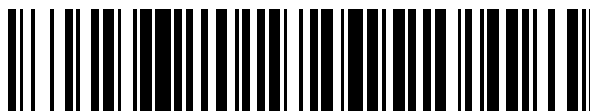


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 130**

51 Int. Cl.:

A01N 43/56 (2006.01)

A01N 43/647 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2009 E 09752696 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2015 EP 2364301**

54 Título: **Compuestos de arilazol-2-ilcianoetilamino parasiticidas enriquecidos enantioméricamente**

30 Prioridad:

14.11.2008 US 114656 P

07.05.2009 US 176136 P

14.11.2008 US 114665 P

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

16.11.2015

73 Titular/es:

MERIAL, INC. (100.0%)

3239 Satellite Boulevard, Bldg. 500

Duluth, GA 30096, US

72 Inventor/es:

SOLL, MARK DAVID;

LE HIR DE FALLOIS, LOÏC PATRICK;

HUBER, SCOT KEVIN;

LEE, HYOUNG IK;

WILKINSON, DOUGLAS EDWARD;

JACOBS, ROBERT TOMS y

BECK, BRENT CHRISTOPHER

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 551 130 T3

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

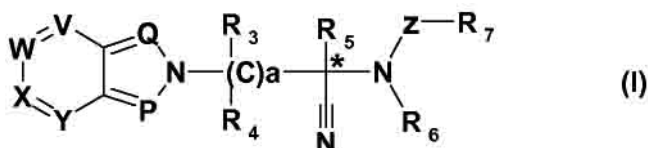
DESCRIPCIÓN

Compuestos de arilazol-2-ilcianoetilamino parasiticidas enriquecidos enantioméricamente

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] La presente invención se refiere a derivados parasiticidas novedosos de arilazol-2-ilcianoetilamino de fórmula (I) que tienen un estereocentro presente en el carbono portador del grupo ciano y R₅ está identificado por un símbolo de asterisco:

10



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

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Las publicaciones de patente internacional WO 2002/049641, WO 2003/097036, WO 2003/097585, WO 2003/104187, WO 2004/000793, WO 2005/05802, WO 2005/121075, WO 2006/043654, WO 2004/024704 (patente de EE.UU. 7.084.280), WO 2005/044784, WO 2005/121075 y WO 2006/043654, WO 2008/144275 así como EP 953565 (patente de EE.UU. 6.239.077) y EP 1445251 están generalmente referidas al control de parásitos, particularmente endoparásitos, mediante agentes activos que pueden tener un grupo cianoetilamino.

20

[0003] Sin embargo, ninguna de las publicaciones anteriores describe compuestos de fórmula (I), o enantiómeros de los mismos, que posean actividad como plaguicidas, particularmente para controlar endoparásitos o ectoparásitos en o sobre animales.

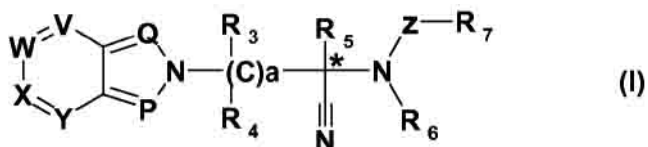
25

SUMARIO DE LA INVENCION

[0004] La presente invención está basada, en parte, en los resultados inesperados de que un compuesto enriquecido en un enantiómero de los derivados novedosos de arilazol-2-ilcianoetilamino de fórmula (I) exhiba una actividad significativa *in vitro* e *in vivo* (el eutómero) con un perfil de toxicidad favorable, mientras que un compuesto enriquecido en el otro correspondiente enantiómero exhiba significativamente mucha menos actividad *in vitro* e *in vivo* (el distómero).

35

[0005] Esta invención proporciona derivados novedosos de arilazol-2-ilcianoetilamina de fórmula (I), o una sal de los mismos, que están enriquecidos en un enantiómero que es el eutómero:



40

P es N;

Q es C-R₂ o N;

45 V es N;

W es C-R₉;

X es C-R₁₀;

50

Y es C-R₁₁;

R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆ o halogenoalcoxilo C₁-C₆;

5 R₃, R₄ y R₆ son hidrógeno;

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

10 R₇ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con uno o más de halógeno, ciano, SF₅, alquilo C₁-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halogenoalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, halogenoalquil C₁-C₆-tio, halogenoalquil C₁-C₆-sulfinilo o halogenoalquil C₁-C₆-sulfonilo;

R₉, R₁₀ y R₁₁ son cualquiera, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ o halogenoalquilo C₁-C₆;

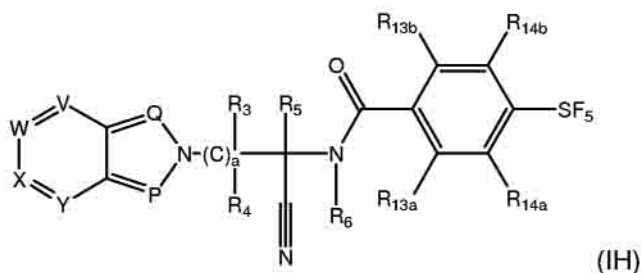
15 Z es C(O); y

a es 1;

20 en la que el término alquilo hace referencia a cadenas lineales, ramificadas e hidrocarburos cíclicos; y

en la que la relación en peso:peso de eutómero:distómero es al menos aproximadamente 1,5 veces mayor a favor del eutómero.

25 **[0006]** La presente invención proporciona también derivados novedosos de pentafluorotiobenzamida de arilazol-2-ilcianoetilamino de fórmula (IH) que están en forma racémica o enriquecidos en un enantiómero:



30 en la que:

P, Q, V, W, X, Y, R₃, R₄, R₅, R₆ y a son como se definen en las reivindicaciones.

35 **[0007]** Es un objeto de la presente invención proporcionar nuevos compuestos parasiticidas de la familia del arilazol-2-ilcianoetilamino sustancialmente enriquecidos en un enantiómero que exhibe una actividad significativa *in vitro* e *in vivo* (el eutómero), junto con procesos para su preparación. En una realización especialmente ventajosa de la presente invención, los compuestos son (+)-N-[1-ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 1.096) y (+)-N-[2-(6-bromo-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 3.024).

40

[0008] Es un segundo objeto de la presente invención proporcionar composiciones parasiticidas que comprenden uno o más compuestos de la invención y un portador farmacéuticamente aceptable o veterinariamente aceptable, y procedimientos de uso de los compuestos de arilazol-2-ilcianoetilamino parasiticidas en el campo del control de plagas, en particular para controlar endoparásitos y ectoparásitos que son dañinos para mamíferos, peces
45 y aves. Los compuestos de la invención son bien tolerados por las especies de sangre caliente, peces y plantas.

[0009] Es otro objeto de la invención proporcionar composiciones que comprenden uno o más de los compuestos de la invención en combinación con uno o más compuestos activos parasiticidas. Se proporcionan también procedimientos que usan composiciones que comprenden combinaciones de agentes activos.

50

[0010] Es otro objeto de la presente invención proporcionar compuestos sustancialmente enriquecidos en un enantiómero con alta actividad y seguridad mejorada para el usuario y el ambiente.

[0011] Se pretende que los compuestos de fórmula (IH) engloben mezclas racémicas, estereoisómeros 5 específicos y formas tautoméricas del compuesto. Es otro aspecto de la invención una forma de sal del compuesto de la invención.

