, 10,2$  Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,93 - 6,83 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,62 - 3,55 (m, 4H), 3,48 - 3,24 (m, 6H), 2,05 - 1,94 (m, 4H), 1,43 - 1,18 (m, 4H).

10

15

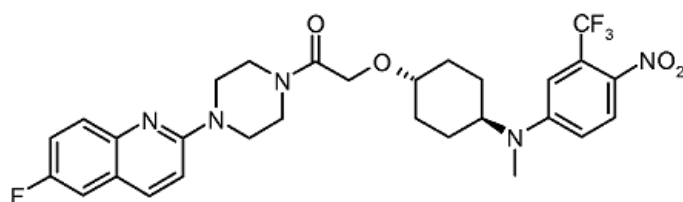


**1-[4-(5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)piperazin-1-il]-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil-1]amino]ciclohexil]oxi]etan-1-ona (# 237).**

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  582,05;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,01 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,52 (dd,  $J = 8,8, 5,6$  Hz, 1H), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 6,89-6,84 (m, 2H), 6,63 (dd,  $J = 9,2, 2,8$  Hz, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,75 (m, 6H), 3,64 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,12 (m, 4H), 1,47 (m, 2H), 1,29 (m, 2H).

25

30



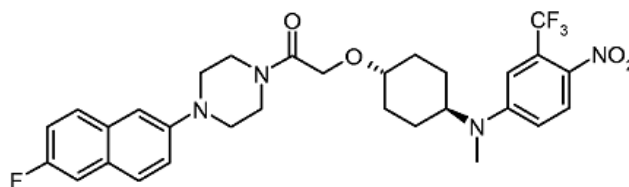
35

**Compuesto 247:** 1-(4-(6-fluoroquinolin-2-il)piperazin-1-il)-2-(4-(metil(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)amino)ciclohexiloxi) etanona.

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  589,95;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,05-8,00 (m, 2H), 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,37 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,25 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,8 - 7,1 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,88 - 3,71 (m, 9H), 3,50 - 3,32 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,27 - 2,23 (m, 2H), 1,85 - 1,71 (m, 4H), 1,60 - 1,47 (m, 2H).

45

50



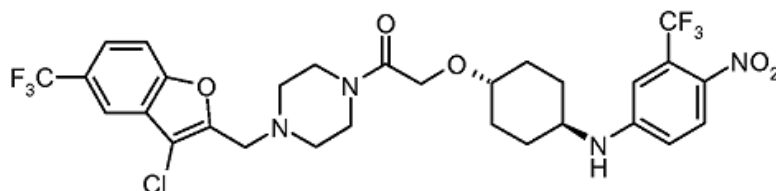
**Compuesto 248:** 1-(4-(6-fluoronaftalen-2-il)piperazin-1-il)-2-(4-(metil(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)amino)ciclohexiloxi) etanona.

55

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  589,15;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,05 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 2H), 7,41 - 7,21 (m, 4H), 6,98 (s, 1H), 6,77 (dd,  $J = 9,3, 3,0$  Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,90 - 3,85 (m, 4H), 3,74 - 3,71 (m, 1H), 3,45 - 3,40 (m, 1H), 3,32-3,31 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,28 - 2,24 (m, 2H), 1,90 - 1,84 (m, 2H), 1,70 - 1,46 (m, 4H).

60

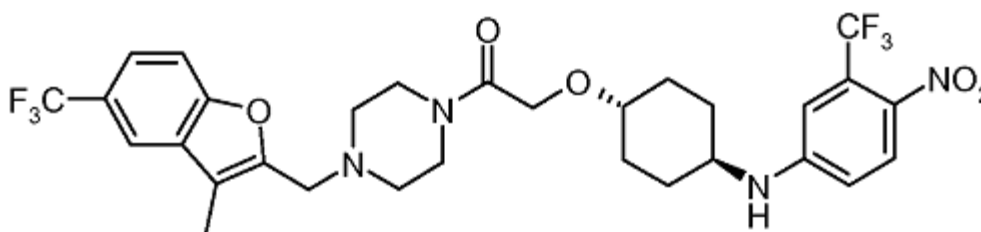
65



**Compuesto 253:** 1-(4-[[3-cloro-5-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil) fenil] amino]ciclohexil]oxi]etan-1-ona.

5 (ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  663,30;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,03 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (m, 2H), 6,98 (d,  $J = 2,7$  Hz, 1H), 6,77 (dd,  $J = 9,0, 2,7$  Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,41 (m, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,09 (m, 4H), 1,54 - 1,2 (m, 4H).

10



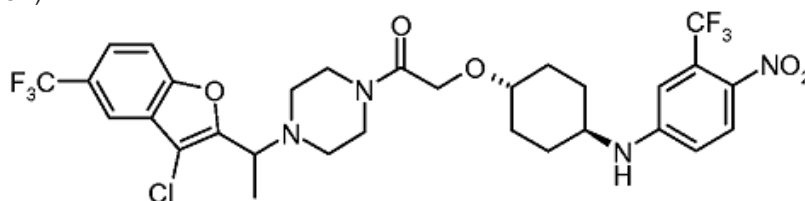
15

**Compuesto 254:** 2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]-1-(4-[1-[5-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il] etil]piperazin-1-il)etan-1-ona.

20

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  643,30;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  8,07 - 8,02 (d solapamiento, 2H), 7,78 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,58 (dd,  $J = 9,0, 1,5$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,05 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,82 (dd,  $J = 9,3, 2,4$  Hz, 1H), 4,08 (m, 3H), 3,42 (m, 5H), 3,27 (m, 1H), 2,50 (s, 2H), 2,40 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,45 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H), 1,34 - 1,23 (m, 5H).

25



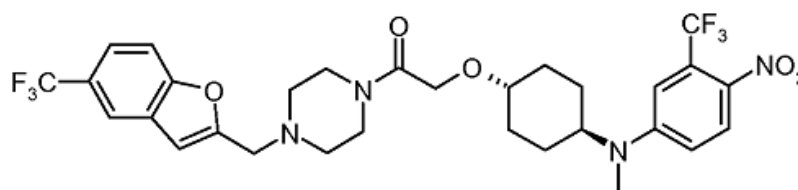
30

**Compuesto 255:** 2-1-(4-[1-[3-cloro-5-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]etil]piperazin-1-il)-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil) fenil]amino]ciclohexil]oxi]etan-1-ona.

35

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  677,10;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7,98 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 6,92 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,71 (dd,  $J = 9,0, 2,4$  Hz, 1H), 4,72 (s ancho, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,69 (s ancho, 4H), 3,32 (m, 2H), 3,00 (br m, 4H), 1,98 (m, 4H), 1,72 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H), 1,30 (solapamiento m ancho, 4H).

40



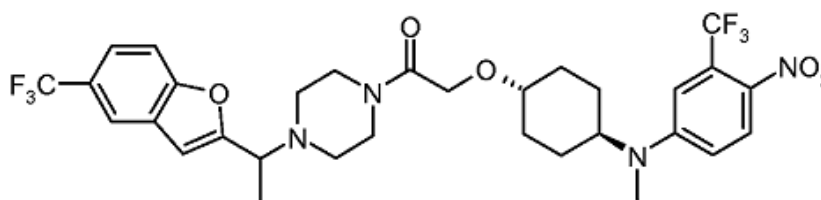
45

**Compuesto 256:** 2-[[4-[metil[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]-1-(4-[[5-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il] metil] piperazin-1-il)etan-1-ona.

50

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  643,10;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7,95 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,52 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (m, 4H), 3,25 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,52 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 1,69 - 1,43 (m, 4H), 1,41 - 1,29 (m, 2H).

55



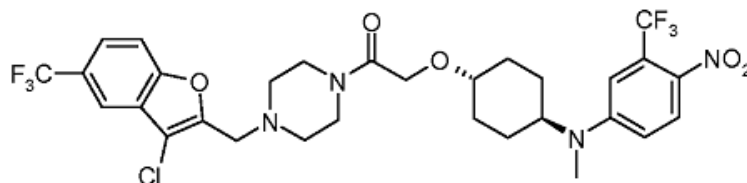
60

65

**Compuesto 257: 2-[[4-[metil[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]-1-(4-[1-[5-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]etil]piperazin-1-il)etan-1-ona.**

5 (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 657,15; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,06 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,7, 1,8 Hz, 1H), 7,08 (solapamiento s y d, 2H), 6,90 (s, 1H), 4,05 (solapamiento s y m, 3H), 3,87 (m, 1H), 3,45 (m, 4H), 3,23 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,45 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,38 (m, 2H).

10



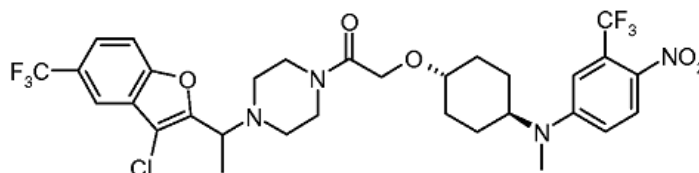
15

**Compuesto 258: 1-(4-[[3-cloro-5-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[4-[metil[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]etan-1-ona.**

20

(ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 677,25; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 6,98 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 6,6, 3,0 Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,85 (s ancho, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,62 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,65 - 1,35 (solapamiento m, 4H).

25



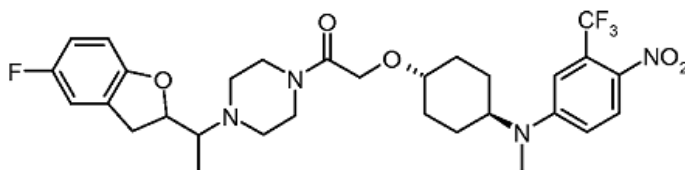
30

**Compuesto 259: 1-(4-[1-[3-cloro-5-(trifluorometil)-1-benzofuran-2-il]etil]piperazin-1-il)-2-[[4-[metil[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]etan-1-ona.**

35

(ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 691,10; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,07 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 2H), 7,74 (d, J = 1,2, 9,0 Hz, 1H), 7,06 (solapamiento s y d, 2H), 4,15 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,42 (m, 4H), 3,20 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,50 (m ancho, 4H), 1,95 (m, 2H), 1,51 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,50 - 1,21 (m, 6H).

40



45

**50 Los compuestos 262 y 262-10: 1-(4-((S)-1-((R)-5-fluoro-2,3-dihidrobenzofuran-2-il)etil)piperazin-1-il)-2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino)ciclohexiloxi)etanona y 1-(4-((S)-1-((S)-5-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-2-il)etil)piperazin-1-il)-2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino)ciclohexiloxi)etanona.**

(E/S, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 595,10; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,05 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,65 (dd, J = 4,2, 8,7 Hz, 1H), 4,80 (m ancho, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,80 - 3,50 (solapamiento m, 5H), 3,40 (m, 1H), 3,32 - 3,08 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,78 - 2,48 (solapamiento m, 4H), 2,24 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,70 - 1,40 (m, 4H), 1,10 (d, J = 5,1 Hz, 3H).

55

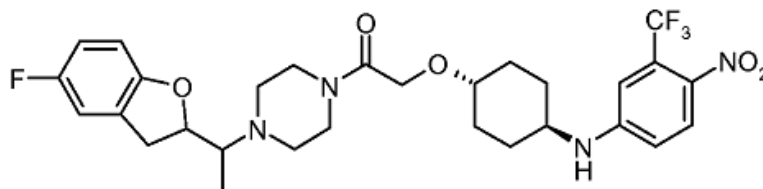
(ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 609,20; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,05 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 3,0, 9,3 Hz, 2H), 6,63 (m, 1H), 4,80 (br m, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,65 - 3,34 (solapamiento m, 6H), 3,14 (d aparente, J = 9,0 Hz, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,69 (m, 3H), 2,23 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,72 - 1,39 (solapamiento m, 4H), 1,12 (d, J = Hz, 3H).

60

Las asignaciones estereoquímicas relativas son provisionales.

65

5



10

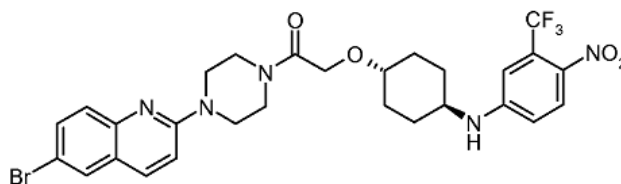
15 **Los compuestos 260 y 260-10:** 1-(4-((S)-1-((R)-5-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-2-il)etil)piperazin-1-il)-2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino)ciclohexiloxi)etanona y 1-(4-((S)-1-((S)-5-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-2-il)etil)piperazin-1-il)-2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino)ciclohexiloxi)etanona.

(E/S, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 595,10; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,79 (dd, J = 8,4, 20 9,6 Hz, 1H), 6,65 (m, 2H), 4,82 (s ancho, 1H), 4,46 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,75 - 3,10 (m, 8H), 2,80 - 2,45 (m, 4H), 2,14 (m, 4H), 1,50 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 1,10 - 1,8 (d, J = 9,0 Hz, 3H).

(E/S, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 595,10; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,03 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 6,64 (m, 2H), 4,80 (s ancho, 1H), 4,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 3,69 - 3,32 (m ancho, 6H), 3,13 (m, 2H), 2,86 (m, 25 1H), 2,67 (s ancho, 3H), 2,14 (m, 4H), 1,46 (m, 2H), 1,28 (m, 2 Hz), 1,12 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

Las asignaciones estereoquímicas relativas son provisionales.

30



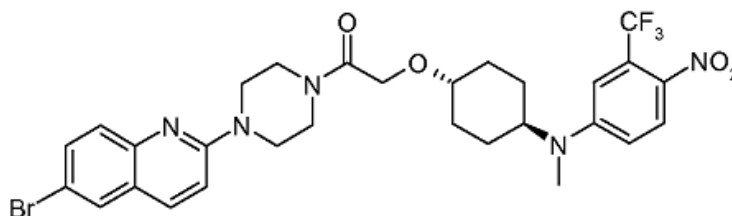
35

**Compuesto 266:** 2-[[4-[(4-nitro-3-trifluorometil-fenil)amino]ciclohexil]oxi]-1-[4-(6-bromoquinolin-2-il)piperazin-1-il] etan-1-ona.

40

(Cl, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 636; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,05 (dd, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,9 Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,85 (dd, J = 9,7 Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,80 - 3,68 (m, 4H), 3,62 - 3,54 (m, 4H), 3,52 - 3,43 (m, 1H), 3,42-3,34 (m, 1H), 2,09 - 1,91 (m, 4H), 1,45 - 1,18 (m, 4H).

45



50

55

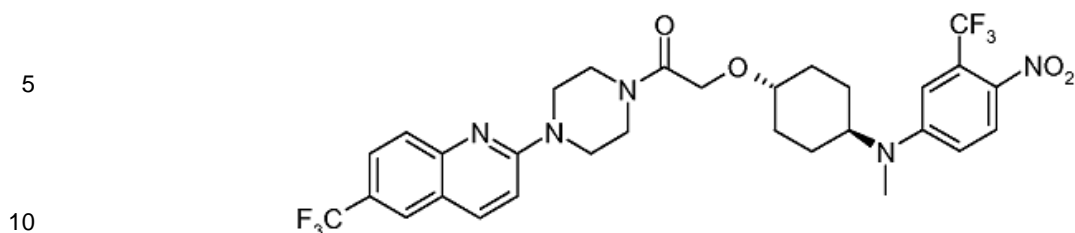
**Compuesto 269:** 2-[[4-[metil-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]-1-[4-(6-bromoquinolin-2-il)piperazin-1-il] etan-1-ona.

(Cl, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 650; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,06 (dd, J = 9,2 Hz, 3,0 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,9 Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,14 - 7,5 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,99 - 3,90 (m, 1H), 3,81 - 3,68 (m, 4H), 3,63 - 3,55 (m, 4H), 3,42 - 3,34 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,16 - 2,6 (m, 2H), 1,72-1,56 (m, 4H), 1,52 - 1,38 (m, 2H).

60

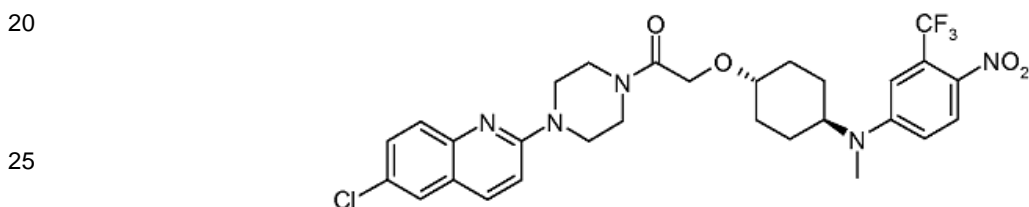
65





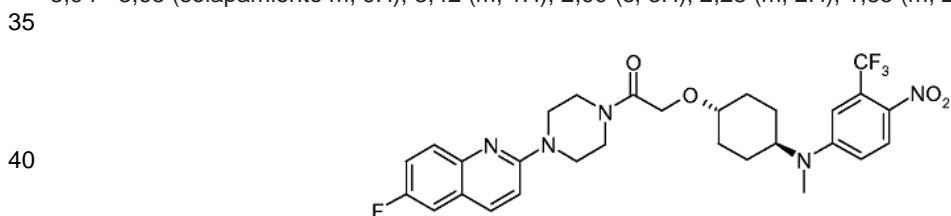
**Compuesto 245:** 2-[[[(1r, 4r)-4-[metil[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]-1-[4-[6-(trifluorometil)quinolin-2-il]piperazin-1-il]etan-1-ona.

15 (ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  640,35;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,16 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 8,09 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,33 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 7,09 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,92 (solapamiento m, 5H), 3,77 (m, 4H), 3,49 (m ancho, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,27 (m, 2H), 1,90 1,70 (m, 4 Hz, 1,62 1,48 (m, 2H).



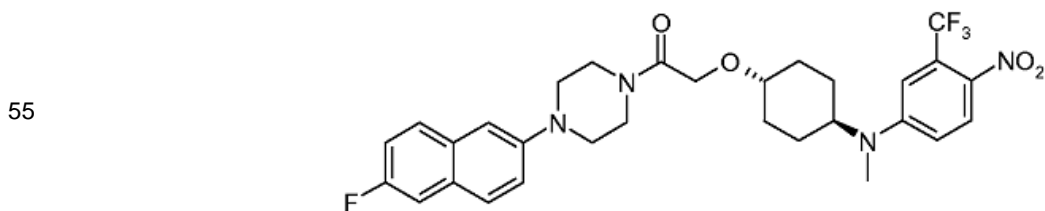
**Compuesto 246:** 1-[4-(6-cloroquinolin-2-il)piperazin-1-il]-2-[[4-[metil[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil] amino] ciclohexil] oxil] etan-1-ona.