[0012] Se observa que, en esta divulgación y particularmente en las reivindicaciones y/o párrafos, los términos tales como "comprende", "comprendido", "comprendiendo" y similares pueden tener el significado atribuido a ellos en 10 la ley de patentes de EE.UU.; p.ej., pueden significar "incluye", "incluido", "incluyendo" y similares, y términos tales como "consiste específicamente en" y "consiste esencialmente en" tienen el significado asignado a ellos en la ley de patentes de EE.UU., p.ej., permiten elementos no enumerados explícitamente pero excluyen elementos que se encuentran en la técnica anterior o que afectan a una característica básica o novedosa de la invención.

15 **[0013]** Se dan a conocer estas y otras realizaciones, o resultan evidentes a partir de y están englobadas por la siguiente descripción detallada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

20 **[0014]**

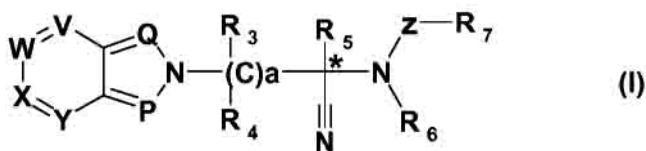
La Figura 1 muestra la eficacia porcentual del compuesto 3.024 contra endoparásitos resistentes a ivermectina en ovejas.

25 La Figura 2 muestra la eficacia porcentual de una combinación de compuesto 3.024 e ivermectina contra una serie de endoparásitos en bovinos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

30 **[0015]** Se ha encontrado que los compuestos novedosos e inventivos de arilazol-2-ilcianoetilamino de la invención tienen una actividad superior contra plagas, particularmente endoparásitos y ectoparásitos. Se ha encontrado sorprendentemente que un único enantiómero de los compuestos de arilazol-2-ilcianoetilamino es 35 significativamente más activo *in vitro* e *in vivo* que el otro enantiómero, mientras que exhibe un perfil de toxicidad favorable. Por consiguiente, se ha mostrado que los compuestos de arilazol-2-ilcianoetilamino enriquecidos enantioméricamente son útiles para prevenir y tratar una infestación/infección parasitaria en un animal. La presente invención proporciona compuestos novedosos e inventivos de arilazol-2-ilcianoetilamino y composiciones que comprenden los compuestos. Además, la invención proporciona procedimientos para prevenir y/o tratar una infestación o infección parasitaria en un animal, y el uso de los compuestos para tratar una infestación o infección parasitaria en un animal, o el uso en la fabricación de un medicamento para tratar una infestación o infección 40 parasitaria en un animal.

[0016] Un primer aspecto de la invención proporciona derivados novedosos de arilazol-2-ilcianoetilamina de fórmula (I), o una sal de la misma, que se está enriquecida en un enantiómero que es el eutómero:



45

P es N;

Q es C-R₂ o N;

50

V es N;

W es C-R₉;

X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

5 R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆ o halogenoalcoxilo C₁-C₆;

R₃, R₄ y R₆ son hidrógeno;

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

10

R₇ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con uno o más de halógeno, ciano, SF₅, alquilo C₁-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halogenoalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, halogenoalquil C₁-C₆-tio, halogenoalquil C₁-C₆-sulfinilo o halogenoalquil C₁-C₆-sulfonilo;

15 R₉, R₁₀ y R₁₁ son cualquiera, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ o halogenoalquilo C₁-C₆;

Z es C(O); y

20 a es 1;

en la que el término alquilo hace referencia a cadenas lineales, ramificadas e hidrocarburos cíclicos; y

25 en la que la relación en peso:peso de eutómero:distómero es al menos aproximadamente 1,5 veces mayor a favor del eutómero.

[0017] En otra realización, los compuestos de fórmula (I) anterior son compuestos en los que:

P es N;

30

Q es C-R₂ o N;

V es N;

35 W es C-R₉;

X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

40

R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆ o halogenoalcoxilo C₁-C₆;

R₃, R₄ y R₆ son hidrógeno;

45 R₅ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o halogenoalquilo C₁-C₆;

R₇ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con uno o más de halógeno, ciano, SF₅, alquilo C₁-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halogenoalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, halogenoalquil C₁-C₆-tio, halogenoalquil C₁-C₆-sulfinilo o halogenoalquil C₁-C₆-sulfonilo;

50

R₉, R₁₀ y R₁₁ son cualquiera, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ o halogenoalquilo C₁-C₆;

Z es C(O); y

55

a es 1.

[0018] En aún otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I) en la que:

P es N;

Q es C-R₂ o N;

5 V es N;

W es C-R₉;

X es C-R₁₀;

10

Y es C-R₁₁;

R₂ es hidrógeno, Cl, Br, metoxilo;

15 R₃, R₄ y R₆ son hidrógeno;

R₅ es metilo;

R₇ es fenilo sustituido con uno o más de halógeno, ciano, SF₅, OCF₃ o SCF₃;

20

R₉, R₁₀ y R₁₁ son cualquiera, independientemente entre sí, hidrógeno, Cl, Br, I o metilo;

Z es C(O); y

25 a es 1.

[0019] En otra realización, los compuestos de fórmula (I) anterior son compuestos en los que:

P es N;

30

Q es C-R₂ o N;

V es C-R₈ o N;

35 W es C-R₉;

X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

40

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

R₃, R₄ y R₆ son H;

45 R₅ es metilo;

R₇ es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, ciano, SF₅, OCF₃, SCF₃ o CHF₂CF₃;

R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son cada uno, independientemente entre sí, H, Cl, Br, I, metilo, CF₃ o CN;

50

Z es C(O); y

a es 1.

55 **[0020]** En otra realización, los compuestos de fórmula (I) anterior son compuestos en los que:

P es N;

Q es C-R₂ o N;

V es C-R₈ o N;

W es C-R₉;

5

X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

10 R₂ es hidrógeno, Cl, Br, metilo o metoxilo;

R₃, R₄ y R₆ son H;

R₅ es metilo;

15

R₇ es fenilo sustituido con uno o más de halógeno, ciano, SF₅, OCF₃, SCF₃ o CHF₂CF₃;

R₈ es H, Cl, Br, F o CN;

20 R₉ es H, Cl o Br;

R₁₀ es H, Cl, Br, I o CF₃;

R₁₁ es H, Cl, Br o metilo;

25

Z es C(O); y

a es 1.

30 **[0021]** En aún otra realización de la invención, los compuestos de fórmula (I) anterior son compuestos en los que:

P es N;

35 Q es C-R₂ o N;

V es N;

W es C-R₉;

40

X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

45 R₂ es hidrógeno, Cl, Br o metoxilo;

R₃, R₄ y R₆ son H;

R₅ es metilo;

50

R₇ es fenilo sustituido con uno o más de halógeno, ciano, OCF₃ o SCF₃;

R₉ es H;

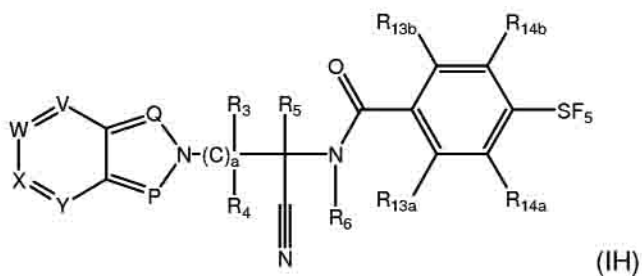
55 R₁₀ es Cl, Br o I;

R₁₁ es H;

Z es C(O); y

a es 1.

[0022] Un segundo aspecto de la invención proporciona derivados novedosos de pentafluorotiobenzamida de 5 arilazol-2-ilcianoetilamino de fórmula (IH) enriquecidos en una forma enantiomérica o racémica,



en la que:

10

P es N;

Q es N o C-R₂;

15 V es C-R₈;

W es C-R₉;

X es C-R₁₀;

20

Y es C-R₁₁;

R₂, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁, son, independientemente entre sí, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, halogenoalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, halogenoalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halogenoalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, halogenoalquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, alcoxilo C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₇-oxilo, halogenoalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halogenoalquil C₁-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, halogenoalcoxi C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halogenoalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, amino, alquil C₁-C₆-amino, dialquil C₁-C₆-amino, arilo no sustituido o sustituido, ariltio no sustituido o sustituido o ariloxilo no sustituido o sustituido, incluyendo fenoxilo, con lo que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente entre sí y se seleccionan del grupo consistente en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, halogenoalquil C₁-C₆-tio, ariltio, alcoxilo C₁-C₆, halogenoalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halogenoalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halogenoalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, halogenoalquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅ y metiltoamino;

35 R₃, R₄ y R₆ son H;

R₅ es metilo o alquilo C₁-C₃; y

a es 1.

40

[0023] En aún otra realización, los compuestos de fórmula (IH) anterior son compuestos en los que:

P es N;

45 Q es N o C-R₂;

V es C-R₈;

W es C-R₉;

50

X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

5 R₂, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, halogenoalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, halogenoalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halogenoalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, halogenoalquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, alcoxilo C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₇-oxilo, halogenoalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halogenoalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halogenoalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-amino, dialquil C₁-C₆-amino, arilo no sustituido o sustituido, ariltio no sustituido o sustituido o ariloxilo no sustituido o sustituido, incluyendo fenoxilo, con lo que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente entre sí y se seleccionan del grupo consistente en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, halogenoalquil C₁-C₆-tio, ariltio, alcoxilo C₁-C₆, halogenoalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halogenoalquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halogenoalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, halogenoalquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅ y metiltioamino;

15

R₃, R₄ y R₆ son H;

R₅ es metilo; y

20 a es 1.

[0024] En aún otra realización, los compuestos de fórmula (IH) anteriores son compuestos en los que:

25 R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, hidrógeno, ciano, halógeno, halogenometilo o metiltioamino;

R₃, R₄ y R₆ son H;

R₅ es metilo o alquilo C₁-C₃;

30

P es C-R o N;

Q es C-R₂ o N;

35 V es C-R₈ o N;

W es C-R₉ o N;

X es C-R₁₀ o N;

40

Y es C-R₁₁ o N; y

a es 1.

45 **[0025]** En aún otra realización, los compuestos de fórmula (IH) anterior son compuestos en los que:

R₁, R₂, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, hidrógeno, ciano, cloro o trifluorometilo;

R₃, R₄ y R₆ son H;

50

R₅ es metilo;

P es C-R, o N;

55 Q es C-R₂ o N;

V es C-R₈ o N;

W es C-R₉ o N;

X es C-R₁₀ o N;

Y es C-R₁₁ o N; y

5

a es 1.

[0026] En aún otra realización, los compuestos de fórmula (IH) anterior son compuestos en los que:

10 R₂, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, hidrógeno, ciano, cloro o trifluorometilo;

R₃, R₄ y R₆ son H;

R₅ es metilo;

15

P es N;

Q es C-R₂ o N;

20 V es C-R₈;

W es C-R₉;

X es C-R₁₀;

25

Y es C-R₁₁; y

a es 1.

30 **[0027]** En aún otra realización, los compuestos de fórmula (IH) anteriores son compuestos en los que:

R₁, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, hidrógeno, ciano, cloro o trifluorometilo;

R₃, R₄ y R₆ son H;

35

R₅ es metilo;

P es C-R₁;

40 Q es N;

V es C-R₈;

W es C-R₉;

45

X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁; y

50 a es 1.

[0028] En aún otra realización, los compuestos de fórmula (IH) anterior son compuestos en los que:

R₂, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, hidrógeno, ciano, cloro, trifluorometilo o metilamino;

55

R₃, R₄ y R₆ son H;

R₅ es metilo;

P es N;

Q es C-R₂ o N;

5 V es C-R₈ o N;

W es C-R₉;

X es G-R₁₀;

10

Y es C-R₁₁ o N; y

a es 1.

15 **[0029]** En una realización especialmente ventajosa de la presente invención, los compuestos son (+)-N-[1-ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.096) y (+)-N-[2-(6-bromo-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 3.024).

20 **[0030]** Es un objeto de la presente invención proporcionar nuevos compuestos parasiticidas de la familia de arilazol-2-ilcianoetilamino sustancialmente enriquecidos en un enantiómero que exhiban una actividad significativa *in vitro* e *in vivo* (el eutómero) junto con procesos para su preparación. Es sorprendente e inesperado que un enantiómero de los compuestos posea la actividad biológica deseada de la mezcla racémica mientras que tiene un perfil de toxicidad muy favorable. Por ejemplo, se ha encontrado que el eutómero de algunos compuestos de la invención es significativamente más potente en la inhibición de la motilidad de *Haemonchus contortus* (véase el
25 procedimiento A en los Ejemplos). Se ha encontrado que el eutómero del compuesto 3.011 (compuesto 3.024) era más de 100 veces más potente que el distómero (compuesto 3.025) en la inhibición de la motilidad de larvas de *Haemonchus contortus*. De forma similar, se ha encontrado también que el compuesto 3.024 era más de 100 veces más potente que el compuesto 3.025 en la inhibición de la motilidad de *Caenorhabditis elegans*. Esta actividad biológica superior del eutómero se ha extendido a las ovejas *in vivo*.

30

[0031] Se entiende por el término "enriquecido" cuando la relación en peso:peso es de al menos aproximadamente 1,05 o más a favor del enantiómero que exhibe una actividad significativa *in vitro* e *in vivo* (el eutómero).

35 **[0032]** Ventajosamente, la composición de la invención está sustancialmente enriquecida en el enantiómero que exhibe una actividad significativa *in vitro* e *in vivo* (el eutómero). Se entiende por el término sustancialmente enriquecido cuando la relación en peso:peso es de al menos aproximadamente 1,5 o mayor a favor del enantiómero que exhibe una actividad significativa *in vitro* e *in vivo* (el eutómero).

40 **[0033]** En otra realización de la invención, la relación en peso:peso es de al menos aproximadamente 2 o más, ventajosamente es de al menos aproximadamente 5 o más, lo más ventajosamente es de al menos aproximadamente 10 o más a favor del enantiómero que exhibe una actividad significativa *in vitro* e *in vivo* (el eutómero).

45 **[0034]** Con los fines de esta solicitud, a menos que se afirme otra cosa en la memoria descriptiva, los siguientes términos tienen la terminología citada a continuación:

(1) Alquilo hace referencia tanto a cadenas lineales y ramificadas como a grupos hidrocarburo cíclicos; las referencias a grupos alquilo individuales son específicas de la cadena lineal (p.ej., butilo= n-butilo). En una
50 realización de alquilo, el número de átomos de carbono es 1-20, en otras realizaciones de alquilo, el número de átomos de carbono es de 1-12, 1-10 o 1-8 átomos de carbono. En todavía otra realización de alquilo, el número de átomos de carbono es de 1-4 átomos de carbono. Están también contemplados otros intervalos de números de carbonos dependiendo de la localización del resto alquilo en la molécula.