30 (ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  606,30;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,05 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70 - 7,35 (solapamiento m, 3H), 7,00 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 6,98 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,77 (dd,  $J = 2,8, 9,2$  Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,94 - 3,68 (solapamiento m, 9H), 3,42 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 - 1,40 (m, 4H).



**Compuesto 247:** 1-(4-(6-fluoroquinolin-2-il)piperazin-1-il)-2-(4-(metil(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)amino) ciclohexiloxil) etanona.

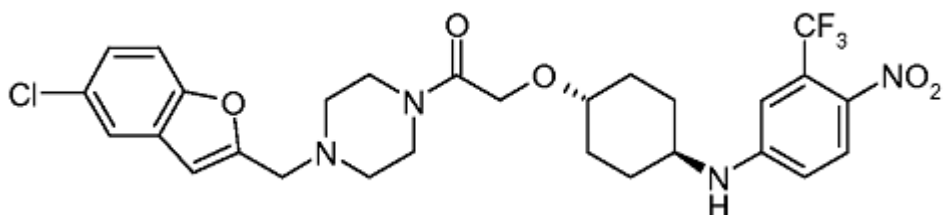
45 (ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  589,95;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,05-8,00 (m, 2H), 7,71 - 7,68 (m, 1H), 7,37 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,25 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,8 - 7,1 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,88 - 3,71 (m, 9H), 3,50 - 3,32 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,27 - 2,23 (m, 2H), 1,85 - 1,71 (m, 4H), 1,60 - 1,47 (m, 2H).



**Compuesto 248:** 1-(4-(6-fluoronaftalen-2-il)piperazin-1-il)-2-(4-(metil(4-nitro-3-(trifluorometil)fenil)amino) ciclohexiloxil) etanona.

60 (ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  589,15;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,05 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 7,73 (solapamiento m, 2H), 7,41 - 7,21 (solapamiento m, 4H), 6,98 (s, 1H), 6,77 (dd,  $J = 9,3, 3,0$  Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,88 (m, 4H), 3,73 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,32 (m, 4H), 2,90 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,48 (m, 2H).

5



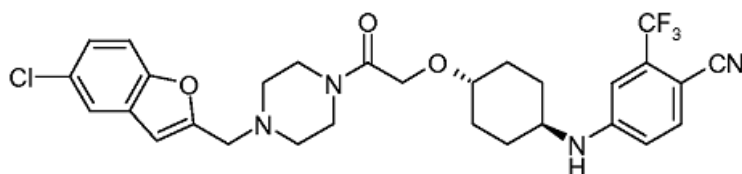
10

**Compuesto 178:** 1-[4-[(5-cloro-1-benzofuran-2-il)metil]piperazin-1-il]-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino] ciclohexil]oxi]etan-1-ona.

15

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  594,95;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,04 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,19 – 7,26 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,63 (m, 2H), 4,44 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,51 - 3,85 (m, 6H), 3,39 - 3,42 (m, 2H), 2,56 (s ancho, 4H), 2,3 – 2,14 (m, 4H), 1,41 - 1,59 (m, 2H), 1,12 – 1,28 (m, 2H).

20



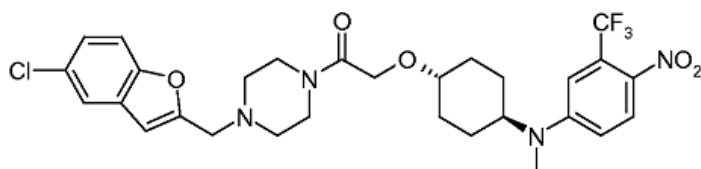
25

**Compuesto 274:** 2-[[4-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]1-[4-(5-clorobenzofuran-2-il)metil]piperazin-1-il]etan-1-ona.

30

(CI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  575;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  7,69 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,66 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,28 (dd,  $J = 8,7$  Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,08 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,84 (dd,  $J = 8,7$  Hz, 2,2 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,49-3,26 (m, 6H), 2,52 - 2,40 (m, 4H), 2,02 - 1,86 (m, 4H), 1,39 - 1,25 (m, 2H), 1,23 – 1,11 (m, 2H).

35



40

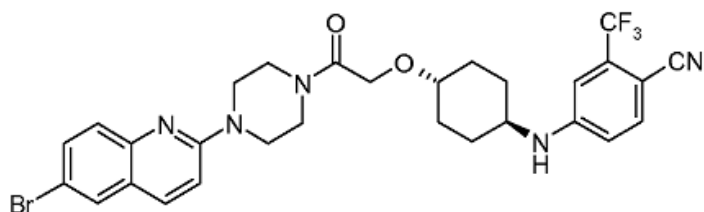
**Compuesto 275:** 2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]1-[4-(5-clorobenzofuran-2-il)metil]piperazin-1-il]etan-1-ona.

45

(CI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  609;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  8,07 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,28 (dd,  $J = 8,7$  Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,12 – 7,5 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,96 - 3,87 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,50 - 3,40 (m, 4H), 3,34 - 3,25 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,53 - 2,40 (m, 4H), 2,08 - 1,99 (m, 2H), 1,69 - 1,53 (m, 4H), 1,46 - 1,33 (m, 2H).

50

55

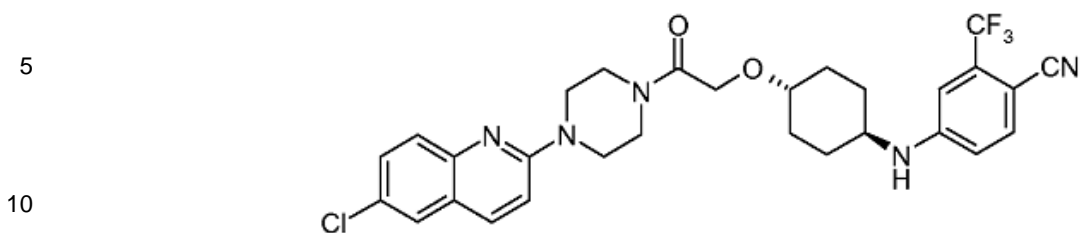


60

**Compuesto 271:** 2-[[4-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]1-[4-(6-bromoquinolin-2-il)metil]piperazin-1-il]etan-1-ona.

(CI,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  616;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  8,06 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,97 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,63 (dd,  $J = 8,9$  Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,51 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,32 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 7,10 (d,  $J = 7,8$  Hz,

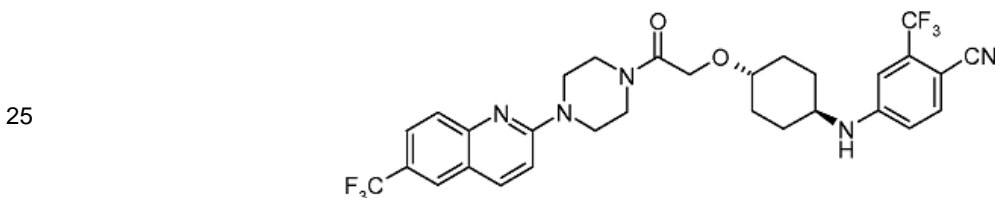
1H), 7,01 (s, 1H), 6,85 (dd, J = 8,7 Hz, 2,2 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,79 - 3,68 (m, 4H), 3,62 - 3,55 (m, 4H), 3,47-3,32 (m, 2H), 2,07 - 2,00 (m, 2H), 1,98 - 1,90 (m, 2H), 1,43 - 1,31 (m, 2H), 1,28 - 1,16 (m, 2H).



**Compuesto 272:** 2-[(4-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi]-1-[4-(6-cloroquinolin-2-il)piperazin-1-il]etan-1-ona.

15 (Cl, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 572; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,9 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,85 (dd, J = 8,7 Hz, 2,3 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,79 - 3,68 (m, 4H), 3,62 - 3,54 (m, 4H), 3,47-3,32 (m, 2H), 2,08 - 2,00 (m, 2H), 1,98 - 1,90 (m, 2H), 1,44 - 1,31 (m, 2H), 1,28 - 1,16 (m, 2H).

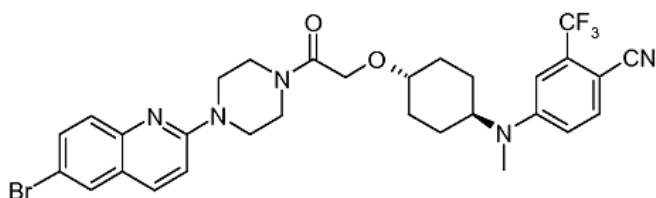
20



30 **Compuesto 273:** 2-[(4-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi]-1-[4-[6-(trifluorometil)quinolin-2-il]piperazin-1-il]etan-1-ona.

35 (Cl, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 606; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,23 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 8,9 Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,72-7,66 (m, 3H), 7,39 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,85 (dd, J = 8,7 Hz, 2,2 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,86 - 3,75 (m, 4H), 3,63 - 3,56 (m, 4H), 3,47 - 3,32 (m, 2H), 2,08 - 2,00 (m, 2H), 1,98 - 1,90 (m, 2H), 1,44 - 1,31 (m, 2H), 1,28 - 1,16 (m, 2H).

40

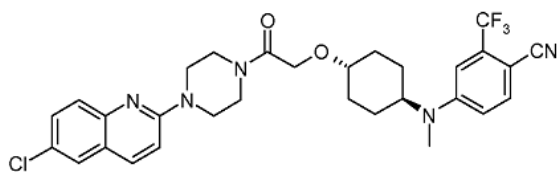


45

**Compuesto 281:** 2-[(4-[metil[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi]-1-[4-(6-bromoquinolin-2-il)piperazin-1-il]etan-1-ona.

50 (Cl, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 630; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,9 Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,13 - 7,7 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,94 - 3,84 (m, 1H), 3,79 - 3,69 (m, 4H), 3,63 - 3,55 (m, 4H), 3,41 - 3,32 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,14 - 2,05 (m, 2H), 1,69 - 1,55 (m, 4H), 1,51 - 1,38 (m, 2H).

55



60

**Compuesto 282:** 2-[(4-[metil[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi]-1-[4-(6-cloroquinolin-2-il)piperazin-1-il]etan-1-ona.

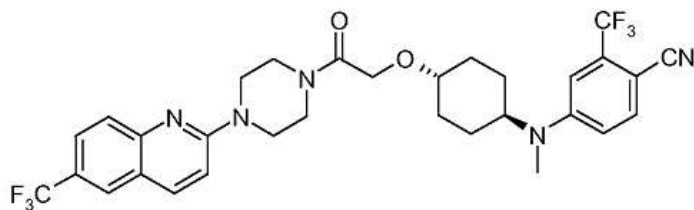
65 (Cl, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 586; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,06 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,6 - 7,50 (m, 2H), 7,33 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,94 - 3,84 (m, 1H), 3,81

- 3,68 (m, 4H), 3,63 - 3,55 (m, 4H), 3,41 - 3,32 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,14 - 2,05 (m, 2H), 1,69 - 1,55 (m, 4H), 1,51-1,38 (m, 2H).

**Ejemplo 35: Preparación del Compuesto 283:**

5

10



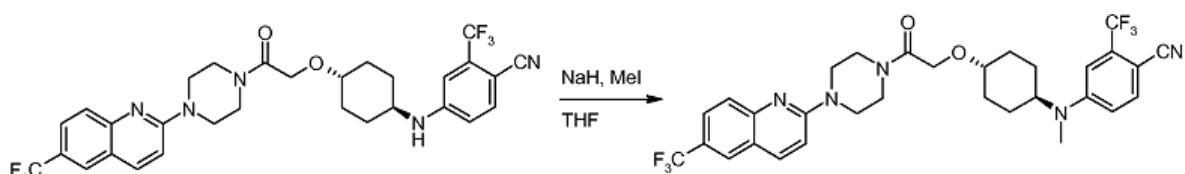
**Compuesto 283**

15

**Formación de 2-[(4-[metil[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)-oxi]1-[4-[6-(trifluorometil)quinolin-2-il]-piperazin-1-il]etan-1-ona (# 283).**

20

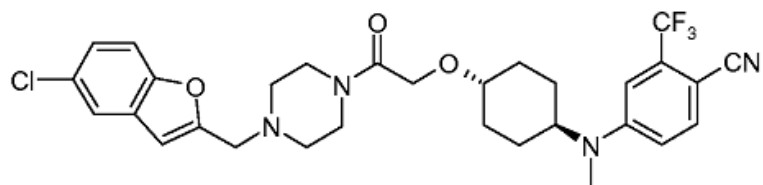
25



A una solución de 2-[(4-[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi]1-[4-[6-(trifluorometil)quinolin-2-il]piperazin-1-il]etan-1-ona (100 mg, 0,16 mmol) en THF (3 ml) se añadió hidruro de sodio (25 mg, 0,63 mmol, 3,9 eq.) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se trató con yodometano (100 mg, 0,7 mmol, 4 eq.) y se agitó durante 5 días. La mezcla resultante se diluyó con agua (30 ml), y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para dar un residuo del que se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/heptanos para proporcionar 2-[(4-[metil[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)-oxi]1-[4-[6-(trifluorometil)quinolin-2-il]piperazin-1-il]etan-1-ona como un sólido amarillo (100 mg, 98%). (Cl, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 620; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,24 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,13 - 7,7 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,94 - 3,76 (m, 5H), 3,63 - 3,57 (m, 4H), 3,41 - 3,32 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,14 - 2,5 (m, 2H), 1,69 - 1,57 (m, 4H), 1,50 - 1,38 (m, 2H).

40

45

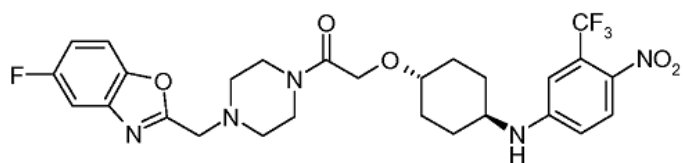


50

**Compuesto 284: 2-[(4-[metil[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi]1-[4-(6-clorobenzofuran-2-ilmetil)-piperazin-1-il]etan-1-ona.**

(Cl, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 589 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7,76 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 - 7,4 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,91 - 3,80 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,51 - 3,39 (m, 4H), 3,33 - 3,23 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,54 - 2,38 (m, 4H), 2,07 - 1,97 (m, 2H), 1,66 - 1,49 (m, 4H), 1,46 - 1,31 (m, 2H).

60



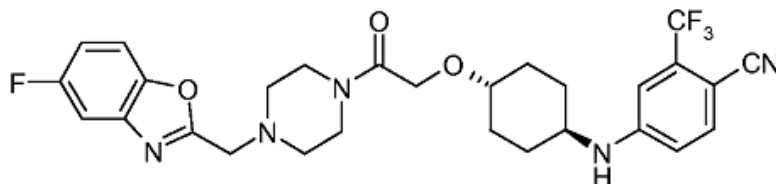
65

**Compuesto 285**

**Etapas 5. Formación de 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi]1-[4-(5-fluorobenzoxazol-2-ilmetil) piperazin-1-il]etan-1-ona (# 285).**

(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  580;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,05 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 7,77 (dd,  $J = 4,3$  Hz, 9,4 Hz, 1H), 7,62 (dd,  $J = 8,7$  Hz, 2,6 Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,26 (td,  $J = 9,6$  Hz, 2,6 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,84 (dd,  $J = 9,3$  Hz, 2,5 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,51 - 3,38 (m, 5H), 3,36 - 3,26 (m, 1H), 2,60 - 2,50 (m, 4H), 2,04 - 1,88 (m, 4H), 1,40 - 1,15 (m, 4H).

10

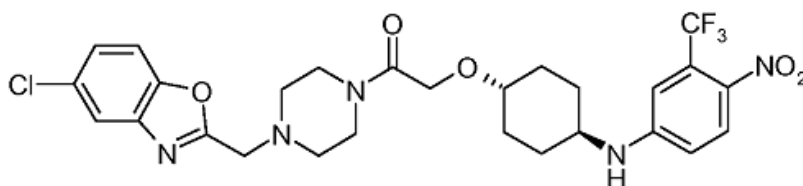


15

**Compuesto 286: 2-[(4-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi]1-[4-(5-fluorobenzoxazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]etan-1-ona.**

(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  560;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,77 (dd,  $J = 4,3$  Hz, 9,0 Hz, 1H), 7,69 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,62 (dd,  $J = 8,8$  Hz, 2,6 Hz, 1H), 7,26 (td,  $J = 9,0$  Hz, 2,6 Hz, 1H), 7,08 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,84 (dd,  $J = 8,7$  Hz, 2,2 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,51 - 3,27 (m, 6H), 2,60 - 2,50 (m, 4H), 2,02 - 1,86 (m, 4H), 1,38 - 1,26 (m, 2H), 1,24 - 1,12 (m, 2H).

30

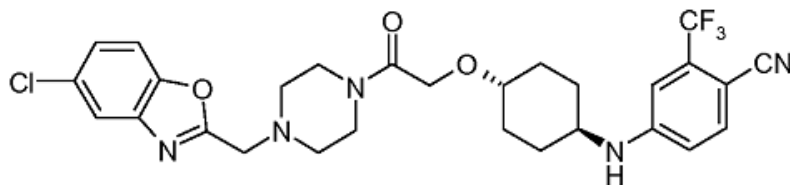


35

**Compuesto 287: 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)-oxi]1-[4-(5-clorobenzoxazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]etan-1-ona.**

(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  595;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,05 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,86 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,84 (dd,  $J = 9,3$  Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,52 - 3,38 (m, 5H), 3,36 - 3,26 (m, 1H), 2,60 - 2,50 (m, 4H), 2,04 - 1,88 (m, 4H), 1,40 - 1,15 (m, 4H).