55 Los ejemplos de alquilo C₁-C₁₀ 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 C₁-C₄ significa por ejemplo metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo.

Puede hacerse referencia a los grupos alquilo cíclicos que están englobados por los alquilos como "cicloalquilo", e incluyen aquellos con 3 a 10 átomos de carbono que tienen uno o múltiples anillos condensados. Los ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilo incluyen adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares.

Los grupos alquilo y cicloalquilo descritos en la presente memoria pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más restos seleccionados del grupo consistente en alquilo, halógeno, halogenoalquilo, hidroxilo, carboxilo, acilo, aciloxilo, amino, alquilamino o dialquilamino, amido, arilamino, alcoxilo, ariloxilo, nitro, ciano, azido, tiol, imino, ácido sulfónico, sulfato, sulfonilo, sulfanilo, sulfonilo, sulfamono, éster, fosfonilo, fosfinilo, fosforilo, fosfina, tioéster, tioéter, haluro de ácido, anhídrido, oxima, hidrazina, carbamato, ácido fosfónico, fosfato, fosfonato o cualquier otro grupo funcional viable que no inhiba la actividad biológica de los compuestos de la invención, no protegido o protegido según sea necesario, como es conocido por los especialistas en la materia, por ejemplo, como se enseña en Greene, *et al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, tercera edición, 1999, incorporada por la presente como referencia.

(2) Alqueno hace referencia tanto a cadenas de carbono lineales como ramificadas que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. En una realización de alqueno, el número de dobles enlaces es de 1-3, en otra realización de alqueno, el número de dobles enlaces es de 1. En una realización de alqueno, el número de átomos de carbono es de 2-20, en otras realizaciones de alqueno, el número de átomos de carbono es de 2-12, 2-10 o 2-8. En aún otra realización de alqueno, el número de átomos de carbono es de 2-4. Están también contemplados otros intervalos de dobles enlaces de carbono-carbono y números de carbonos dependiendo de la localización del resto alqueno en la molécula.

Los grupos "alqueno C₂-C₁₀" pueden incluir más de un doble enlace en la cadena. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 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.

(3) Alquino hace referencia tanto a cadenas de carbono lineales como ramificadas que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. En una realización de alquino, el número de triples enlaces es de 1-3; en otra realización de alquino, el número de triples enlaces es de 1. En una realización de alquino, el número de átomos de carbono es de 2-20, en otras realizaciones de alquino, el número de átomos de carbono es de 2-12, 2-10 o 2-8. En aún otra realización de alquino, el número de átomos de carbono es de 2-4. Se contemplan también otros intervalos de dobles enlaces de carbono-carbono y números de carbonos dependiendo de la localización del resto alqueno en la molécula.

Por ejemplo, el término "alquino C₂-C₁₀", como se usa en la presente memoria, hace referencia a un grupo hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace, tales 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.

(4) Arilo hace referencia a una estructura de anillo carbocíclico aromático C₆-C₁₄ que tiene un solo anillo o múltiples

anillos condensados. Los grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, bifenilo y naftilo. En algunas realizaciones, arilo incluye tetrahidronaftilo, fenilciclopropilo e indanilo. Los grupos arilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más restos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, amino, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, halogenoalquilo, halogenoalqueno, halogenoalquino, halogenocicloalquilo, halogenocicloalqueno, alcoxilo, alquenoiloxilo, alquinoiloxilo, halogenoalcoxilo, halogenoalquenoiloxilo, halogenoalquinoiloxilo, cicloalcoxilo, cicloalquenoiloxilo, halogenocicloalcoxilo, halogenocicloalquenoiloxilo, alquiltio, halogenoalquiltio, ariltio, cicloalquiltio, halogenocicloalquiltio, alquilsulfinilo, alquenoilsulfinilo, alquinoilsulfinilo, halogenoalquilsulfinilo, halogenoalquenoilsulfinilo, halogenoalquinoilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquenoilsulfonilo, alquinoilsulfonilo, halogenoalquilsulfonilo, halogenoalquenoilsulfonilo, halogenoalquinoilsulfonilo, alquilarbonilo, alquilarbono, alquilamino, alquenoilamino, alquinoilamino, di(alquilarbono)amino, di(alquenoil)amino, di(alquinoil)amino, o SF₅. En una realización de arilo, el resto es fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fenilciclopropilo e indanilo; en otra realización de arilo, el resto es fenilo. Arilo hace referencia a un arilo sustituido en dos sitios adyacentes.

15 (5) Alcoxilo hace referencia a -O-alquilo, en el que alquilo es como se define en (1).

(6) Alcoxycarbonilo hace referencia a -C(=O)-O-alquilo, en el que alcoxilo es como se define en (5).

(7) Ciclo como prefijo (p.ej., cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino) hace referencia a una estructura de anillo cíclico saturado o insaturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo, cuyo alcance se pretende que sea separado y distinto de la definición de arilo anterior. En una realización de ciclo, el intervalo de tamaño de anillo es de 4-7 átomos de carbono; en otra realización de ciclo, el intervalo de tamaños de anillo es de 3-4. Se contemplan también otros intervalos de números de carbonos dependiendo de la localización del resto ciclo en la molécula.

25 (8) Halógeno significa los átomos de flúor, cloro, bromo y yodo. La denominación "halógeno", (p.ej. como se ilustra en el término halogenoalquilo) hace referencia a todos los grados de sustitución desde una sola sustitución hasta una sustitución por perhalógeno (p.ej., como se ilustra con metilo como clorometilo (-CH₂Cl), diclorometilo (-CHCl₂) y triclorometilo (-CCl₃)).

30 (9) Heterociclo o heterocíclico hace referencia a grupos cíclicos totalmente saturados o insaturados, por ejemplo, sistemas de anillo monocíclicos de 4 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 11 miembros o tricíclicos de 10 a 15 miembros, que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, en que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar
35 opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. El grupo heterocíclico puede fijarse en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillo.

(10) Heteroarilo hace referencia 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 en el 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 (p.ej., piridilo o furilo) o múltiples anillos condensados a condición de que el punto de fijación sea a través de un átomo del anillo de heteroarilo. Los heteroarilos preferidos incluyen piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, furanilo, tienilo, furilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, benzofuranilo y benzotienilo. Los anillos heteroarilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o
45 más restos como se describe para arilo anteriormente.

[0035] Los grupos heterocíclicos o heteroarílicos monocíclicos ejemplares incluyen también, pero sin limitación pirrolidinilo, oxetanilo, pirazolinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tetrahydrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, tetrahydropiranilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotienilo, triazolilo y similares.

55 **[0036]** Los grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen, pero sin limitación, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzotienilo, quinuclidinilo, tetrahydroisoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopiranilo, indolizininilo, benzofurilo, cromanilo, cumarinilo, benzopiranilo, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo o furo[2,3-b]piridinilo), dihydroisoindolilo, dihydroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxoquinazolinilo), tetrahydroquinolinilo y similares.

[0037] Los grupos heterocíclicos tricíclicos ejemplares incluyen, pero sin limitación, carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

5 **[0038]** A menos que se observe específicamente otra cosa o resulte evidente por el contexto, “agente activo” o “ingrediente activo” o “agente terapéutico”, como se usan en esta memoria descriptiva, significan un compuesto de arilazol-2-ilcianoetilamino de la invención.

10 **[0039]** Es otro aspecto de la invención la formación de composiciones parasiticidas que comprenden los compuestos de arilazol-2-ilcianoetilamino de la invención. La composición de la invención puede estar también en una variedad de formas que incluyen, pero sin limitación, formulaciones orales, formulaciones inyectables y formulaciones tópicas, dérmicas o subdérmicas. Las formulaciones se pretenden para administrar a un animal que incluye, pero sin limitación, mamíferos, aves y peces. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero sin limitación, seres humanos, bovinos, ovejas, cabras, llamas, alpacas, cerdos, caballos, asnos, perros, gatos y otros ganados o
15 mamíferos domésticos. Los ejemplos de aves incluyen pavos, pollos, avestruces y otras aves de corral o domésticas.

[0040] La composición de la invención puede estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como cebos (véase, p.ej., la patente de EE.UU. n° 4.564.631), suplementos dietéticos, trociscos, pastillas para chupar, masticables, comprimidos, cápsulas duras o blandas, emulsiones, suspensiones acuosas u oleosas, soluciones acuosas u oleosas, formulaciones de poción oral, polvos o gránulos dispersables, premezclas, jarabes o elixires, formulaciones o pastas entéricas. Las composiciones pretendidas para uso oral pueden prepararse según cualquier procedimiento conocido en la materia para la fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo consistente en agentes edulcorantes, agentes
20 amargantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y palatables.

[0041] Los comprimidos pueden contener el ingrediente activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que sean 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 disgregación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábica, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar no recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una
35 acción prolongada durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Pueden recubrirse también mediante la técnica descrita en las patentes de EE.UU. n° 4.256.108, 4.166.452 y 4.265.874 (incorporadas a la presente como referencia), formando comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

40 **[0042]** Las formulaciones para uso oral pueden ser cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín.

[0043] Las cápsulas pueden ser también cápsulas de gelatina blanda, en las que el ingrediente activo se mezcla con agua o disolventes miscibles tales como propilenglicol, PEG y etanol, o un medio oleoso, por ejemplo
45 aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

[0044] Las composiciones de la invención pueden estar también en forma de emulsiones de aceite en agua o de 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 estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfatidas de origen natural, 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 polioxietilensorbitán. Las emulsiones pueden contener también agentes edulcorantes, agentes amargantes, agentes aromatizantes y/o conservantes.

55 **[0045]** En una realización de la formulación, la composición de la invención está en forma de una microemulsión. Las microemulsiones son bien 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.

- [0046]** Las microemulsiones están compuestas por dispersiones estables de microgotas de la fase acuosa en la fase oleosa, o a la inversa de microgotas de la fase oleosa en la fase acuosa. El tamaño de estas microgotas es menor de 200 nm (1.000 a 100.000 nm para emulsiones). La película interfásica está compuesta por una alternancia de moléculas tensioactivas (TA) y cotensioactivas (Co-TA) que, al reducir la tensión interfásica, permite formar espontáneamente la microemulsión.
- [0047]** En una realización de la fase oleosa, la fase oleosa puede formarse a partir de aceites minerales o vegetales, a partir de glicéridos poliglicosilados insaturados o de triglicéridos, o como alternativa a partir de mezclas de dichos 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 mediana, por ejemplo triglicérido caprílico/cáprico C₈-C₁₀. En otra realización de la fase oleosa, representará un intervalo porcentual en v/v seleccionado del grupo consistente en aproximadamente 2 a aproximadamente 15 %, de aproximadamente 7 a aproximadamente 10 % y de aproximadamente 8 a aproximadamente 9 % v/v de la microemulsión.
- [0048]** La fase acuosa incluye, por ejemplo, agua o derivados de glicol tales como propilenglicol, glicoléteres, polietilenglicoles o glicerol. En una realización de los derivados de glicol, se selecciona el glicol del grupo consistente en propilenglicol, dietilenglicolmonoetiléter, dipropilenglicolmonoetiléter y mezclas de los mismos. Generalmente, la fase acuosa representará una proporción de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 % v/v en la microemulsión.
- [0049]** Los tensioactivos para la microemulsión incluyen dietilenglicolmonoetiléter, dipropilenglicolmonometiléter, glicéridos C₈-C₁₀ poliglicosilados o 6-dioleato de poliglicerilo. Además de estos tensioactivos, los cotensioactivos incluyen alcoholes de cadena corta tales como etanol y propanol.
- [0050]** Algunos compuestos son comunes a los tres componentes discutidos anteriormente, concretamente, fase acuosa, tensioactivo y cotensioactivo. Sin embargo, está dentro del nivel de capacidades del profesional usar diferentes compuestos para cada componente de la misma formulación. En una realización de la cantidad de tensioactivo/cotensioactivo, la relación de cotensioactivo a tensioactivo será de aproximadamente 1/7 a aproximadamente 1/2. En otra realización de la cantidad de cotensioactivo, habrá de aproximadamente 25 a aproximadamente 75 % v/v de tensioactivo y de aproximadamente 10 a aproximadamente 55 % v/v de cotensioactivo en la microemulsión.
- [0051]** Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente 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 abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como sacarosa, sacarina o aspartamo, agentes amargantes y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral palatable. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico u otros conservantes conocidos.
- [0052]** Las suspensiones acuosas pueden contener el material activo mezclado con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser una fosfatida 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 ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes y/o agentes amargantes, tales como aquellos expuestos anteriormente.
- [0053]** Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por aquellos ya mencionados anteriormente. Pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, amargantes, aromatizantes y colorantes.
- [0054]** Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol,

sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener también un demulcente, un conservante, un agente o agentes aromatizantes y/o un agente o agentes colorantes.

5 **[0055]** 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, aquellos descritos en las patentes de EE.UU. nº 6.787.342 y 7.001.889 (cada una de las cuales se incorpora a la presente memoria como referencia). Además del compuesto de arilazol-2-ilcianoetilamino de la invención, la pasta puede contener también sílice pirógena, un modificador de la viscosidad, un portador, opcionalmente un absorbente y opcionalmente un colorante, estabilizante, tensioactivo o conservante.

10

[0056] El proceso para preparar una formulación de pasta comprende las etapas de:

(a) disolver o dispersar el compuesto de arilazol-2-ilcianoetilamino en el portador mezclando;

15 (b) añadir la sílice pirógena al portador que contiene el compuesto de arilazol-2-ilcianoetilamino disuelto y mezclar hasta que la sílice se disperse en el portador;

(c) permitir que el intermedio formado en (b) repose durante un tiempo suficiente para permitir que escape el aire atrapado durante la etapa (b); y

20

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

[0057] Las etapas anteriores son ilustrativas, pero no limitantes. Por ejemplo, la etapa (a) puede ser la última etapa. En una realización de la formulación, la formulación es una pasta que contiene el compuesto de arilazol-2-ilcianoetilamino, sílice pirógena, un modificador de la viscosidad, un absorbente, un colorante y un portador hidrófilo que es triacetina, un monoglicérido, un diglicérido o un triglicérido.

25

[0058] La pasta puede incluir también, pero sin limitación, un modificador de la viscosidad seleccionado del grupo consistente en PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, monoetanolamina, trietanolamina, glicerol, propilenglicol, monooleato de polioxietileno-(20)-sorbitán (POLYSORBATE 80 o TWEEN 80) y poloxámeros (p.ej., PLURONIC L 81); un absorbente seleccionado del grupo consistente en carbonato de magnesio, carbonato de calcio, almidón y celulosa y sus derivados; y un colorante seleccionado del grupo consistente en dióxido de titanio, óxido de hierro y laca aluminica azul nº 1 de FD&C.