45

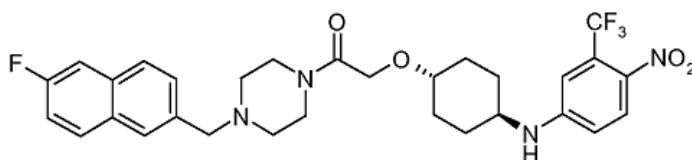


50

**Compuesto 288: 2-[(4-[[4-ciano-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)-oxi]1-[4-(5-clorobenzoxazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]etan-1-ona.**

(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  576;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7,8 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,77 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,44 (dd,  $J = 8,7$  Hz, 2,3 Hz, 1H), 7,08 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,84 (dd,  $J = 8,7$  Hz, 2,2 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,50 - 3,26 (m, 6H), 2,60 - 2,50 (m, 4H), 2,02 - 1,86 (m, 4H), 1,38 - 1,26 (m, 2H), 1,24 - 1,12 (m, 2H).

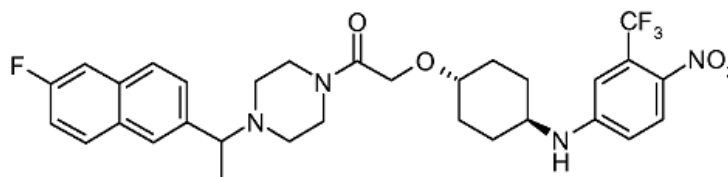
60



65

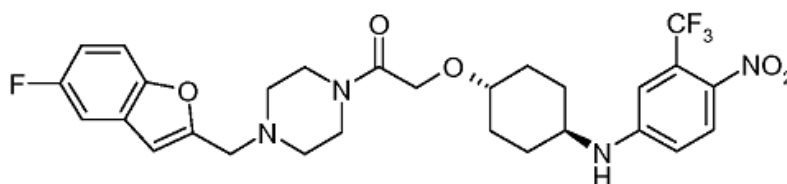
**Compuesto 297:** 2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]1-[4-(6-fluoronaftalen-2-ilmetil)piperazin-1-il] etan-1-ona.

(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  589;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,05 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,98 (dd,  $J = 9,1$  Hz, 5,9 Hz, 1H), 7,88 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (dd,  $J = 10,4$  Hz, 2,6 Hz, 1H), 7,54 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,84 (dd,  $J = 9,3$  Hz, 2,5 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,51 - 3,39 (m, 5H), 3,32 - 3,27 (m, 1H), 2,45 - 2,33 (m, 4H), 2,04 - 1,88 (m, 4H), 1,41 - 1,14 (m, 4H).



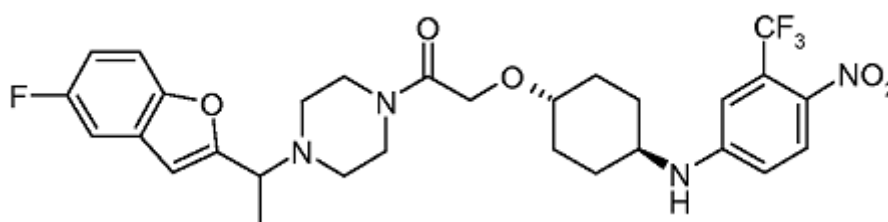
**Compuesto 298:** 2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]1-[4-[1-(6-fluoronaftalen-2-il)etil]piperazin-1-il] etan-1-ona.

(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  603;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,05 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,98 (dd,  $J = 9,1$  Hz, 5,8 Hz, 1H), 7,87 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66 (dd,  $J = 10,4$  Hz, 2,6 Hz, 1H), 7,56 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,83 (dd,  $J = 9,3$  Hz, 2,5 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,62 (q,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 3,48 - 3,35 (m, 5H), 3,34 - 3,24 (m, 1H), 2,47 - 2,26 (m, 4H), 2,00 - 1,85 (m, 4H), 1,39 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H), 1,35 - 1,12 (m, 4H).



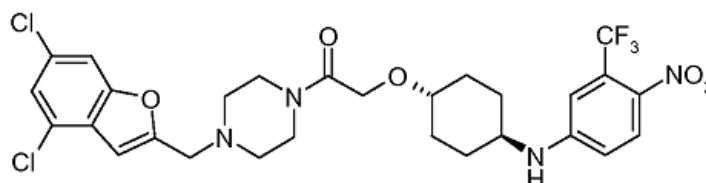
**Compuesto 179:** 1-[4-[[5-fluoro-1-benzofuran-2-il)metil]piperazin-1-il]-2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil) fenil] amino]ciclohexil]oxi]jetan-1-ona.

(ES,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  579,15;  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,41 (dd,  $J = 3,9$  Hz, 9,0 Hz, 1H), 7,27 (d,  $J = 10,2$  Hz, 1H), 7,7 - 7,14 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,83 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 6,60 (dd,  $J = 2,7$  Hz, 9,0 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,01 (s ancho, 4H), 3,11 - 3,37 (solapamiento m, 6H), 2,00 - 2,15 (m, 4H), 1,15 - 1,44 (m, 4H).



**Compuesto 304:** 2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]1-[4-[1-(5-fluorobenzofuran-2-il)etil] piperazin 1-il]jetan-1-ona.

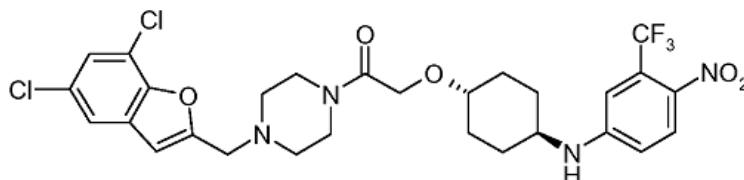
(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  593;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,05 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,56 (dd,  $J = 8,9$  Hz, 4,2 Hz, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,10 - 7,03 (m, 2H), 6,82 (dd,  $J = 9,2$  Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,98 (q,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 3,48 - 3,35 (m, 5H), 3,33 - 3,23 (m, 1H), 2,58 - 2,45 (m, 2H), 2,43 - 2,32 (m, 2H), 2,00 - 1,83 (m, 4H), 1,42 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H), 1,34 - 1,09 (m, 4H).



**Compuesto 318: 2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]1-[4-(4,6-diclorobenzofuran-2-ilmetil) piperazin-1-il]etan-1-ona.**

5 (Cl,  $m/z$ ): [M + H]<sup>+</sup> 629; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,84 (dd, J = 9,2 Hz, 2,3 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,50 - 3,38 (m, 5H), 3,36 - 3,27 (m, 1H), 2,53 - 2,39 (m, 4H), 2,03 - 1,87 (m, 4H), 1,39 - 1,14 (m, 4H).

10

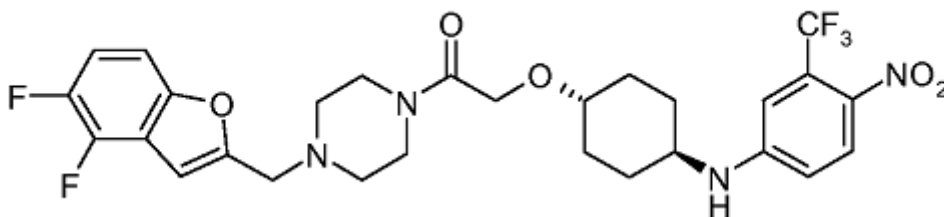


15

**Compuesto 319: 2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]1-[4-(5,7-diclorobenzofuran-2-ilmetil) piperazin-1-il]etan-1-ona.**

20 (Cl,  $m/z$ ): [M + H]<sup>+</sup> 629; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,05 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,84 (dd, J = 9,3 Hz, 2,5 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,50 - 3,38 (m, 5H), 3,36 - 3,27 (m, 1H), 2,52 - 2,40 (m, 4H), 2,03 - 1,87 (m, 4H), 1,39 - 1,14 (m, 4H).

25

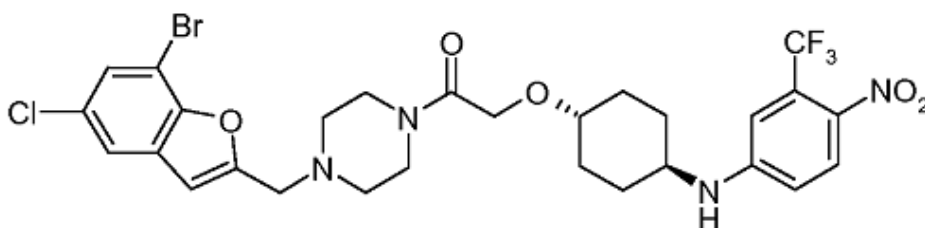


30

**Compuesto 320: 2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]1-[4-(4,5-difluorobenzofuran-2-ilmetil) piperazin-1-il]etan-1-ona.**

35 (Cl,  $m/z$ ): [M + H]<sup>+</sup> 597; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,05 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,84 (dd, J = 9,3 Hz, 2,5 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,49 - 3,39 (m, 5H), 3,35 - 3,27 (m, 1H), 2,52 - 2,41 (m, 4H), 2,03 - 1,88 (m, 4H), 1,39 - 1,14 (m, 4H).

40



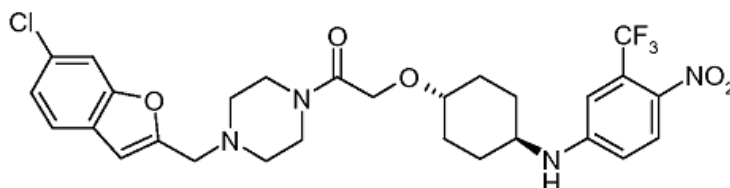
45

50

**Compuesto 321: 2-[[4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil]oxi]1-[4-(5-cloro-7-bromobenzofurano-2-ilmetil) piperazin-1-il] etan-1-ona.**

55 (Cl,  $m/z$ ): [M + H]<sup>+</sup> 673; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6): δ 8,05 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,84 (dd, J = 9,3 Hz, 2,3 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,50 - 3,38 (m, 5H), 3,36 - 3,26 (m, 1H), 2,53 - 2,40 (m, 4H), 2,03 - 1,87 (m, 4H), 1,38 - 1,13 (m, 4H).

60

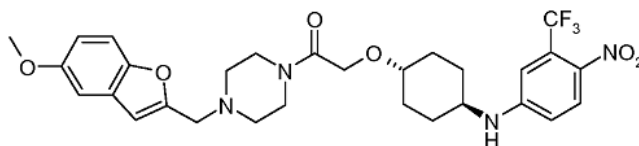


65

**Compuesto 322: 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi]1-[4-(6-clorobenzofuran-2-ilmetil)piperazin-1-il]etan-1-ona.**

(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  595;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,05 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,26 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,87 - 6,80 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,48-3,38 (m, 5H), 3,36 - 3,27 (m, 1H), 2,52 - 2,39 (m, 4H), 2,03 - 1,87 (m, 4H), 1,39-1,14 (m, 4H).

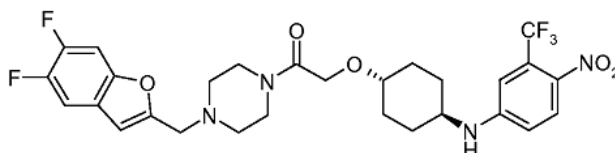
10



**15 Compuesto 323: 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi]1-[4-(5-metoxibenzofuran-2-ilmetil)piperazin-1-il]etan-1-ona.**

(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  591;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,05 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,10 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,85 (dd,  $J = 8,9$  Hz, 2,6 Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,48 - 3,38 (m, 5H), 3,36 - 3,27 (m, 1H), 2,50 - 2,38 (m, 4H), 2,03 - 1,88 (m, 4H), 1,38 - 1,14 (m, 4H).

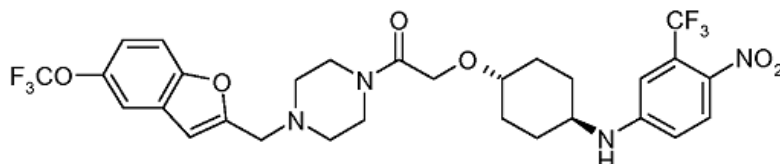
25



**30 Compuesto 325: 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi]1-[4-(5,6-difluorobenzofuran-2-ilmetil) piperazin-1-il]etan-1-ona.**

(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  596;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,05 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,80 (dd,  $J = 10,6$  Hz, 6,6 Hz, 1H), 7,65 (dd,  $J = 10,5$  Hz, 8,2 Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,86 - 6,80 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,48-3,39 (m, 5H), 3,35 - 3,28 (m, 1H), 2,50 - 2,39 (m, 4H), 2,03 - 1,88 (m, 4H), 1,39 - 1,15 (m, 4H).

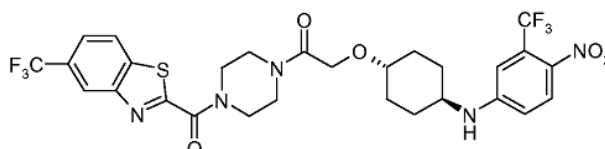
40



**45 Compuesto 326: 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi]1-[4-[5-(trifluorometoxi)benzofuran-2-ilmetil] piperazin-1-il]etan-1-ona.**

(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  645;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,05 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,42 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,25 (dd,  $J = 8,9$  Hz, 2,5 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,84 (dd,  $J = 9,2$  Hz, 2,5 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,49 - 3,39 (m, 5H), 3,35 - 3,27 (m, 1H), 2,51 - 2,41 (m, 4H), 2,02 - 1,86 (m, 4H), 1,38-1,14 (m, 4H).

55



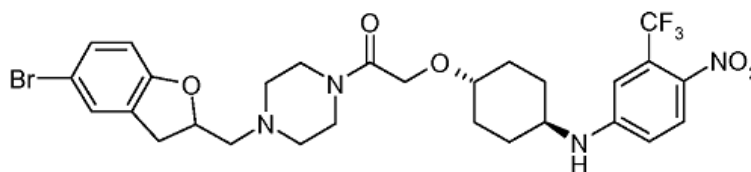
**60 Compuesto 338: 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi]1-[4-[5-(trifluorometil)benzotiazol-2-carbonil] piperazin-1-il]etan-1-ona.**

(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  660;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,52 (s, 1H), 8,48 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 8,05 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,92 (dd,  $J = 8,5$  Hz, 1,4 Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,85 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 4,37 - 4,26 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,81 - 3,62 (m, 2H), 3,67 - 3,56 (m, 4H), 3,52 - 3,34 (m, 2H), 2,09 - 1,90 (m, 4H), 1,45 - 1,14 (m, 4H).

65



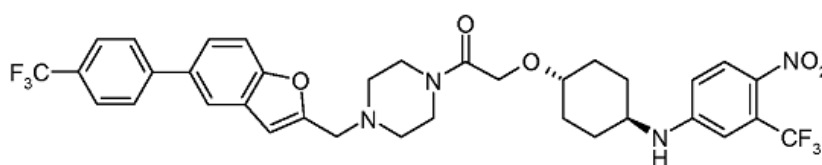
5



**Compuesto 299:** 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi]-1-[4-(5-bromobenzofurano-2-ilmetil)-piperazin-1-il]etan-1-ona.

(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  641;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,05 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,22 (dd,  $J = 8,5$  Hz, 2,2 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,85 (dd,  $J = 9,2$  Hz, 2,3 Hz, 1H), 6,71 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 5,04-4,90 (m, 1H) 4,13 (s, 2H), 3,52-3,22 (m, 6H) 2,99-2,91 (m, 1H), 2,69 - 2,62 (m, 1H), 2,59 - 2,41 (m, 6H), 2,06 - 1,90 (m, 4H), 1,42 - 1,16 (m, 4H).

20

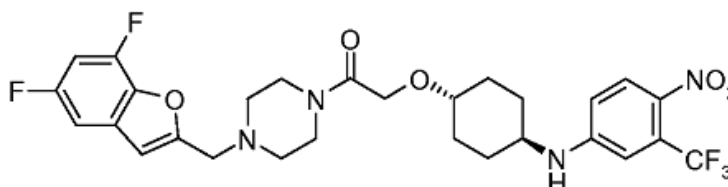


25

**Compuesto 380:** 2-[(4-[[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]amino]ciclohexil)oxi]-1-[4-[5-[4-(trifluorometil)fenil]2,3-dihidrobenzofurano-2-ilmetil]piperazin-1-il]etan-1-ona.

(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  706;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):  $\delta$  8,01 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,69 - 7,64 (m, 4H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,87 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 6,84 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,67 (dd,  $J = 9,1$  Hz, 2,6 Hz, 1H), 4,63 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,66 - 3,29 (m, 6H), 3,08 - 3,02 (m, 1H), 2,86 - 2,49 (m, 5H), 2,18 - 2,06 (m, 4H), 1,59 - 1,20 (m, 7H).

35



40

**Compuesto 375:** 1-[4-(5,7-difluoro-benzooxazol-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino) ciclohexiloxi]-etanona.

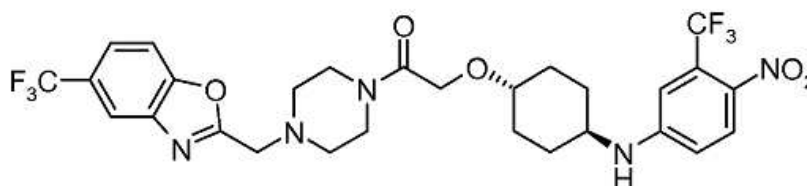
45

(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  597;  $^1H$  RMN (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8,05 (d,  $J = 9,23$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 7,86$  Hz, 1H), 7,31 (dd,  $J = 8,44$ , 2,44 Hz, 1H), 7,24 (ddd,  $J = 11,08$ , 9,81, 2,39 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,92 (d,  $J = 2,98$  Hz, 1H), 6,84 (dd,  $J = 9,27$ , 2,49 Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,44 (s ancho, 5H), 2,44 (s ancho, 4H), 1,95 - 2,02 (m, 2H), 1,92 (d,  $J = 11,86$  Hz, 2H), 1,27 - 1,39 (m, 2H), 1,17 - 1,26 (m, 2H);  $^{19}F$  RMN (376 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  ppm -133,63 (dt,  $J = 11,21$ , 2,97 Hz, 1F)-117,37 - -117,11 (m, 1F)-59,15 (s, 3F).

50

**Ejemplo 36: Preparación del Compuesto 376:**

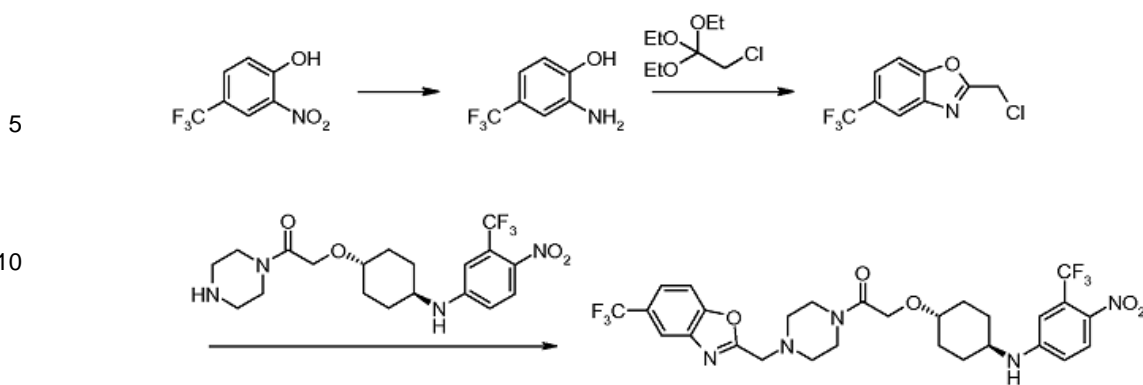
55



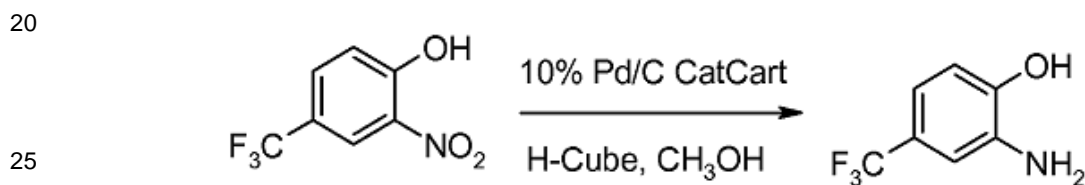
60

Compuesto 376

65



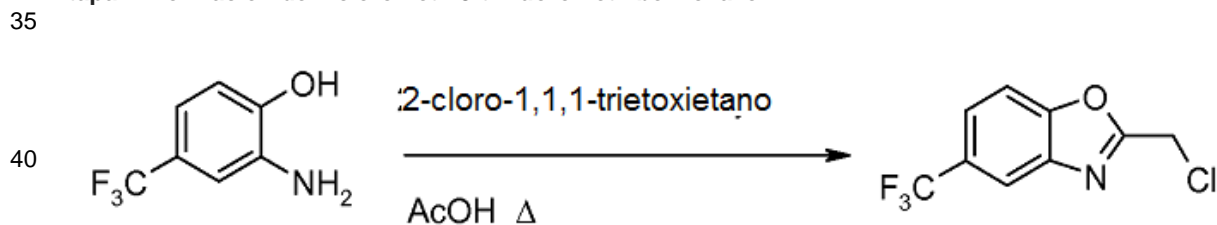
### Etapa 1. Formación de 2-amino-4-trifluorometilfenol.



Se disolvió 2-nitro-4-trifluorometilfenol (340  $\mu$ l, 2,41 mmol) en metanol (50 ml) y se procesó a través de H-Cube con un cartucho de catalizador de Pd/C al 10% a temperatura y presión ambiente. El eluyente se concentró a presión reducida para proporcionar 2-amino-4-trifluorometilfenol como un sólido marrón claro (438 mg, 100%). (Cl,  $m/z$ ): [M + H]<sup>+</sup> 178, [M-H]<sup>-</sup> 176; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,89-6,94 (m, 1H), 6,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,10 (s ancho, 2H).

30

### Etapa 2. Formación de 2-clorometil-5-trifluorometil-benzoxazol.

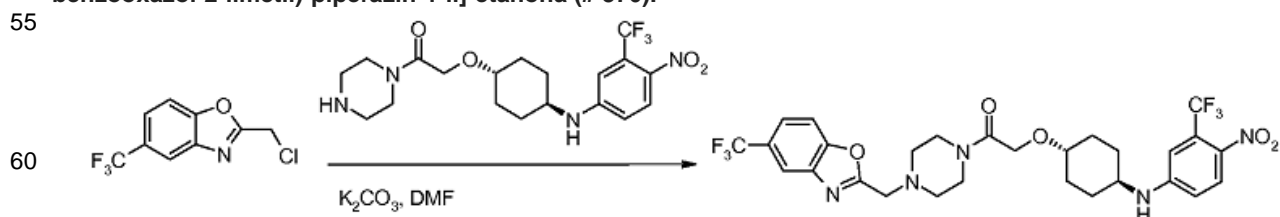


Se añadió 2-cloro-1,1,1-trietoxietano (410  $\mu$ l, 2,15 mmol) a una suspensión de 2-amino-4-trifluorometilfenol (370 mg, 1,79 mmol) en ácido acético (7 ml); durante la adición de la solución comenzó a aclararse. La solución se calentó a 120°C (temperatura externa). Después de tres horas, la mezcla de reacción se enfrió y los volátiles se eliminaron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 10% de acetato de etilo en heptanos, dio 2-clorometil-5-trifluorometil-benzoxazol como un aceite amarillo (324 mg, 77%). (Cl,  $m/z$ ): [M + H]<sup>+</sup> 236; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8,05 (s, 1H), 7,66-7,73 (m, 2H), 4,79 (s, 2H); <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  ppm -61,26 (s, 3F).

45

50

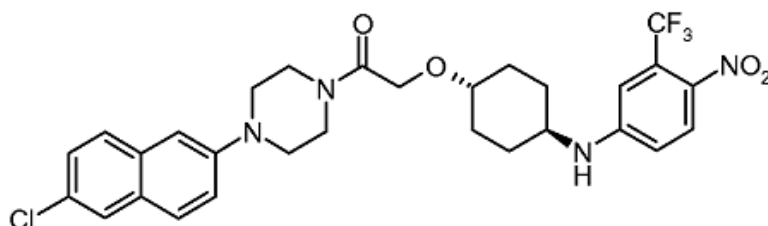
### Etapa 3. Formación de 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-1-[4-(5-trifluorometil-benzooxazol-2-ilmetil)-piperazin-1-il]-etanona (# 376).



65

Se calentó a 100°C durante dos horas una mezcla de 2-clorometil-5-trifluorometil-benzoxazol (50 mg, 0,214 mmol), clorhidrato de 2-[4-(4-Nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]-1-piperazin-1-il-etanona (100 mg, 0,214 mmol), carbonato de potasio (60 mg, 0,428 mmol) y DMF (1 ml) antes de enfriar la mezcla de reacción, diluirse con EtOAc (60 ml), lavarse con agua (2x40 ml), lavarse con solución saturada de cloruro sódico (1x40 ml), secarse sobre sulfato de sodio, filtrarse y concentrarse bajo presión reducida hasta un residuo de color naranja que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de EtOAc en heptanos, para proporcionar 2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]-1-[4-(5-trifluorometil-benzoxazol-2-ilmetil)piperazin-1-il]-etanona como un sólido naranja rígido (69 mg, 51%). (Cl, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 360; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,17 (s, 1H), 8,05 (d, J = 9,23 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,57, 1,44 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 7,71 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,84 (dd, J = 9,30, 2,51 Hz, 1H), 3,99 (s, 2 H), 4,12 (s, 2H), 3,45 (s ancho, 5H), 2,52 - 2,64 (m, 4H), 1,95 - 2,04 (m, 2H), 1,92 (d, J = 10,59 Hz, 2H), 1,28 - 1,40 (m, 2H), 1,19 - 1,27 (m, 2 H); <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm -59,45 (s, 3F)-59,17 (s, 3F).

15

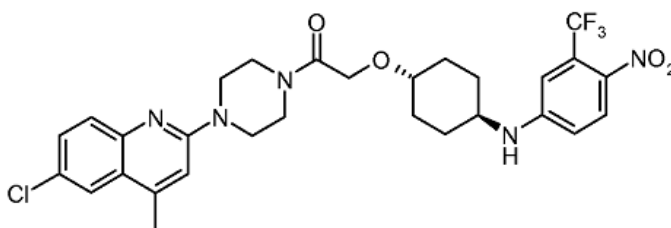


20

25 **Compuesto 233: 1-[4-(6-cloro-2-naftil)piperazin-1-il]-2-[4-[4-nitro-3-(trifluorometil)anilino]ciclohexoxi]etanona.**

(Cl, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 591; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,02 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 17,5, 9,0 Hz, 2H), 7,37 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,72 - 3,88 (m, 4H), 3,35 - 3,55 (m, 2H), 3,30 (d, J = 4,3 Hz, 4H), 2,17 (d, J = 10,2 Hz, 4H), 1,43 - 1,55 (m, 2H), 1,24 - 1,37 (m, 2H).

35

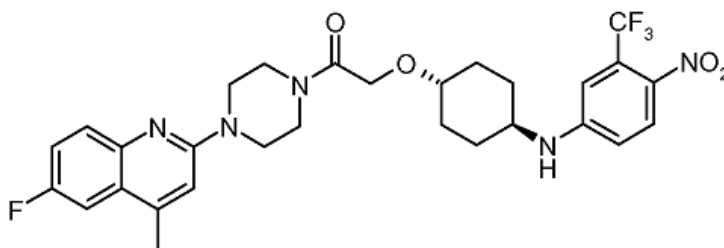


40

1-[4-(6-cloro-4-metil-2-quinolil)piperazin-1-il]-2-[4-[4-nitro-3-(trifluorometil)anilino]ciclohexoxi] etanona (# 270).

(Cl, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 606; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,02 (d, 9,1 Hz, 1H), 7,76 (d, 2,3 Hz, 1H), 7,65 (d, 8,9 Hz, 1H), 7,49 (dd, 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,82 - 6,90 (m, 2H), 6,64 (dd, 9,1, 2,6 Hz, 1H), 4,46 (d, 7,7 Hz, 1H), 3,65 - 3,89 (m, 8H), 4,27 (s, 2H), 3,32 - 3,54 (m, 2H), 2,59 (d, 0,6 Hz, 3H), 2,16 (d, 10,1 Hz, 4H), 1,43 - 1,55 (m, 2H), 1,25 - 1,36 (m, 2H).

50



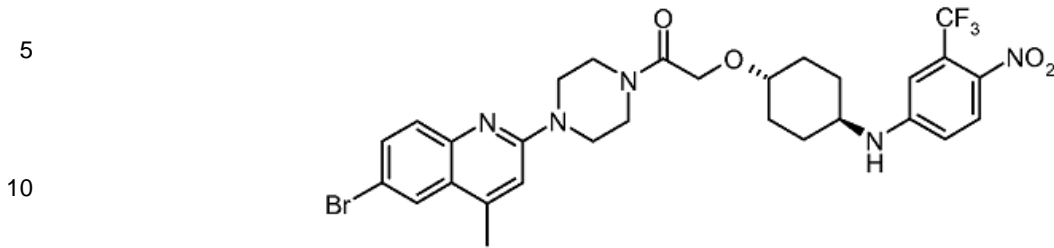
55

1-[4-(6-fluoro-4-metil-2-quinolil)piperazin-1-il]-2-[4-[4-nitro-3-(trifluorometil)anilino]ciclohexoxi]etanona (# 99).

60

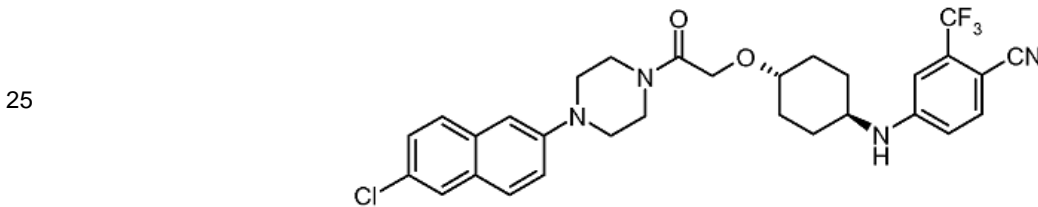
(Cl, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 590; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,02 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 9,1, 5,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 9,8, 2,8 Hz, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,85 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,65 - 3,86 (m, 8H), 3,33 - 3,55 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,10 - 2,25 (m, 4H), 1,44 - 1,55 (m, 2H), 1,23 - 1,37 (m, 2H).

65



**Compuesto 277:** 1-[4-(6-bromo-4-metil-2-quinolil)piperazin-1-il]-2-[4-[4-nitro-3-(trifluorometil)anilino]ciclohexoxi] etanona.

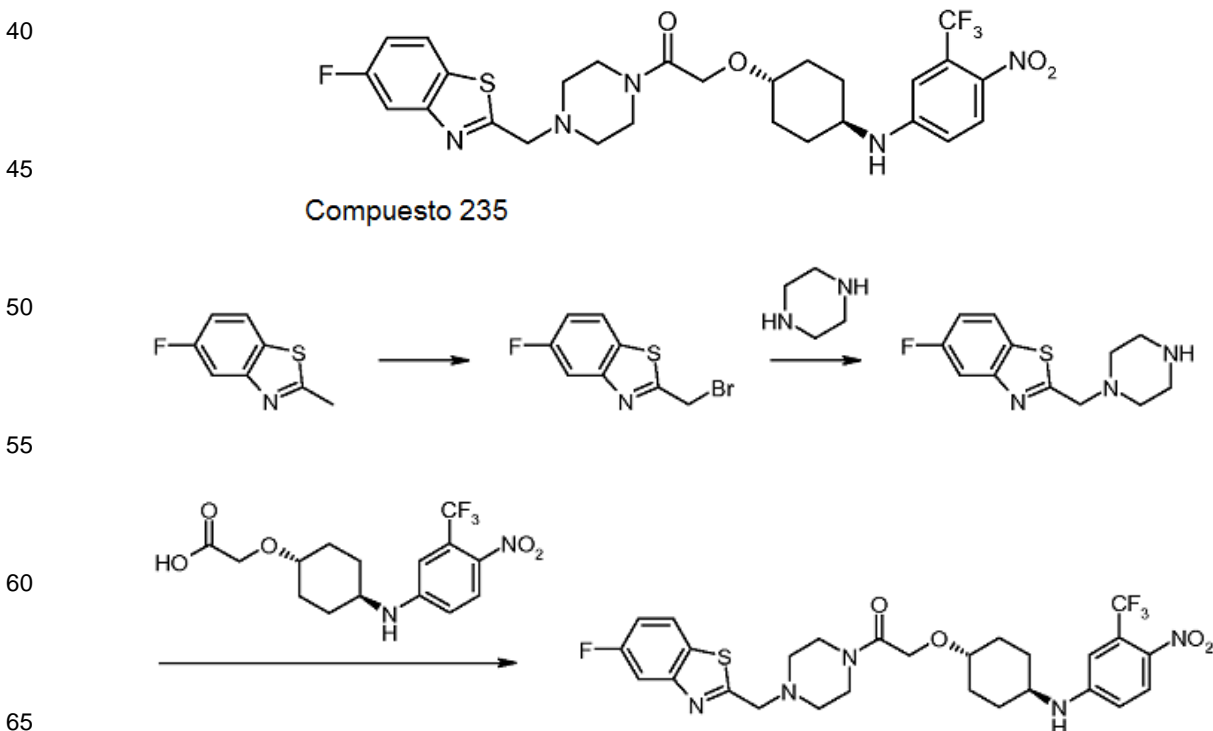
(Cl,  $m/z$ ):  $[M + 2]^+$  652;  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,02 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,92 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H), 7,54 - 7,66 (m, 2H), 6,83 - 6,88 (m, 2H), 6,64 (dd,  $J = 9,1, 2,6$  Hz, 1H), 4,45 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,67 - 3,89 (m, 8H), 3,34-3,54 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,16 (d,  $J = 10,3$  Hz, 4H), 1,44 - 1,55 (m, 2H), 1,23 - 1,37 (m, 2H).



**Compuesto 278:** 4-[[4-[2-[4-(6-cloro-2-naftil)piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi] ciclohexil] amino]-2-metil-benzonitrilo.

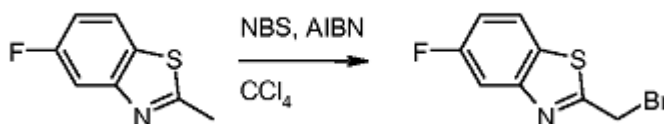
(Cl,  $m/z$ ):  $[M + \text{H}]^+$  571;  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,72 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,66 (dd,  $J = 17,6, 9,0$  Hz, 2H), 7,55 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 8,7, 2,1$  Hz, 1H), 7,28 - 7,31 (m, 1H), 7,10 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 6,81 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 6,66 (dd,  $J = 8,6, 2,4$  Hz, 1H), 4,24 - 4,35 (m, 3H), 3,73 - 3,89 (m, 4H), 3,22 - 3,54 (m, 6H), 2,10 - 2,25 (m, 4H), 1,41 - 1,54 (m, 2H), 1,21 - 1,35 (m, 2H).

**Ejemplo 37: Preparación del Compuesto 235:**



**Etap 1. Formación de 2-(bromometil)-5-fluoro-1,3-benzotiazol.**

5

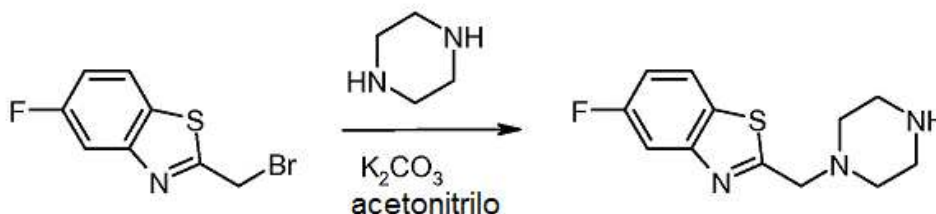


10

Se calentó a reflujo durante 20 horas bajo nitrógeno con agitación una mezcla de 5-fluoro-2-metil-1,3-benzotiazol (500 mg, 2,99 mmol), NBS (600 mg, 3,37 mmol) y AIBN (125 mg, 0,76 mmol) en tetracloruro de carbono (25 ml). A continuación, se concentró la solución para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando 1% de acetato de etilo en éter de petróleo para proporcionar 2-(bromometil)-5-fluoro-1,3-benzotiazol como un sólido amarillo (150 mg, 20%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,81 (dd, J = 8,8, 5,2 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 4,80 (s, 2H).