30

35 **[0059]** Las composiciones pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes adecuados que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Pueden usarse también codisolventes tales como etanol, propilenglicol, glicerolformal o polietilenglicoles. Pueden usarse conservantes tales como fenol o alcohol bencílico.

40

[0060] Además, se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión aceites no volátiles estériles. Con este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil suave incluyendo monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

45

[0061] Las formulaciones tópicas, dérmicas y subdérmicas pueden incluir emulsiones, cremas, pomadas, geles, pastas, polvos, champús, formulaciones de vertido dorsal, formulaciones listas para usar, soluciones y suspensiones de vertido en la cruz, baños y pulverizadores. La aplicación tópica de un compuesto de la invención o de una composición que incluye al menos un compuesto de la invención entre los agentes activos de la misma, una composición de vertido en la cruz o vertido dorsal, puede permitir que el compuesto de la invención sea absorbido a través de la piel para conseguir niveles sistémicos, distribuido a través de las glándulas sebáceas o sobre la superficie de la piel, consiguiendo niveles por todo el pelaje. Cuando el compuesto se distribuye a través de las glándulas sebáceas, pueden actuar como depósito, con lo que puede haber un efecto de larga duración (hasta varios meses). Las formulaciones de vertido en la cruz se aplican típicamente en una región localizada a la que se hace referencia como un área distinta del animal entero. En una realización de una región localizada, la localización es entre los hombros. En otra realización de una región localizada, está en una banda, p.ej. una banda de la cabeza a la cola del animal.

50

55

[0062] Las formulaciones de vertido dorsal se describen en la patente de EE.UU. nº 6.010.710, incorporada a la presente memoria como referencia. Las formulaciones de vertido dorsal pueden ser ventajosamente oleosas, y comprenden generalmente un diluyente o vehículo y también un disolvente (p.ej., un disolvente orgánico) para el ingrediente activo si este último no es soluble en el diluyente.

[0063] Los disolventes orgánicos que pueden usarse en la invención incluyen, pero sin limitación: citrato de acetiltributilo, ésteres de ácido graso tales como éster dimetílico, acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butildiglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, dipropilenglicol-*n*-butiléter, etanol, isopropanol, metanol, etilenglicolmonoetiléter, etilenglicolmonometiléter, monometilacetamida, dipropilenglicolmonometiléter, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona incluyendo *N*-metilpirrolidona, dietilenglicolmonoetiléter, propilenglicolmonometiléter, propilenglicolmonoetiléter, 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 incluyendo dimetilformamida y dimetilacetamida y ftalato de dietilo, o una mezcla de al menos dos de estos disolventes.

[0064] En una realización de la invención, el portador farmacéutica o veterinariamente aceptable de la formulación comprende alcoholes C₁-C₁₀ o ésteres de los mismos (incluyendo acetatos tales como acetato de etilo, acetato de butilo y similares), ácidos grasos saturados C₁₀-C₁₈ o ésteres de los mismos, ácidos grasos monoinsaturados C₁₀-C₁₈ o ésteres de los mismos, monoésteres o diésteres de diácidos alifáticos, monoésteres de glicerol (p.ej., monoglicéridos), diésteres de glicerol (p.ej., diglicéridos), triésteres de glicerol (p.ej., triglicéridos tales como triacetina), glicoles, glicoléteres, glicolésteres o carbonatos de glicerol, polietilenglicoles (PEG) de diversas purzas o monoésteres, diésteres, monoésteres o diésteres de los mismos (p.ej., dietilenglicolmonoetiléter) o mezclas de los mismos.

[0065] Como vehículo o diluyente, puede hacerse mención a aceites de plantas 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, aceites de coco, etc.; aceites minerales tales como, pero sin limitación, vaselina, parafina, silicona, etc.: hidrocarburos alifáticos o cíclicos o, como alternativa, por ejemplo, triglicéridos de cadena mediana (tal como C₈ a C₁₂).

[0066] En otra realización de la invención, puede añadirse un agente emoliente y/o extensor y/o formador de película. Son una realización del agente emoliente y/o extensor y/o formador de película aquellos agentes seleccionados del grupo consistente en:

(a) polivinilpirrolidona, polivinilalcoholes, 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 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 potasio o amonio, estearato de calcio, estearato de trietanolamina; abietato de sodio; alquilsulfatos (p.ej., laurilsulfato de sodio y cetilsulfato de sodio); dodecibencenosulfonato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio; ácidos grasos (p.ej., aquellos derivados de aceite de coco);

(c) tensioactivos catiónicos tales como sales de amonio cuaternario hidrosolubles de fórmula N⁺R'R''R'''R''''Y⁻ en que los radicales R son radicales hidrocarburo opcionalmente hidroxilados e Y⁻ es un anión de un ácido fuerte tal como los aniones haluro, sulfato y sulfonato; el bromuro de cetiltrimetilamonio está entre los tensioactivos catiónicos que pueden usarse;

(d) sales amina de fórmula N⁺HR'R''R''' en que los radicales R son radicales hidrocarburo opcionalmente hidroxilados; el clorhidrato de octadecilamina está entre los tensioactivos catiónicos que pueden usarse,

(e) tensioactivos no iónicos tales como ésteres de sorbitán que están opcionalmente polioxietilenados (p.ej. POLYSORBATE 80), alquiléteres polioxietilenados; alcoholes grasos polioxipropilados tales como polioxipropilenoestireniléter; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, poliglicerolésteres, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno;

(f) tensioactivos anfotéricos tales como compuestos de betaína sustituidos con laurilo; o

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

5

[0067] El disolvente se usará en proporción a la concentración del compuesto de arilazol-2-ilcianoetilamino y su solubilidad en este disolvente. Se buscará que tenga el volumen menor posible. El vehículo completa la diferencia hasta 100 %.

10 **[0068]** En una realización de la cantidad de emoliente, se usa el emoliente a una proporción de 0,1 a 50 % y de 0,25 a 5 % en volumen.

[0069] En otra realización de la invención, la composición puede estar en forma de una solución lista para usar como se describe en la patente de EE.UU. n° 6.395.765, incorporada a la presente memoria como referencia.

15 Además del compuesto de arilazol-2-ilcianoetilamino, la solución lista para usar puede contener un inhibidor de la cristalización, un disolvente orgánico y un codisolvente orgánico.

[0070] En una realización de la cantidad de inhibidor de la cristalización, el inhibidor de la cristalización puede estar presente a una proporción de aproximadamente 1 a aproximadamente 30 % (p/v) en la composición. En otras realizaciones, el inhibidor de la cristalización puede estar presente a una proporción de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 % (p/v) y de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 %. Son inhibidores aceptables 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 la presente memoria. En estas realizaciones, puede determinarse la idoneidad de un inhibidor de la cristalización mediante una prueba en que se depositan 0,3 ml de una solución que comprende un 10 % (p/v) de compuesto de arilazol-2-ilcianoetilamino en el portador líquido y un 10 % del inhibidor sobre un portaobjetos de vidrio a 20 °C y se dejan reposar durante 24 horas. Se observa entonces el portaobjetos a simple vista. Son inhibidores aceptables aquellos cuya adición proporciona pocos cristales (p.ej., menos de 10 cristales) o ninguno.

30

[0071] En una realización, el disolvente orgánico tiene una constante dieléctrica de un intervalo seleccionado del grupo consistente 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 de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 10. El contenido de este disolvente orgánico en la composición global representa el resto hasta 100 % de la composición.

35

[0072] Como se discute 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 menos de aproximadamente 250 °C. En otras realizaciones, el codisolvente tiene un punto de ebullición de menos de aproximadamente 200 °C o menos de aproximadamente 130 °C. En aún otra realización de la invención, el codisolvente orgánico tiene un punto de ebullición de menos de aproximadamente 100 °C, o de menos de aproximadamente 80 °C. En aún otras realizaciones, el codisolvente orgánico tendrá una constante dieléctrica de un intervalo seleccionado del grupo consistente 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 relación de codisolvente orgánico/disolvente orgánico en peso/peso (p/p) de aproximadamente 1/15 a aproximadamente 1/2. En algunas realizaciones, el codisolvente es volátil de modo que actúa como promotor del secado, y es miscible con agua y/o con el disolvente orgánico.

50

[0073] La formulación puede comprender también un agente antioxidante que se pretende que inhiba la oxidación, estando presente este agente en el aire a una proporción seleccionada del intervalo consistente en aproximadamente 0,005 a aproximadamente 1 % (p/v) y de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 %.

55 **[0074]** Los inhibidores de la cristalización que son útiles para la invención incluyen, pero sin limitación:

(a) polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, polietilenglicoles de diversas purezas, alcohol bencílico, 2-pirrolidonas incluyendo, pero sin limitación, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, manitol, glicerol, sorbitol o ésteres polioxitilénados de sorbitán, lecitina o carboximetilcelulosa de sodio; un

disolvente como se describe en la presente memoria que sea capaz de inhibir la formación de cristales; derivados acrílicos tales como acrilatos y metacrilatos u otros polímeros derivados de monómeros acrílicos, y otros;

5 (b) tensioactivos aniónicos, tales como estearatos alcalinos (p.ej., estearato de sodio, potasio o amonio); estearato de calcio o estearato de trietanolamina; abietato de sodio; alquilsulfatos que incluyen, pero sin limitación, laurilsulfato de sodio y cetilsulfato de sodio; dodecibencensulfonato de sodio o dioctilsulfosuccinato de sodio; o ácidos grasos (p.ej., aceite de coco);

10 (c) tensioactivos catiónicos, tales como sales de amonio cuaternario hidrosolubles de fórmula $N^+R'R''R'''R''''Y^-$, en que los radicales R son radicales hidrocarburo opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes e Y^- es un anión de un ácido fuerte tal como aniones haluro, sulfato y sulfonato; el bromuro de cetiltrimetilamonio es uno de los tensioactivos catiónicos que puede usarse;

15 (d) sales de amina de fórmula $N^+HR'R''R'''$, en que los radicales R son radicales hidrocarburo opcionalmente hidroxilados idénticos o diferentes; el clorhidrato de octadecilamina es uno de los tensioactivos catiónicos que pueden usarse;

20 (e) tensioactivos no iónicos, tales como ésteres opcionalmente polioxietilenados de sorbitán, p.ej., POLYSORBATE 80, o alquiléteres polioxietilenados; estearato de polietilenglicol, derivados polioxietilenados de aceite de ricino, poliglicerol ésteres, alcoholes grasos polioxietilenados, ácidos grasos polioxietilenados o copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno;

(f) tensioactivos anfotéricos, tales como compuestos de betaína sustituidos con laurilo; o

25 (g) una mezcla de al menos dos de los compuestos enumerados en (a)-(f) anteriormente.

[0075] En una realización del inhibidor de cristalización, se usará un par inhibidor de cristalización. Dichos pares incluyen, por ejemplo, la combinación de un agente formador de película de tipo polimérico y un agente tensioactivo. Estos agentes se seleccionarán de los compuestos mencionados anteriormente como inhibidores de la
30 cristalización.

[0076] En una realización del agente formador de película, los agentes son de tipo polimérico e incluyen, pero sin limitación, las diversas purezas de polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos y copolímeros de acetato de vinilo y
35 vinilpirrolidona.

[0077] En una realización de los agentes tensioactivos, los agentes incluyen, pero sin limitación, aquellos compuestos por tensioactivos no iónicos; en otra realización de los agentes tensioactivos, el agente es un éster polioxietilenado de sorbitán y en aún otra realización del agente tensioactivo, los agentes incluyen las diversas
40 purezas de POLYSORBATE, por ejemplo POLYSORBATE 80.

[0078] En otra realización de la invención, el agente formador de película y el agente tensioactivo pueden incorporarse en cantidades similares o idénticas dentro del límite de las cantidades totales de inhibidor de la
cristalización mencionadas en otro lugar.

45 [0079] El par así constituido asegura, de modo considerable, los objetivos de ausencia de cristalización sobre el pelo y de mantenimiento de la apariencia cosmética de la piel o pelaje, es decir, sin tendencia a la pegajosidad o a una apariencia pegajosa, a pesar de la alta concentración de material activo.

[0080] En una realización de los agentes antioxidantes, son agentes aquellos convencionales en la materia e incluyen, pero sin limitación, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio,
50 galato de propilo, tiosulfato de sodio o una mezcla de no más de dos de ellos.

[0081] Los coadyuvantes de formulación discutidos anteriormente son bien conocidos por el profesional de esta materia y pueden obtenerse comercialmente o mediante técnicas conocidas. Estas composiciones
55 concentradas se preparan generalmente mediante simple mezclado de los constituyentes como se definen anteriormente; ventajosamente, el punto de partida es mezclar el material activo en el disolvente principal y añadir entonces los demás ingredientes o coadyuvantes.

[0082] El volumen aplicado no está limitado siempre que la cantidad de sustancia administrada haya mostrado

ser segura y eficaz. Típicamente, el volumen aplicado depende del tamaño y peso del animal, así como de la concentración del principio activo, la propagación 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 del volumen, el volumen es del orden de 5 aproximadamente 0,5 ml para gatos y del orden de aproximadamente 0,3 a aproximadamente 3 ml de para perros, dependiendo del peso del animal.

[0083] En otra realización de la invención, la aplicación de una formulación de vertido en la cruz según la presente invención puede proporcionar también una eficacia duradera y de amplio espectro cuando la solución se aplica a un mamífero o ave. Las formulaciones de vertido en la cruz proporcionan la administración tópica de una solución, suspensión, microemulsión o emulsión concentrada para aplicación intermitente a la cruz del animal, generalmente entre los dos hombros (solución de tipo vertido en la cruz).

[0084] Para formulaciones de vertido en la cruz, el portador puede ser un vehículo portador líquido como se describe en la patente de EE.UU. nº 6.426.333 (incorporada a la presente memoria como referencia), que en una realización de la formulación de vertido en la cruz comprende un disolvente y un codisolvente, en la que el disolvente se selecciona del grupo consistente en acetona, acetonitrilo, alcohol bencílico, butildiglicol, dimetilacetamida, dimetilformamida, dipropilenglicol-n-butiléter, propilenglicolmonometiléter, propilenglicolmonoetiléter, 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 incluyendo dimetilformamida y dimetilacetamida, etanol, isopropanol, metanol, etilenglicolmonoetiléter, etilenglicolmonometiléter, monometilacetamida, dipropilenglicolmonometiléter, polioxietilenglicoles líquidos, propilenglicol, 2-pirrolidona incluyendo *N*-metilpirrolidona, dietilenglicolmonoetiléter, etilenglicol, ésteres de ácido graso de ftalato de dietilo 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 consistente en etanol absoluto, isopropanol o metanol.