**20 Etapa 2. Formación de 5-fluoro-2-(piperazin-1-ilmetil)-1,3-benzotiazol.**

25

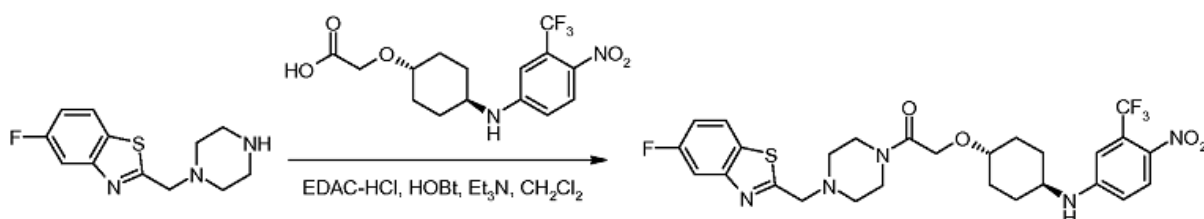


30

Se calentó a reflujo durante 4,5 horas con agitación una mezcla de 2-(bromometil)-5-fluoro-1,3-benzotiazol (150 mg, 0,61 mmol), carbonato de potasio (253 mg, 1,83 mmol) y piperazina (263 mg, 3,05 mmol) en acetonitrilo (30 ml) y a continuación se concentró bajo vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (100 ml), se lavó con solución saturada de cloruro sódico (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 5-fluoro-2-(piperazin-1-ilmetil)-1,3-benzotiazol como un sólido amarillo en bruto (130 mg). (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 252,1; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,81 (dd, J = 8,8, 5,2 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 7,16 – 7,11 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 2,97 - 2,93 (m, 4H), 2,64 - 2,63 (m, 4H), 1,98 (s, 1H).

**40 Etapa 3. Formación de 1-(4-((5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino)ciclohexiloxi)etanona (# 235).**

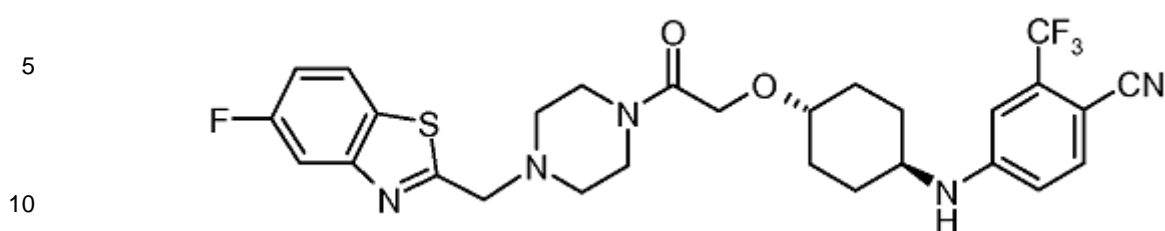
45



50

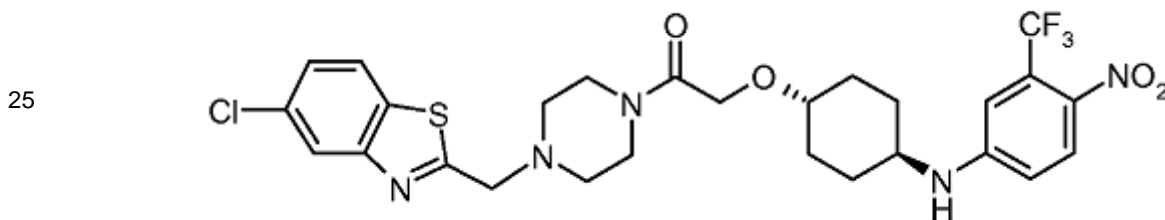
Se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente una mezcla de 5-fluoro-2-(piperazin-1-ilmetil)-1,3-benzotiazol (130 mg, 0,52 mmol), EDAC · HCl (149 mg, 0,78 mmol), HOBT (105 mg, 0,78 mmol) y trietilamina (157 mg, 1,55 mmol) en diclorometano (30 ml) antes de la adición de ácido 2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino)ciclohexiloxi)acético (187 mg, 0,52 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la solución se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por HPLC, para dar 1-(4-((5-fluorobenzo[d]tiazol-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-(4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino)ciclohexiloxi) etanona como un sólido amarillo (162,0 mg, 53%). (ES, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 596,00; <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,7, 4,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 6,84 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 5,52 (s ancho, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,93 - 3,90 (m, 4H), 3,43 - 3,33 (m, 2H), 3,22 - 3,19 (m, 4H), 2,11 – 2,1 (m, 4H), 1,48 - 1,37 (m, 2H), 1,32-1,21 (m, 2H).

65



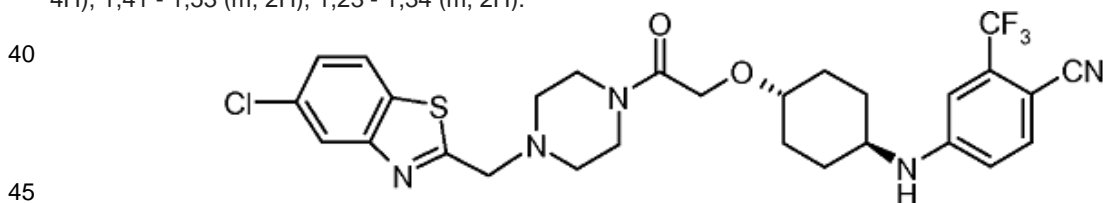
**Compuesto 294:** 4-[[4-[2-[4-[(5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)metil]piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi]ciclohexil]amino]-2-(trifluorometil) benzonitrilo.

(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  576;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7.81 (dd,  $J = 8,8, 5,1$  Hz, 1H), 7,66 (dd,  $J = 9,4, 2,4$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,17 (td,  $J = 8,8, 2,5$  Hz, 1H), 6,81 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 6,66 (dd,  $J = 8,6, 2,4$  Hz, 1H), 4,34 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,54 - 3,78 (m, 4H), 3,28 - 3,50 (m, 2H), 2,67 (t,  $J = 4,9$  Hz, 4H), 2,13 (d,  $J = 8,8$  Hz, 4H), 1,38 - 1,53 (m, 2H), 1,23 - 1,29 (m, 2H).



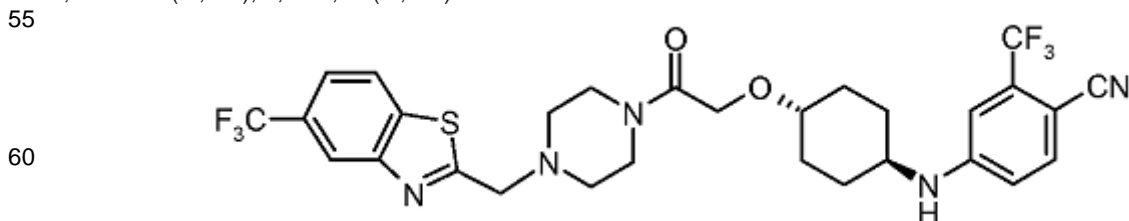
**Compuesto 291:** 1-[4-[(5-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)metil]piperazin-1-il]-2-[4-[4-nitro-3-(trifluorometil)anilino]ciclohexoxi] etanona.

35 (Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  612;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,96 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 8,5, 1,9$  Hz, 1H), 6,85 (d,  $J = 2,2$  Hz, 1H), 6,64 (dd,  $J = 9,0, 2,4$  Hz, 1H), 4,48 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,58 - 3,77 (m, 4H), 3,33 - 3,49 (m, 2H), 2,67 (t,  $J = 4,9$  Hz, 4H), 2,14 (d,  $J = 11,0$  Hz, 4H), 1,41 - 1,53 (m, 2H), 1,23 - 1,34 (m, 2H).



**Compuesto 292:** 4-[[4-[2-[4-[(5-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)metil]piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi]ciclohexil]amino]-2-(trifluorometil) benzonitrilo.

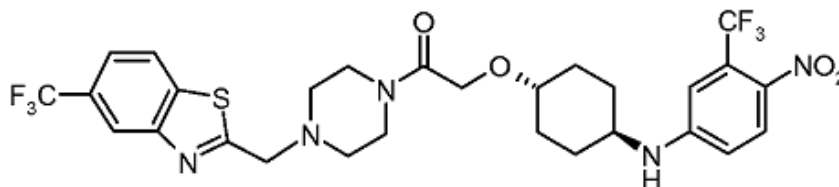
50 (Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  592;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7,96 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J = 8,5, 2,0$  Hz, 1H), 6,81 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 6,66 (dd,  $J = 8,6, 2,3$  Hz, 1H), 4,30 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,55 - 3,76 (m, 4H), 3,28 - 3,49 (m, 2H), 2,58 - 2,74 (m, 4H), 2,13 (d,  $J = 8,5$  Hz, 4H), 1,38 - 1,53 (m, 2H), 1,18-1,35 (m, 2H).



**Compuesto 301:** 4-[[4-[2-oxo-2-[4-[(5-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il)metil]piperazin-1-il]etoxi]ciclohexil]amino]-2-(trifluorometil) benzonitrilo.

(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  626;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,24 (s, 1H), 8,00 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,63 (dd,  $J = 8,4, 1,4$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 6,81 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,66 (dd,  $J = 8,6, 2,4$  Hz, 1H), 4,31 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,59 - 3,77 (m, 4H), 3,30 - 3,48 (m, 2H), 2,59 - 2,80 (m, 4H), 2,13 (d,  $J = 9,9$  Hz, 4H), 1,38 - 1,54 (m, 2H), 1,22 - 1,32 (m, 2H).

5



10

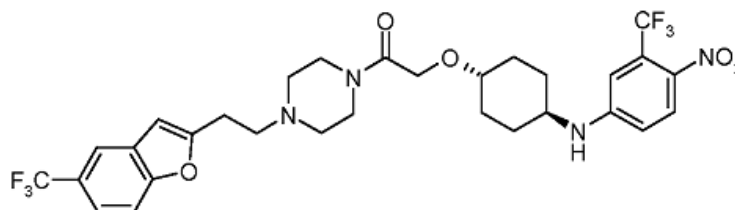
15

**Compuesto 302:** 2-[4-[4-nitro-3-(trifluorometil)anilino]ciclohexoxi]-1-[4-[[5-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]metil] piperazin 1-il] etanona.

(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  646;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,24 (s, 1H), 8,01 (t,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,63 (dd,  $J = 8,5, 1,4$  Hz, 1H), 6,85 (d,  $J = 2,6$  Hz, 1H), 6,64 (dd,  $J = 9,1, 2,6$  Hz, 1H), 4,39 - 4,57 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,59 - 3,80 (m, 4H), 3,33 - 3,50 (m, 2H), 2,68 (t,  $J = 5,0$  Hz, 4H), 2,14 (d,  $J = 11,0$  Hz, 4H), 1,41 - 1,53 (m, 2H), 1,30 (m., 2H).

20

25



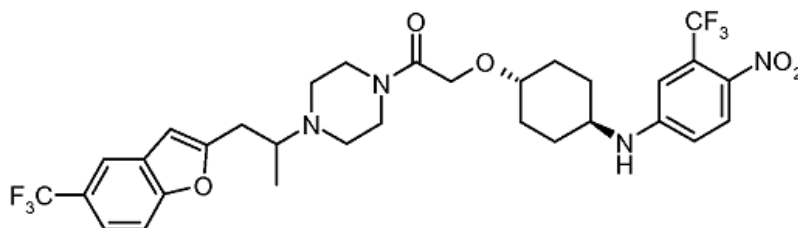
30

**Compuesto 324:** 2-[4-[4-nitro-3-(trifluorometil)anilino]ciclohexoxi]-1-[4-[2-[5-(trifluorometil)benzofuran-2-il]etil] piperazin-1-il] etanona.

(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  643;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,49 (d,  $J = 1,1$  Hz, 2H), 6,85 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 6,63 (dd,  $J = 9,1, 2,6$  Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,51 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,52 - 3,71 (m, 4H), 3,32 - 3,50 (m, 2H), 2,97 - 3,08 (m, 2H), 2,77 - 2,88 (m, 2H), 2,54 (t,  $J = 4,8$  Hz, 4H), 2,15 (d,  $J = 10,6$  Hz, 4H), 1,40 - 1,55 (m, 2 Hz), 1,27 1,34 (m, 2H).

40

45



**Compuesto 330:** 1-[4-[1-metil-2-[5-(trifluorometil)benzofuran-2-il]etil]piperazin-1-il]-2-[4-[4-nitro-3-(trifluorometil) anilino]ciclohexoxi]etanona.

(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  657;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,02 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,49 (d,  $J = 1,1$  Hz, 2H), 6,85 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 6,64 (dd,  $J = 9,1, 2,6$  Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,45 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 4,16 - 4,23 (m, 2H), 3,63 - 3,51 (m, 4H), 3,46 - 3,38 (m, 2H), 3,21 - 3,16 (m, 1H), 3,04-3,09 (m, 1H), 3,02-3,10 (m, 1H), 2,74 (dd,  $J = 14,9, 8,2$  Hz, 1H), 2,55 - 2,65 (m, 3H), 2,13 - 2,16 (m, 4H), 1,43 - 1,51 (m, 2H), 1,24 - 1,34 (m, 2H), 1,09 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H).

55

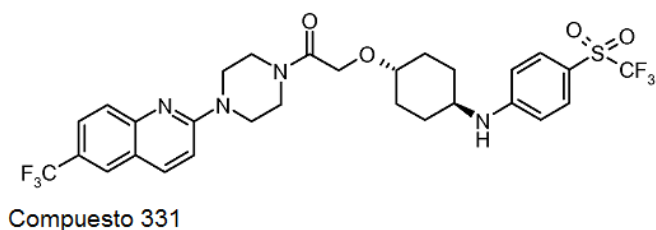
**Ejemplo 38: Preparación del Compuesto 331:**

60

65

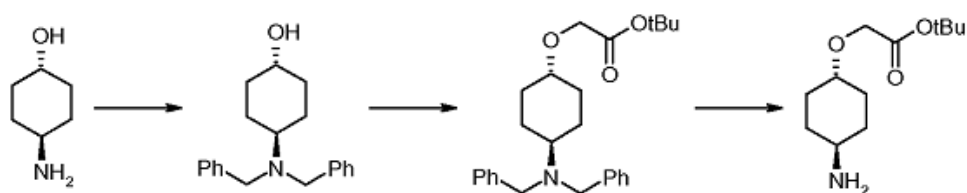
5

10



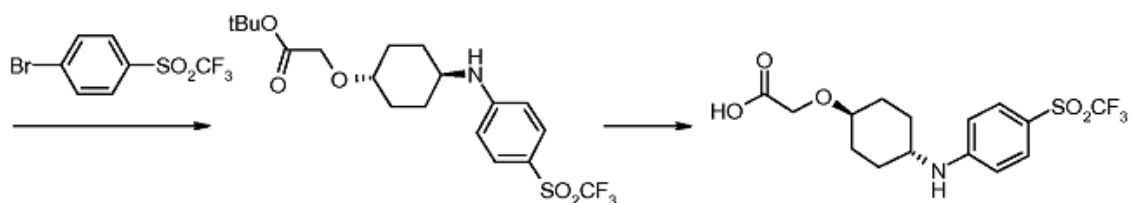
15

20



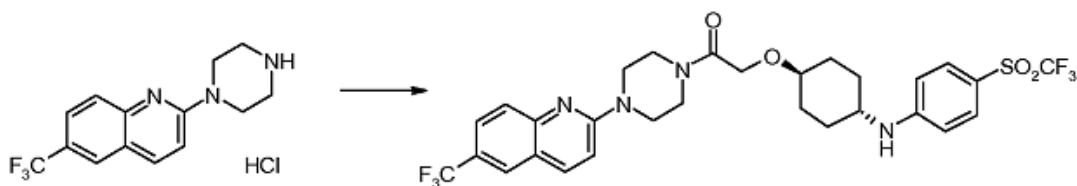
25

30



35

40

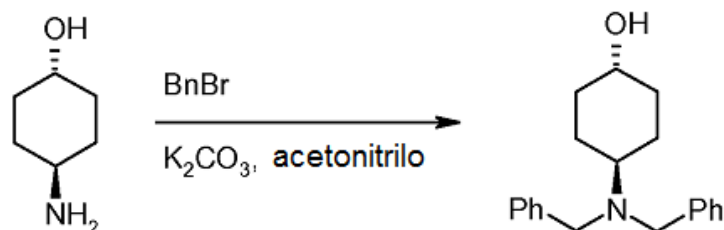


**Etapas 1-7.** La formación de clorhidrato de 2-piperazin-1-il-6-(trifluorometil)quinolina se describe en la síntesis del  
45 compuesto 89 con la diferencia de la utilización de BOC-piperazina en lugar de piperazina.

**Etapas 8.** Formación de (trans)-4, -4(dibencilamino)ciclohexanol.

50

55

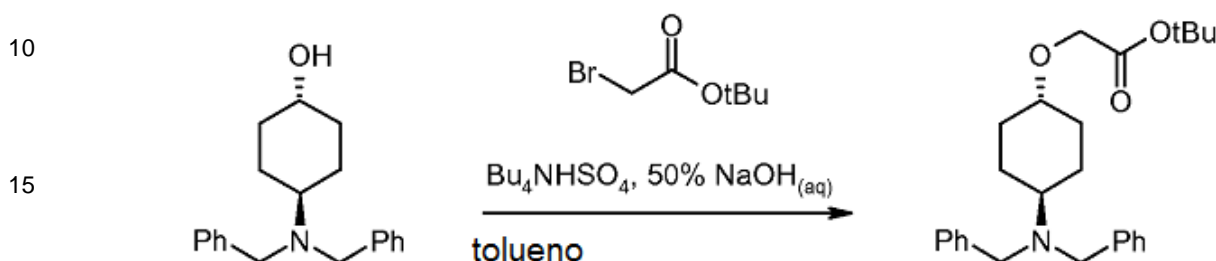


60 A una solución agitada de (trans)-4-aminociclohexanol (5 g, 43 mmol, 1 eq.) en 200 ml de acetonitrilo se añadió  
carbonato de potasio (21 g, 152 mmol, 1 eq.) y bromuro de bencilo (10,3 ml, 86,8 mmol, 2 eq.). La mezcla se agitó a  
temperatura ambiente durante 16 horas y a continuación se filtró. La torta del filtro se lavó con diclorometano y el  
filtrado se concentró al vacío. El material en bruto se disolvió con diclorometano, se lavó con agua y a continuación  
solución saturada de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El material en bruto se  
65 purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo/heptanos para eluir. Las  
fracciones que contienen el producto se combinaron y concentraron bajo vacío para dar (trans)-4, -4(dibencilamino)



ciclohexanol como un sólido blanco (8,9 g, 70%); (Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  296;  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,34-7,39 (m, 4H), 7,27 - 7,33 (m, 4H), 7,18 - 7,25 (m, 2H), 3,62 (s, 4H), 3,50 - 3,60 (m, 1H), 2,48 - 2,59 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,86 - 1,95 (m, 2H), 1,58 (s ancho, 1H), 1,38 - 1,50 (m, 2H), 1,14 - 1,26 (m, 2H).

### 5 Etapa 9. Formación de 2-[4-(dibencilamino)ciclohexoxi]acetato de terc-butilo

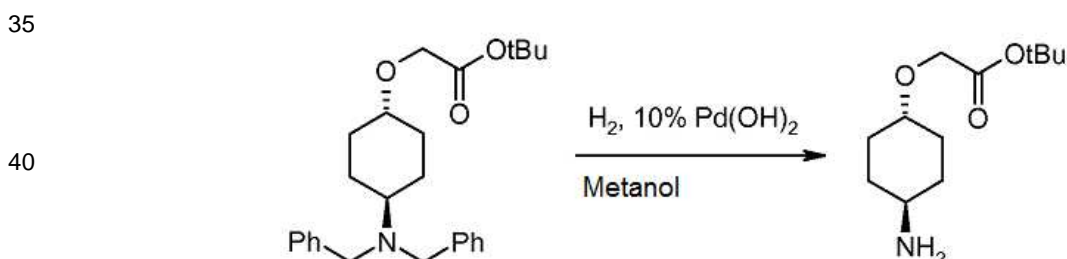


Se disolvió (*trans*)-4-(dibencilamino)ciclohexanol (8 g, 27 mmol, 1 eq.) en tolueno (100 ml) y se mezcló con hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (0,46 g, 1,35 mmol, 0,05 eq.) y bromoacetato de terc-butilo (6 ml, 40,61 mmol, 1,5 eq.). Se añadió una solución de hidróxido de sodio (26 ml, 50% ac.) gota a gota con agitación vigorosa. La mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Después de la separación de fases, la fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de sodio y a continuación se concentró al vacío. El producto en bruto resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo/heptanos para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-[4-(dibencilamino)ciclohexoxi]acetato de terc-butilo (6,2 g, 56%); (Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  410;  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,33-7,39 (m, 4H), 7,27 - 7,32 (m, 4H), 7,18 - 7,24 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,61 (s, 4H), 3,21 - 3,31 (m, 1H), 2,48 - 2,59 (m, 1H), 2,5 - 2,15 (m, 2H), 1,88 - 1,98 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,33 - 1,45 (m, 2H), 1,15 - 1,27 (m, 2H).

25

30

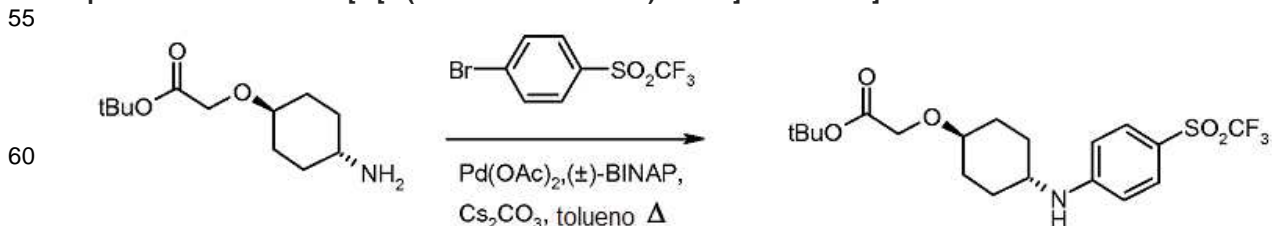
### Etapa 10. Formación de 2-(4-aminociclohexoxi)acetato de terc-butilo.



Se disolvió en metanol (200 ml) 2-[4-(dibencilamino)ciclohexoxi]acetato de terc-butilo (6 g, 15 mmol, 1 eq.) y se bombeó a través del instrumento de hidrogenación H-Cube® que contenía un cartucho de catalizador (CatCart) de  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  al 10% y usando un flujo de hidrógeno completo, presión ambiente, a 40°C durante 3 horas. El disolvente se eliminó al vacío para proporcionar 2-(4-aminociclohexoxi)acetato de terc-butilo (3,3 g, 98%); (Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  230;  $^1\text{H RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,99 (s, 2H), 3,31 (tt, 10,7, 4,2 Hz, 1H), 2,71 (tt, 10,8, 3,9 Hz, 1H), 2,00 - 2,11 (m, 2H), 1,83 - 1,93 (m, 2H), 1,46 - 1,51 (m, 9H), 1,29 - 1,44 (m, 4H), 1,6 - 1,19 (m, 2H).

50

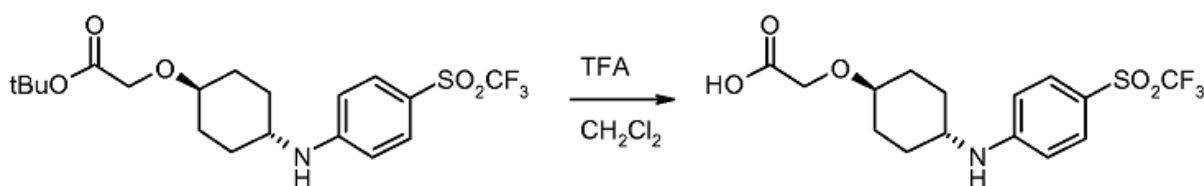
### Etapa 11. Formación de 2-[4-[4-(trifluorometilsulfonyl)anilino]ciclohexoxi]acetato de terc-butilo



Se burbujeó con nitrógeno durante 10 minutos una suspensión de 2-(4-aminociclohexoxi)acetato de terc-butilo (0,5 g, 1,7 mmol, 1 eq.), 1-bromo-4-(trifluorometilsulfonyl)benceno (0,4 g, 1,7 mmol, 1 eq.), carbonato de cesio (1,4 g, 4,3

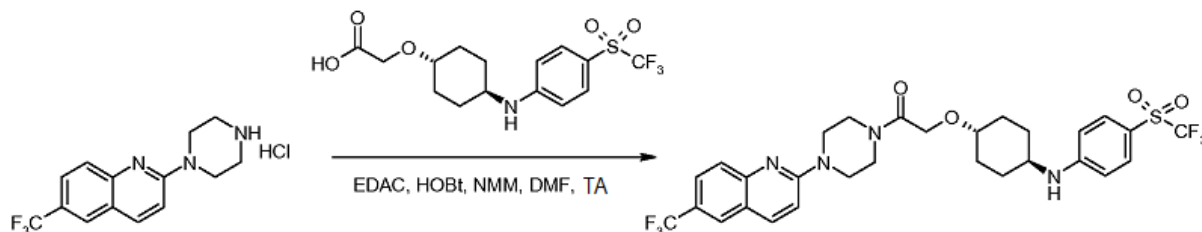
mmol, 2,5 eq.) y BINAP (54 mg, 0,08 mmol, 0,05 eq.) en tolueno (15 ml), antes de la adición de Pd(OAc)<sub>2</sub> (19 mg, 0,08 mmol, 0,05 eq.) a la mezcla de reacción. Se hizo burbujear gas nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante otros 10 minutos y el contenido se calentó a 100°C bajo atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. El contenido se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de Celite® y se concentró. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo/heptanos para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron para obtener 2-[4-[4-(trifluorometilsulfonyl)anilino]ciclohexoxi]acetato de terc-butilo (0,73 g, 77%); (Cl, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 438; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,74 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,56 - 6,70 (m, 2H), 4,44 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,32 - 3,49 (m, 2H), 2,7 - 2,25 (m, 4H), 1,44 - 1,55 (m, 11H), 1,21 - 1,35 (m, 2H).

**Etapa 12. Formación de sal de ácido trifluoroacético de ácido 2-[4-[4-(trifluorometilsulfonyl)anilino]ciclohexoxi]acético.**

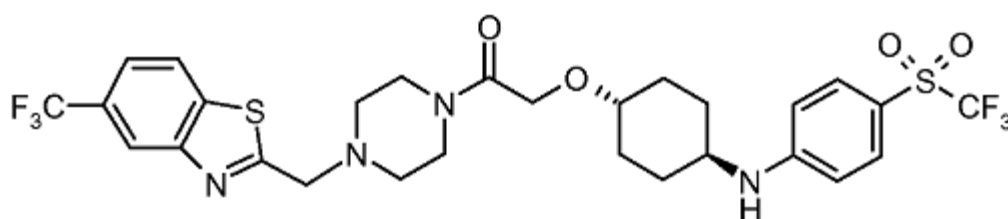


A una solución de 2-[4-[4-(trifluorometilsulfonyl)anilino]ciclohexoxi]acetato de terc-butilo (0,7 g, 1,6 mmol, 1 eq.) en ácido trifluoroacético (3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró bajo vacío para eliminar el ácido trifluoroacético en exceso. El material en bruto se secó a alto vacío durante la noche para obtener ácido 2-[4-[4-(trifluorometilsulfonyl)anilino]ciclohexoxi]acético como un jarabe de color marrón claro. (0,79 g, 100%); (Cl, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 382; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,37 - 3,51 (m, 2H), 2,3 - 2,20 (m, 4H), 1,26 - 1,54 (m, 4H).

**Etapa 13. Formación de 1-[4-[6-(trifluorometil)-2-quinolil]piperazin-1-il]-2-[4-[4-(trifluorometilsulfonyl)anilino]ciclohexoxi]etanona (# 331).**

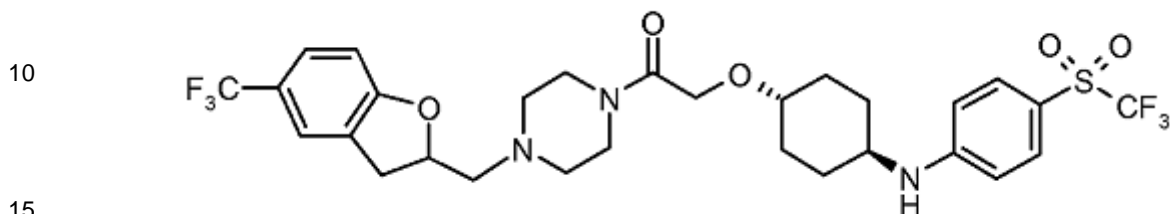


A una solución de ácido 2-[4-[4-(trifluorometilsulfonyl)anilino]ciclohexoxi]acético (75 mg, 0,19 mmol, 1 eq.) en DMF (1 ml) se añadió EDAC · HCl (56 mg, 0,29 mmol, 1,5 eq.), HOBt (39 mg, 0,29 mmol, 1,5 eq.), 4-metilmorfolina (0,21 ml, 1,96 mmol, 10 eq.), y 2-piperazin-1-il-6-(trifluorometil) quinolina (62 mg, 0,19 mmol, 1 eq.). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró para eliminar el DMF bajo vacío. El material en bruto resultante se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para obtener el producto en bruto. El material en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo/diclorometano para eluir. Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 89 mg de 1-[4-[6-(trifluorometil)-2-quinolil]piperazin-1-il]-2-[4-[4-(trifluorometilsulfonyl)anilino]ciclohexoxi]etanona en forma de sólido blanco (70%); (Cl, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 645; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,99 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,69 - 7,81 (m, 4H), 7,06 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,86 - 3,97 (m, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,69-3,76 (m, 2H), 3,35 - 3,55 (m, 2H), 2,12 - 2,25 (m, 4H), 1,45 - 1,55 (m, 2H), 1,26 - 1,35 (m, 2H).



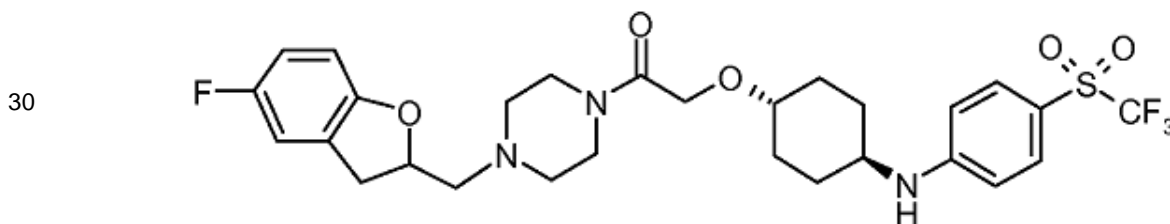
**Compuesto 344:** 1-[4-[[5-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]metil] piperazin-1-il]-2-[4-[4-(trifluorometilsulfonil)anilino] ciclohexoxi] etanona.

(Cl,  $m/z$ ): [M + H]<sup>+</sup> 665; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,24 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,63 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 6,60 - 6,68 (m, 2H), 4,43 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,60 - 3,75 (m, 4H), 3,35 - 3,48 (m, 2H), 2,65 - 2,72 (m, 4H), 2,11 - 2,20 (m, 4H), 1,41 - 1,52 (m, 2H), 1,27 - 1,33 (m, 2H).



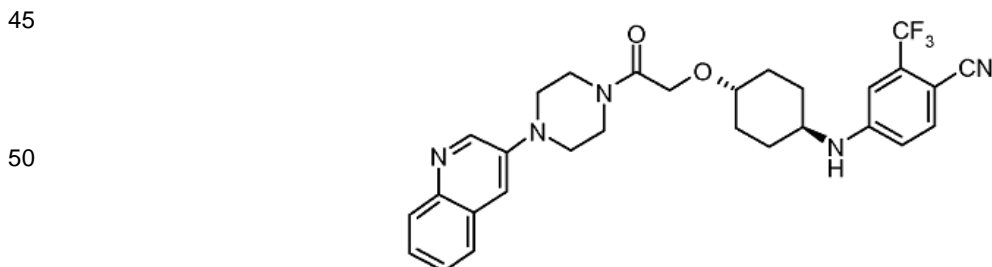
**Compuesto 378:** 1-[4-[[5-(trifluorometil)-2,3-dihidro-benzofuran-2-il]metil] piperazin-1-il]-2-[4-[4-(trifluorometilsulfonil) anilino] ciclohexoxi] etanona.

(Cl,  $m/z$ ): [M + H]<sup>+</sup> 650; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,33 - 7,44 (m, 2H), 6,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,55 - 6,65 (m, 2H), 4,95 - 5,11 (m, 1H), 4,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,52 - 3,69 (m, 4H), 3,24 - 3,45 (m, 3H), 3,00 (dd, J = 15,8, 7,7 Hz, 1H), 2,77 (dd, J = 13,6, 7,5 Hz, 1H), 2,51 - 2,67 (m, 5H), 2,12 (m, 4H), 1,38 - 1,50 (m, 2H), 1,23 - 1,31 (m, 2H).



**Compuesto 379:** 1-[4-[[5-fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-2-il]metil]piperazin-1-il]-2-[4-[4-(trifluorometilsulfonil) anilino]ciclohexoxi] etanona.

(Cl,  $m/z$ ): [M + H]<sup>+</sup> 600; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,74 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,88 (dd, J = 7,9, 2,6 Hz, 1H), 6,76 - 6,83 (m, 1H), 6,69 (dd, J = 8,6, 4,2 Hz, 1H), 6,61 - 6,66 (m, 2H), 4,92 - 5,04 (m, 1H), 4,43 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,54 - 3,71 (m, 4H), 3,34 - 3,49 (m, 2H), 3,27 (dd, J = 15,8, 9,1 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 15,6, 8,1 Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 13,5, 7,6 Hz, 1H), 2,53 - 2,68 (m, 5H), 2,9 - 2,21 (m, 4H), 1,41 - 1,52 (m, 2H), 1,27 - 1,34 (m, 2H).



**Compuesto 335:** 4-[[4-[2-oxo-2-[4-(3-quinolilo)piperazin-1-il]etoxi]ciclohexil]amino]-2-(trifluorometil) benzonitrilo.

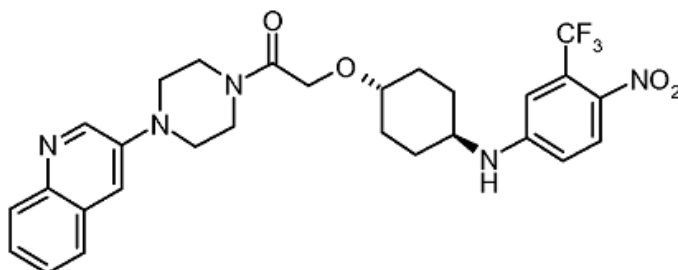
(Cl,  $m/z$ ): [M + H]<sup>+</sup> 538; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,81 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,46 - 7,61 (m, 3H), 7,38 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,77 - 3,92 (m, 4H), 3,27 - 3,49 (m, 6H), 2,8 - 2,22 (m, 4H), 1,43 - 1,55 (m, 2H), 1,26 - 1,34 (m, 2H).

60

65

5

10



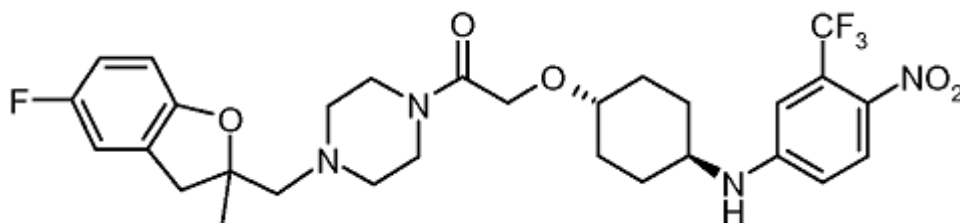
15

**Compuesto 336:** 2-[4-[4-nitro-3-(trifluorometil)anilino]ciclohexoxi]-1-[4-(3-quinililo) piperazin-1-il] etanona.

(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  558;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,81 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 8,02 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,71 (dd,  $J = 8,1, 1,1$  Hz, 1H), 7,48 - 7,60 (m, 2H), 7,38 (d,  $J = 2,8$  Hz, 1H), 6,85 (d,  $J = 2,5$  Hz, 1H), 6,64 (dd,  $J = 9,1, 2,6$  Hz, 1H), 4,46 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,77 - 3,92 (m, 4H), 3,37 - 3,53 (m, 2H), 3,32 (m, 4H), 2,10 - 2,24 (m, 4H), 1,46 - 1,56 (m, 2H), 1,27 - 1,35 (m, 2H).

25

30



**Compuesto 377:** 1-[4-[(5-fluoro-2-metil-3H-benzofuran-2-il)metil]piperazin-1-il]-2-[4-[4-nitro-3-(trifluorometil) anilino] ciclohexoxi] etanona.

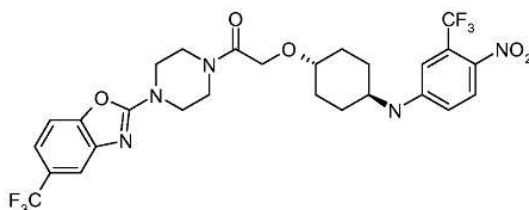
(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  595;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,01 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 6,82 - 6,90 (m, 2H), 6,78 (td,  $J = 8,9, 2,8$  Hz, 1H), 6,55 - 6,66 (m, 2H), 4,59 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,32 - 3,61 (m, 6H), 3,26 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 2,88 (d,  $J = 15,7$  Hz, 1H), 2,49 - 2,68 (m, 6H), 2,13 (d,  $J = 10,6$  Hz, 4H), 1,38 - 1,53 (m, 5H), 1,25 - 1,33 (m, 2H).

40

**Ejemplo 39: Preparación del Compuesto 400:**

45

50

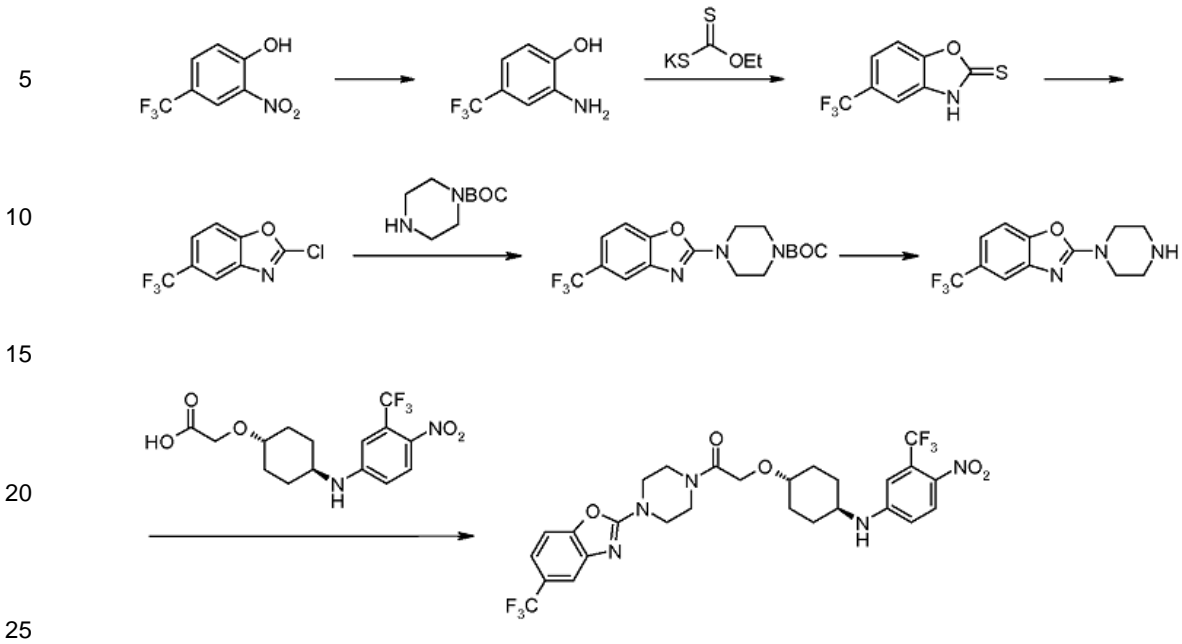


Compuesto 400

55

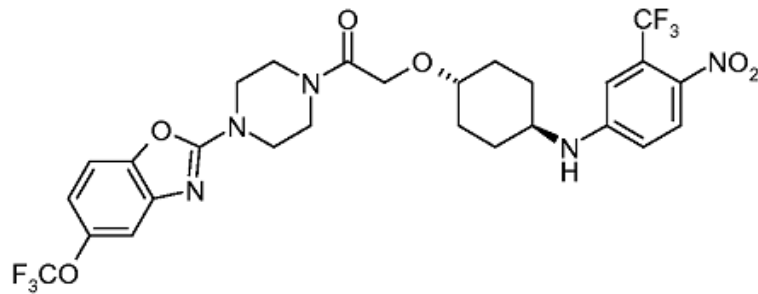
60

65



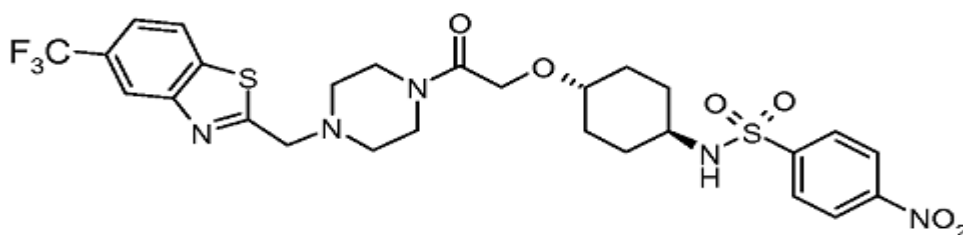
**2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]-1-[4-(5-trifluorometil-benzooxazol-2-il)-piperazin-1-il]-etanona:**

(Cl, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 616; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,05 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 5,1, 3,3 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,85 (dd, J = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,57-3,74 (m, 8H), 3,43-3,51 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 2,04 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 1,96 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,31-1,44 (m, 2H), 1,19 – 1,30 (m, 2H); <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ -59,45 (s, 3H), -59,15 (s, 3H).



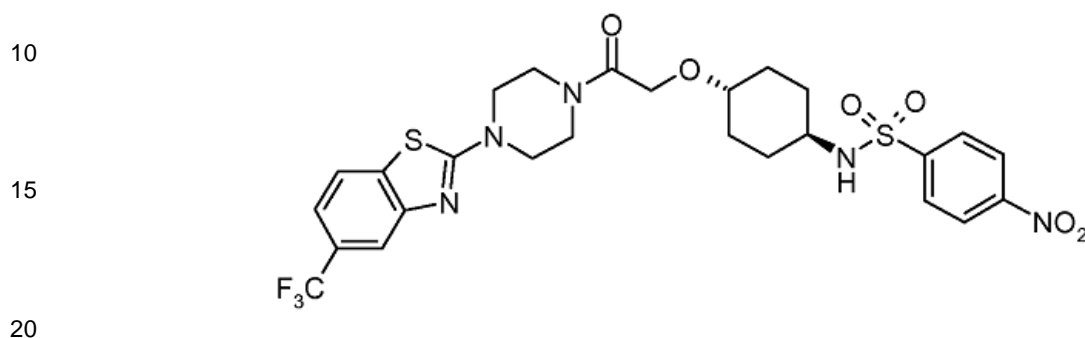
**2-[4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)ciclohexiloxi]-1-[4-(5-trifluorometoxi-benzooxazol-2-il)-piperazin-1-il]-etanona:**

(Cl, *m/z*): [M + H]<sup>+</sup> 632; <sup>1</sup>H RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,05 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,56-3,72 (m, 8H), 3,43-3,52 (m, 1H), 3,36-3,42 (m, 1H), 2,04 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 1,96 (d, J = 12,7 Hz, 2H), 1,32-1,44 (m, 2H), 1,19 – 1,31 (m, 2H); <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ -59,15 (s, 3H), -57,15 (s, 3H).



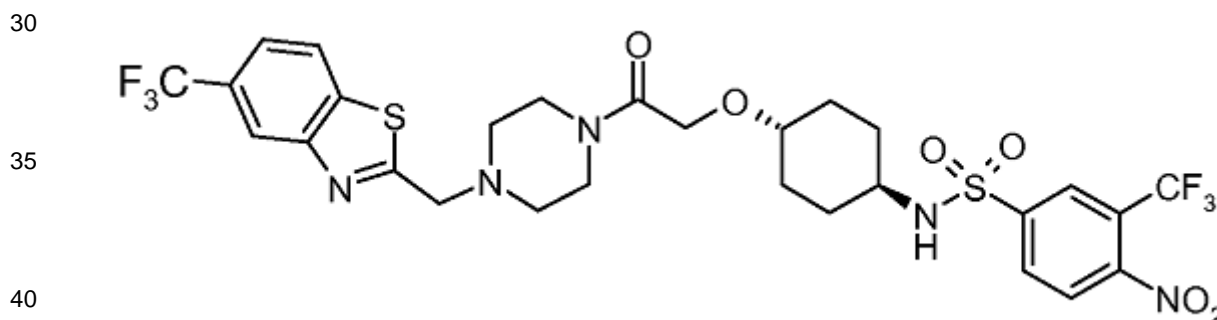
**4-nitro-N-[4-[2-oxo-2-[4-[[5-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]metil]piperazin-1-il]etoxi]ciclohexil] bencenosulfonamida (# 403).**

(Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  642;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,33-8,42 (m, 2 H), 8,23 (s, 1 H), 8,4 – 8,10 (m, 2 H), 7,99 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 7,63 (dd,  $J = 8,4, 1,4$  Hz, 1 H), 4,64 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 4,14 (s, 2 H), 4,00 (s, 2 H), 3,63-3,73 (m, 2 H), 3,54 - 3,62 (m, 2H), 3,17 - 3,37 (m, 2 H), 2,50 - 2,76 (m, 4 H), 1,86 - 2,03 (m, 4 H), 1,18 - 1,37 (m, 4 H).



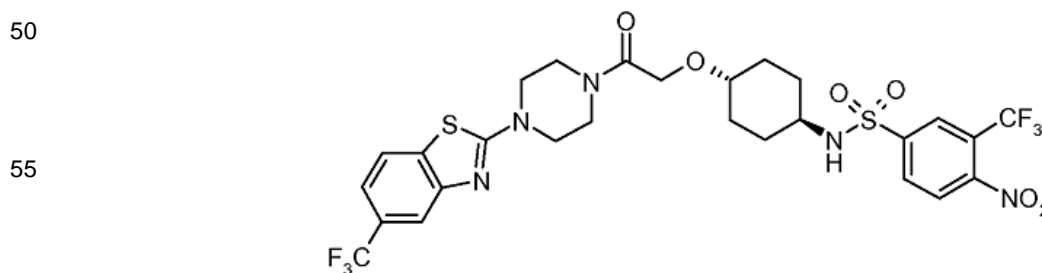
**Compuesto 402: 4-nitro-N-[4-[2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]piperazin-1-il]etoxi]ciclohexil] bencenosulfonamida.**

25 (Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  628;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  8,36-8,47 (m, 2 H), 7,98 - 8,11 (m, 4 H), 7,72 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1 H), 7,39 (dd,  $J = 8,3, 1,2$  Hz, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 3,50 - 3,69 (m, 8 H), 3,18 – 3,27 (m, 1 H), 2,99 - 3,12 (m, 1 H), 1,83-1,96 (m, 2 H), 1,57 - 1,69 (m, 2 H), 1,10 – 1,27 (m, 4 H).



**Compuesto 405: 4-nitro-N-[4-[2-oxo-2-[4-[[5-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]metil]piperazin-1-il]etoxi]ciclohexil]-3-(trifluorometil) bencenosulfonamida.**

45 (Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  710;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8,32 (d,  $J = 1,71$  Hz, 1 H), 8,21 – 8,25 (m, 2 H), 8,00 (dd,  $J = 8,4, 2,7$  Hz, 2 H), 7,63 (dd,  $J = 8,4, 1,3$  Hz, 1 H), 4,77 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1 H), 4,15 (s, 2 H), 4,01 (s, 2 H), 3,55 - 3,73 (m, 4 H), 3,21 - 3,38 (m, 2 H), 2,66 (s ancho, 4 H), 1,87 - 2,07 (m, 4 H), 1,21 - 1,41 (m, 4 H).



**Compuesto 404: 4-nitro-N-[4-[2-oxo-2-[4-[5-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]piperazin-1-il]etoxi]ciclohexil]-3-(trifluorometil) bencenosulfonamida.**

65 (Cl,  $m/z$ ):  $[M + H]^+$  696;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  8,31-8,42 (m, 3 H), 8,19 (d,  $J = 7,1$  Hz, 1 H), 8,03 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1 H), 7,73 (s ancho, 1 H), 7,39 (dd,  $J = 8,2, 1,2$  Hz, 1 H), 4,14 (s, 2 H), 3,52 - 3,68 (m, 8 H), 3,19 – 3,29 (m, 1 H), 3,6 – 3,17 (m, 1 H), 1,84 - 1,96 (m, 2 H), 1,58 - 1,71 (m, 2 H), 1,17 – 1,26 (m, 4 H).

**Ejemplos de actividad biológica**

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

Se añadieron veinte larvas *L1 Haemonchus contortus* a los pocillos de una placa de microtitulación que contiene un medio nutriente y el compuesto de ensayo en DMSO. Se realizó un análisis a los 4 días para determinar el grado de desarrollo de las larvas. Las larvas expuestas a DMSO solo sirvieron como controles. Los compuestos números 13, 14, 16, 17, 18, 24, 68, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 96, 97, 98, 99, 100, 103, 131, 172, 173, 174, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 191, 194, 216, 217, 218, 219, 220, 222, 223, 225, 226, 227, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 260, 260-10, 261, 262, 262-10, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 285, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 315, 316, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 338, 342, 343, 344, 357, 358, 364, 365, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 377, 381, 399, 400 y 401 proporcionaron una inhibición de la motilidad de al menos el 90% a una concentración de ensayo de menos de o igual a 5 ppm cuando se evaluó en el punto de tiempo de 4 días.

**PROCEDIMIENTO B:** Procedimiento de cribado para ensayar la actividad de los compuestos contra un aislado resistente antihelmíntico de *Haemonchus contortus*.

Las condiciones descritas en el procedimiento A se utilizaron contra un aislado de *H. contortus* que se encontró que era funcionalmente resistente contra la clase benzimidazol de antihelmínticos (por ejemplo, una resistencia de 127 a tiabendazol). Los análogos 14, 16, 17, 24, 76, 77, 78, 79, 83, 84, 88, 89, 90, 97, 99, 178, 179, 180, 183, 185, 187, 188, 191, 217, 219, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 245, 246, 247, 248, 260, 260-10, 261, 262, 262-10, 265, 266, 269, 270, 271, 272, 273, 278, 279, 281, 282, 283, 287, 289, 290, 291, 293, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 304, 307, 310, 311, 320, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 335, 342, 343, 344, 357, 358, 364, 365, y 370 se evaluaron y se encontró que tenían una eficacia similar a la observada contra la cepa de tipo salvaje de *H. contortus*.

**PROCEDIMIENTO C:** Procedimiento de cribado para ensayar la actividad de los compuestos contra *Cooperia oncophora in vitro*.

Se añadieron veinte larvas *L1 Cooperia oncophora* a los pocillos de una placa de microtitulación que contiene un medio nutriente y el compuesto de ensayo en DMSO. Se realizó un análisis a los 4 días para determinar el grado de desarrollo de las larvas. Las larvas expuestas a DMSO solo sirvieron como controles. Los compuestos 76, 77, 78, 89, 90, 97, 99, 178, 180, 183, 234, 235, 237, 245, 246, 260, 261, 262, 266, 269, 270, 271, 272, 273, 278, 281, 282, 283, 289, 290, 291, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 307, 310, 320, 325, 326, 328, 331, 342, 343, 344 proporcionaron una inhibición de la motilidad de al menos el 90% a una concentración de ensayo de menos de 5 ppm cuando se evaluó en el punto de tiempo de 4 días.

**PROCEDIMIENTO D:** Procedimiento para ensayar la actividad de los compuestos contra *Haemonchus contortus in vivo* en gerbiles de Mongolia (*Meriones unguiculatus*).

Gerbiles de Mongolia, de al menos cinco semanas de edad que han sido inmunosuprimidos, se infectaron artificialmente con larvas de tercer estadio con sus fundas de *Haemonchus contortus*. Seis días después de la infección, los gerbiles fueron tratados por sonda oral con los compuestos de ensayo, disueltos en una mezcla de DMSO/aceite de maíz, a dosis de 30 mg/kg. Los gerbiles tratados sólo con placebo (portador de DMSO/aceite de maíz) sirvieron como controles. En el día 9 (3 días después del tratamiento) los gerbiles se sometieron a eutanasia y necropsia 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 ensayo en comparación con el número promedio de gusanos del grupo de control. Los compuestos números 235, 272, 278, 325, y 327 proporcionaron una reducción del 70-90% en la infestación de nematodos en gerbiles de Mongolia tratados por sonda oral con el artículo de prueba a una dosis de 30 mg/kg. Los compuestos números 77, 78, 89, 180, 245, 261, 273, 283, 302, y 342 proporcionaron una reducción de > 90% en la infestación de nematodos en gerbiles de Mongolia tratados por sonda oral con el artículo de prueba a una dosis de 30 mg/kg.

**PROCEDIMIENTO E:** Procedimiento para ensayar la actividad de los compuestos contra *Trichostrongylus colubriformis in vivo* en gerbiles de Mongolia (*Meriones unguiculatus*). Gerbiles de Mongolia, de al menos cinco semanas de edad, que han sido inmunosuprimidos, se infectaron artificialmente con larvas de tercer estadio con fundas de *Trichostrongylus colubriformis*. Seis días después de la infección, los gerbiles fueron tratados por sonda oral con los compuestos de ensayo, disueltos en una mezcla de DMSO/aceite de maíz, a dosis de 30 mg/kg. Los gerbiles tratados sólo con placebo (portador de DMSO/aceite de maíz) sirvieron como controles. En el día 9 (3 días después del tratamiento) los gerbiles se sometieron a eutanasia y necropsia 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 ensayo en comparación con el número promedio de gusanos del grupo de control. En este procedimiento, una

reducción en la infestación por nematodos se consigue con compuestos de fórmula (I), especialmente de la tabla 1. Los compuestos números 77 y 89 proporcionaron una reducción del 60-80% en la infestación por nematodos en gerbiles de Mongolia tratados por sonda oral con el artículo de prueba a una dosis de 30 mg/kg. En particular, los compuestos números 78, 302, y 342 proporcionaron una reducción de > 80% en la infestación por nematodos en gerbiles de Mongolia tratados por sonda oral con el artículo de prueba a una dosis de 30 mg/kg.

**PROCEDIMIENTO F:** Procedimiento de cribado para probar la actividad de los compuestos contra microfilarias de *Dirofilaria immitis*.

- 10 Se añadieron microfilarias de *Dirofilaria immitis* a los pocillos de una placa de microtitulación que contiene tampón y los compuestos de ensayo en DMSO. La evaluación se llevó a cabo a las 24 horas para determinar la supervivencia de las microfilarias. Las microfilarias expuestas a DMSO solo sirvieron como controles. Los compuestos 15, 76, 77, 78, 79, 83, 84, 87, 88, 89, 93, 94, 95, 96, 98, 100, 103, 104, 114, 160, 161, 182, 188, 189, 230, 231, 232, 257, 269, 277, 279, 284, 287, 294, y 304 se encontró que tenían valores de CE<sub>50</sub> de menos de 5 ppm, los compuestos 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 24, 81, 92, 97, 99, 101, 102, 172, 178, 179, 180, 181, 183, 184, 186, 187, 192, 193, 194, 195, 210, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 225, 226, 227, 229, 233, 235, 236, 242, 245, 246, 247, 249, 250, 251, 252, 254, 255, 256, 258, 260, 262, 263, 265, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 278, 290, 292, 297, 298, y 260-10 retornaron valores de CE<sub>50</sub> de menos de 1 ppm, y los compuestos 90, 185, 222, 223, 234, 237, 248, 253, 261, 266, 299, 300, 301, 302, 305, 306, 307, 308, 309, 310, y 262-10 retronaron valores de CE<sub>50</sub> de 0,1 ppm.

20 **PROCEDIMIENTO D:** Permeabilidad de los Compuestos.

La permeabilidad de un compuesto a través de las células del epitelio a lo largo del tracto gastrointestinal es un factor limitante importante para la absorción oral y la disponibilidad sistémica del compuesto. Se emplea un modelo *in vitro* utilizando células Caco-2/TC7 para evaluar las características de permeabilidad de nuevas entidades químicas (NCE). Para los compuestos administrados por vía oral, la absorción depende de la permeabilidad intrínseca a través del epitelio intestinal y si el agente activo es un sustrato o inhibidor de la captación o flujo de salida de los transportadores.

30 Se realizaron los estudios de permeabilidad en condiciones estándar en la dirección apical a basolateral (A → B) dirección con un gradiente de pH y un gradiente de BSA (medio apical estándar (BSA al 0,5% a pH 6,5)/medio basal estándar (BSA al 5% a pH 7,4)); condiciones que reflejan más estrechamente las condiciones en la situación *in vivo*. Las muestras fueron desproteinizadas mediante la adición de 400 µl de acetonitrilo a 200 µl de muestra, seguido de una centrifugación de 20 minutos a 1730 g. Solubilización del compuesto: se prepararon soluciones de compuesto a concentraciones finales de 20 µM siguiendo diluciones de las soluciones madre (a partir de 10 mM en DMSO) en HBSS. La concentración final de DMSO se ajustó a 1%. Condiciones analíticas: los sobrenadantes recuperados después de la centrifugación se analizaron por LC/MS/MS utilizando una columna de fase inversa y las fases móviles suministradas a 0,3 ml/minuto en un gradiente: agua (A) y acetonitrilo (B) (cada uno con ácido fórmico al 0,1%).

40 La permeabilidad de los compuestos estándar en el modelo *in vitro* CACO-2/TC7 para la permeabilidad se muestra en la Tabla 9. Cada experimento (n) representa la media de 3 filtros por experimento.

Tabla 9. Permeabilidad medida en el modelo CACO-2/TC7

45

Compuesto #	Permeabilidad (A-B) [x 10 <sup>7</sup> cm/s]
335	150
235	138
235	138
80	121
285	120
334	119
323	119
287	110
301	99
24	97
274	92
325	90
304	90
306	90
292	83
294	82
261	82
333	81
254	80



ES 2 689 037 T3

322	79
336	79
221	75
328	72
82	71
327	69
320	68
332	65
291	62
297	57
329	56
187	55
256	54
84	53
222	50
178	49
234	40
CC-1	25

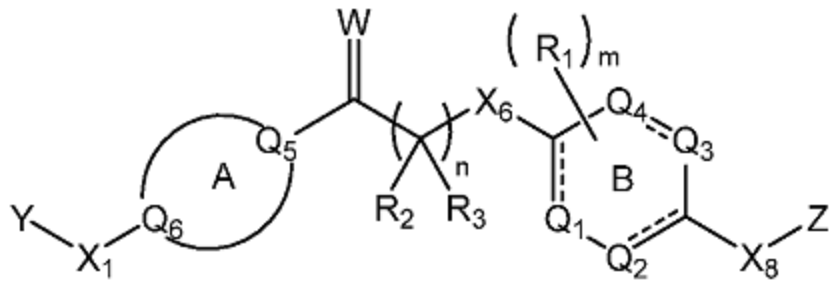
En relación con el compuesto de la técnica anterior CC-1 (descrito en el documento WO2009/077527), los compuestos 234, 178, y 222 fueron 50-100% más permeables, los compuestos 84, 256, 187, 329, 297, 291, 332, 320, 327, 82, 328, y 221 fueron 100-200% más permeables, los compuestos 336, 322, 254, 333, 261, 294, 292, 306, 5 304, 325, 274, 24, y 301 fueron 200-300% más permeables y los compuestos 287, 323, 334, 285, 80, 235, y 335 fueron más de 300% más permeables en el modelo celular intestinal.



5

10

15



(IA-1)

20

que se selecciona de la siguiente tabla, en la que R<sub>1</sub> está ausente; y B = enlace:

25

30

35

40

45

50

55

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

<b>Z</b>	
<b>X<sub>8</sub></b>	NH
Anillo B	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
<b>X<sub>6</sub></b>	O
<b>R<sub>3</sub></b>	H
<b>R<sub>2</sub></b>	H
<b>n</b>	1
<b>W</b>	O
Anillo A	L1
<b>X<sub>1</sub></b>	B
<b>Y</b>	



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

	<b>Y</b>	<b>X<sub>1</sub></b>	Anillo A	<b>W</b>	<b>n</b>	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>R<sub>3</sub></b>	<b>X<sub>6</sub></b>	Anillo B	<b>X<sub>8</sub></b>	<b>Z</b>
		B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
		B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
		B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NMe	
		B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NMe	
		B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NMe	
		B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NMe	
		B	L1	O	1	H	Me	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Y	X <sub>1</sub>	Anillo A	W	n	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X <sub>6</sub>	Anillo B	X <sub>8</sub>	Z
	B	L1	O	1	H	Me	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
	B	L1	O	1	H	Me	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
	B	L1	O	1	H	Me	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
	B	L1	S	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
	B	L1	S	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

	<b>Y</b>	<b>X<sub>1</sub></b>	Anillo A	<b>W</b>	<b>n</b>	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>R<sub>3</sub></b>	<b>X<sub>6</sub></b>	Anillo B	<b>X<sub>8</sub></b>	<b>Z</b>
		B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
		B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NMe	
		B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
		B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
		B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
		B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
		B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

	<b>Z</b>	<b>X<sub>8</sub></b>	Anillo B	<b>X<sub>6</sub></b>	<b>R<sub>3</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>n</b>	<b>W</b>	Anillo A	<b>X<sub>1</sub></b>	<b>Y</b>
		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	B	
		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	B	
		NMe	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	B	
		NMe	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	B	
		NMe	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	B	
		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	B	



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

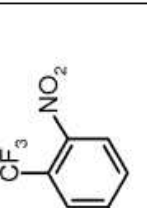
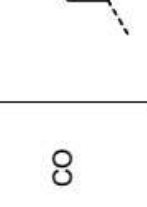
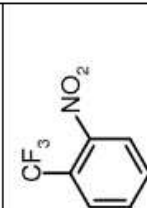
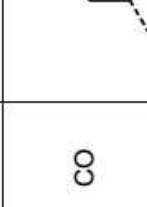
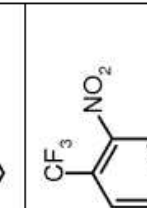
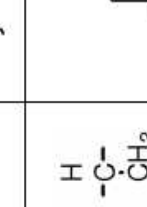
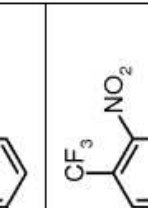
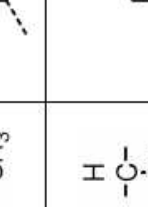
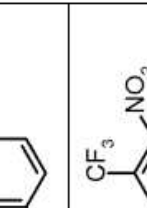
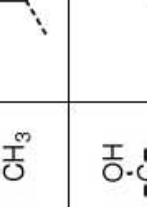
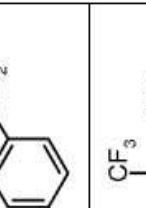
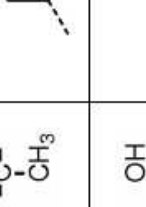
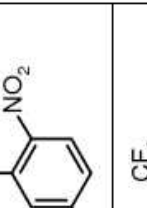
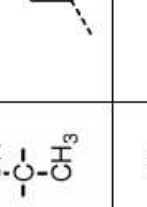
55

60

65

		<b>X<sub>1</sub></b>	<b>Anillo A</b>	<b>W</b>	<b>n</b>	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>R<sub>3</sub></b>	<b>X<sub>6</sub></b>	<b>Anillo B</b>	<b>X<sub>8</sub></b>	<b>Z</b>
		B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
		B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
		B	L1	O	1	F	F	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
		B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
		B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	NH	
		CH <sub>2</sub>	L1	O	1	H	H	O	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub>	
		CH <sub>2</sub>	L1	O	1	H	H	O	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub>	

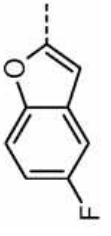
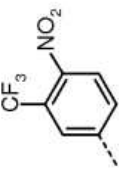
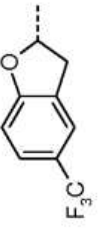
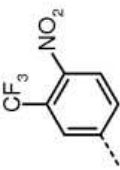
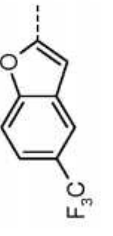
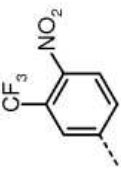
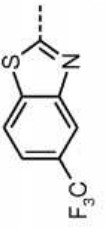
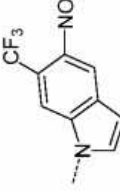
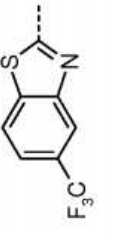
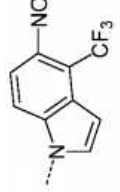
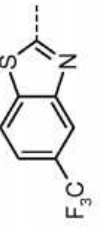
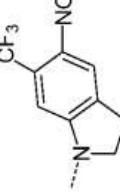
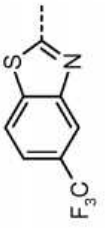
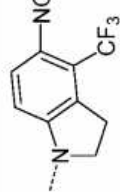
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

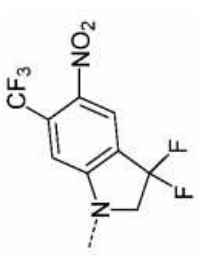
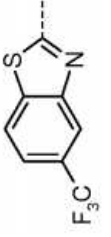
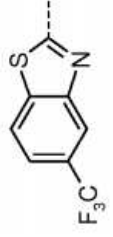
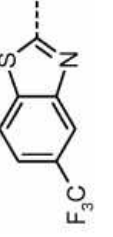
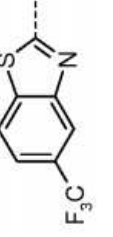

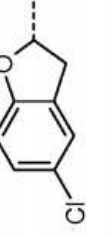

Y	X <sub>1</sub>	Anillo A	W	n	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X <sub>6</sub>	Anillo B	X <sub>8</sub>	Z
	CH <sub>2</sub>	L1	O	1	H	H	O	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO	
	CH <sub>2</sub>	L1	O	1	H	H	O	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CO	
	CH <sub>2</sub>	L1	O	1	H	H	O	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	$\text{H}-\overset{\cdot}{\text{C}}-\text{CH}_3$	
	CH <sub>2</sub>	L1	O	1	H	H	O	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	$\text{H}-\overset{\cdot}{\text{C}}-\text{CH}_3$	
	CH <sub>2</sub>	L1	O	1	H	H	O	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	$\text{OH}-\overset{\cdot}{\text{C}}-\text{CH}_3$	
	CH <sub>2</sub>	L1	O	1	H	H	O	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	$\text{OH}-\overset{\cdot}{\text{C}}-\text{CH}_3$	
	CH <sub>2</sub>	L1	O	1	H	H	O	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	$\text{CH}_3-\overset{\cdot}{\text{C}}-\text{CH}_3$	





5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

Y	X <sub>1</sub>	Anillo A	W	n	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X <sub>6</sub>	Anillo B	X <sub>8</sub>	Z
	CH <sub>2</sub>	L1	O	1	H	H	O	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NH	
	CH <sub>2</sub>	L1	O	1	H	H	O	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NH	
	CH <sub>2</sub>	L1	O	1	H	H	O	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	NH	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	B	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	B	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	B	
	B	L1	O	1	H	H	O	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	B	

5	<b>Z</b>	
10	<b>X<sub>8</sub></b>	B
15	<b>Anillo B</b>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
20	<b>X<sub>6</sub></b>	O
25	<b>R<sub>3</sub></b>	H
30	<b>R<sub>2</sub></b>	H
35	<b>n</b>	1
40	<b>W</b>	O
45	<b>Anillo A</b>	L1
50	<b>X<sub>1</sub></b>	B
55	<b>Y</b>	
60		
65		
		
		
		
		



5	<b>Z</b>	
10	<b>X<sub>8</sub></b>	NH
15	<b>Anillo B</b>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
20	<b>X<sub>6</sub></b>	O
25	<b>R<sub>3</sub></b>	H
30	<b>R<sub>2</sub></b>	H
35	<b>n</b>	1
40	<b>W</b>	O
45	<b>Anillo A</b>	L1
50	<b>X<sub>1</sub></b>	CH <sub>2</sub>
55	<b>Y</b>	
60		





5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

<b>Y</b>							
<b>X<sub>1</sub></b>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{C}- \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\   \\ -\text{C}- \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH <sub>2</sub>
<b>Anillo A</b>	L1	L1	L1	L1	L1	L1	L1
<b>W</b>	O	O	O	O	O	O	O
<b>n</b>	1	1	1	1	1	1	1
<b>R<sub>2</sub></b>	H	H	H	H	H	H	H
<b>R<sub>3</sub></b>	H	H	H	H	H	H	H
<b>X<sub>6</sub></b>	O	O	O	O	O	O	O
<b>Anillo B</b>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
<b>X<sub>8</sub></b>	NH	NH	NH	NH	NH	NH	NMe
<b>Z</b>							





5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

	<b>Z</b>	<b>X<sub>8</sub></b>	<b>Anillo B</b>	<b>X<sub>6</sub></b>	<b>R<sub>3</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>n</b>	<b>W</b>	<b>Anillo A</b>	<b>X<sub>1</sub></b>	<b>Y</b>
		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	H -C- CH <sub>3</sub>	
		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1		
		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	

5	<b>Z</b>	
10		
15	<b>X<sub>8</sub></b>	NH
20	<b>Anillo B</b>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
25		<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
30	<b>X<sub>6</sub></b>	O
35	<b>R<sub>3</sub></b>	H
40	<b>R<sub>2</sub></b>	H
45	<b>n</b>	1
50	<b>W</b>	O
55	<b>Anillo A</b>	L1
60	<b>X<sub>1</sub></b>	CH <sub>2</sub>
65	<b>Y</b>	



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

	<b>Z</b>	<b>X<sub>8</sub></b>	Anillo B	<b>X<sub>6</sub></b>	<b>R<sub>3</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>	<b>n</b>	<b>W</b>	Anillo A	<b>X<sub>1</sub></b>	<b>Y</b>
		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	CH <sub>2</sub>	
		NH	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>	O	H	H	1	O	L1	$\begin{matrix} \text{H}_2\text{H} \\   \\ -\text{C}-\text{C}- \\   \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

	<b>Z</b>	
	<b>X<sub>8</sub></b>	O
	<b>Anillo B</b>	<i>trans</i> -C <sub>6</sub> H <sub>10</sub>
	<b>X<sub>6</sub></b>	O
	<b>R<sub>3</sub></b>	H
	<b>R<sub>2</sub></b>	H
	<b>n</b>	1
	<b>W</b>	O
	<b>Anillo A</b>	L1
	<b>X<sub>1</sub></b>	CH <sub>2</sub>
	<b>Y</b>	







5. Composición para usar en el tratamiento y prevención de una infección o infestación parasitaria en un animal, que comprende una cantidad eficaz de al menos un compuesto antihelmíntico, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.
- 5 6. Composición para usar, según la reivindicación 5, en la que la composición comprende un agente activo parasiticida adicional.
7. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para usar en el tratamiento o la prevención de una infestación o infección parasitaria en un animal.
- 10 8. Compuesto para usar, según la reivindicación 7, en el que la infección parasitaria es una infestación o infección por endoparásitos.
9. Compuesto para usar, según la reivindicación 8, en el que el endoparásito se selecciona de *Anaplocephala*  
15 (*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*,  
20 *Oxyuris*, *Parascaris*, *Schistosoma*, *Strongylus*, *Taenia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris*,  
*Trichostrongylus*, *Triodontophorus*, *Uncinaria*, *Wuchereria*, y combinaciones de los mismos.
10. Compuesto para usar, según la reivindicación 9, en el que el endoparásito se selecciona de *Dirofilaria immitis*,  
*Dirofilaria repens*, *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus*  
*colubriformis*, *Cooperia curticei*, *Nematodirus battus* y combinaciones de los mismos.
- 25 11. Compuesto para usar, según la reivindicación 7, en el que la infección parasitaria es una infestación o infección por ectoparásitos.
12. Compuesto para usar, según la reivindicación 11, en el que el ectoparásito se selecciona de pulgas, garrapatas,  
30 ácaros, mosquitos, moscas, piojos, moscardas y combinaciones de los mismos.