[0085] En una realización de la invención, el portador farmacéutica o veterinariamente aceptable de la formulación comprende alcoholes C₁-C₁₀ o ésteres de los mismos (incluyendo acetatos tales como acetato de etilo, acetato de butilo y similares), ácidos grasos saturados C₁₀-C₁₈ o ésteres de los mismos, ácidos grasos monoinsaturados C₁₀-C₁₈ o ésteres de los mismos, monoésteres o diésteres de diácidos alifáticos, monoésteres de glicerol (p.ej., monoglicéridos), diésteres de glicerol (p.ej., diglicéridos), triésteres de glicerol (p.ej., triglicéridos tales como triacetina), glicoles, glicoléteres, glicolésteres o carbonatos de glicerol, polietilenglicoles de diversas purzas (PEG) o monoésteres, diéteres, monoésteres o diésteres de los mismos (p.ej., dietilenglicolmonoetiléter) o mezclas de los mismos.

[0086] El vehículo portador líquido puede contener opcionalmente un inhibidor de cristalización que incluye un tensioactivo aniónico, un tensioactivo catiónico, un tensioactivo no iónico, una sal amina, un tensioactivo anfotérico o polivinilpirrolidona, alcoholes polivinílicos, 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 de sodio, disolventes como se definen en la presente memoria 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.

[0087] Las formulaciones de vertido en la cruz pueden prepararse disolviendo los ingredientes activos en el vehículo farmacéutica o veterinariamente aceptable. Como alternativa, puede prepararse la formulación de vertido en la cruz mediante encapsulación del ingrediente activo, dejando un residuo del agente terapéutico sobre la superficie del animal. Estas formulaciones variarán con respecto al peso del agente terapéutico en la combinación dependiendo de la especie de animal hospedador a tratar, la gravedad y el tipo de infección y el peso corporal del hospedador.

[0088] 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 dosificación es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un ingrediente 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 1000 mg.

[0089] En una realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación a una concentración de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 % en 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 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 a una concentración de aproximadamente 0,1 a 2 % en peso/volumen. En aún otra realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación a una concentración de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 1,5 % en peso/volumen. En aún otra realización de la invención, el agente activo está presente en la formulación a una concentración de aproximadamente 1 % en peso/volumen.

[0090] En una realización particularmente ventajosa 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 10 mg/kg. Más típicamente, en algunas realizaciones la dosis de 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 aún otras realizaciones de la invención, la dosis puede ser tan baja como de 0,1 mg/kg (0,02 mg/ml), de aproximadamente 0,2 mg/kg (0,04 mg/ml), de aproximadamente 0,3 mg/kg (0,06 mg/ml), de aproximadamente 0,4 mg/kg (0,08 mg/ml), de aproximadamente 0,5 mg/kg (0,1 mg/ml), de aproximadamente 0,6 mg/kg (0,12 mg/ml), de aproximadamente 0,7 mg/kg (0,14 mg/ml), de aproximadamente 0,8 mg/kg (0,16 mg/ml), de aproximadamente 0,9 mg/kg (0,18 mg/ml) o de aproximadamente 1,0 mg/kg (0,2 mg/ml).

[0091] Otra realización de la invención está dirigida hacia un procedimiento de tratamiento de una infestación o infección endoparasitaria en un animal, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de la invención al animal necesitado de ello. Se ha mostrado que los compuestos de la invención tienen una eficacia superior contra endoparásitos, y en particular contra parásitos que son resistentes a agentes activos de la clase de lactonas macrocíclicas. Por ejemplo, se ha mostrado que un compuesto de la invención tiene 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 dosificación de 1,5 mg/kg o 3 mg/kg por vía oral tenía más de un 95 % de eficacia contra cepas resistentes a ivermectina de *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta* y *Trichostrongylus colubriformis*. En contraposición, la ivermectina administrada 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 contra endoparásitos que son resistentes a ivermectina, que es uno de los agentes activos más potentes conocidos contra endoparásitos y ectoparásitos.

[0092] Por consiguiente, en otra realización, la invención proporciona un procedimiento para tratar una infestación o infección endoparasitaria en un animal, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de arilazol-2-ilcianoetilamino de la invención en combinación con una cantidad eficaz de activadores de los receptores de GABA en invertebrados, incluyendo avermectina o milbemicina, al animal necesitado de ello. Las avermectinas que pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina y selamectina. Los compuestos de milbemicina que pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen, pero sin limitación, milbemectina, milbemicina D, moxidectina y nemadectina. Se incluyen también los derivados de 5-oxo y 5-oxima de dichas avermectinas y milbemicinas.

[0093] En una realización, pueden usarse los compuestos y composiciones de la invención para tratar una infección o infestación endoparasitaria por especies de helmintos que incluyen, pero sin limitación, *Anaplocephala* (*Anaplocephala*), *Ancylostoma*, *Anecator*, *Ascaris*, *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*, *Cyathostomum*, *Cylicocyclus*, *Cylicodontophorus*, *Cylicostephanus*, *Craterostomum*, *Dictyocaulus*, *Dipetalonema*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Dracunculus*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Filaroides*, *Habronema*, *Haemonchus*, *Metastrongylus*, *Moniezia*, *Necator*, *Nematodirus*, *Nippostrongylus*, *Oesophagostomum*, *Onchocerca*, *Ostertagia*, *Oxyuris*, *Paracaris*, *Schistosoma*, *Strongylus*, *Taenia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris*, *Trichostrongylus*, *Triodontophorus*, *Uncinaria*, *Wuchereria* y combinaciones de las mismas.

[0094] 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.

[0095] Otra realización de la invención está dirigida a un procedimiento de tratamiento de una infestación o infección ectoparasitaria en un animal necesitado de ello, que comprende administrar una cantidad eficaz del

compuesto de la invención al animal necesitado de ello.

[0096] En una realización, la infección o infestación está causada por pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas, piojos, moscardas y combinaciones de los mismos.

5

[0097] En aún otra realización, la invención proporciona un procedimiento para tratar una infestación o infección ectoparasitaria en un animal, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de arilazol-2-ilcianoetilamino de la invención en combinación con una cantidad eficaz de un agente activo de avermectina o milbemicina al animal necesitado de ello.

10

[0098] Los compuestos de fórmula (I), o sus sales, pueden emplearse como tales o en forma de sus preparaciones (formulaciones) como combinaciones con otras sustancias activas tales como, por ejemplo, insecticidas, atrayentes, esterilizadores, acaricidas, nematocidas, herbicidas, fungicidas y con antidotos, fertilizantes y/o reguladores del crecimiento, por ejemplo en forma de premezcla/mezcla preparada.

15

[0099] Las clasificaciones de fungicidas son bien conocidas en la materia e incluyen las clasificaciones del FRAC (Comité de acción sobre resistencia a fungicidas). Los fungicidas que pueden mezclarse opcionalmente incluyen, pero sin limitación, carbamatos de metilbencimidazol tales como bencimidazoles y tiofanatos; dicarboximidias; inhibidores de la desmetilación tales como imidazoles, piperazinas, piridinas, pirimidinas y triazoles; fenilamidas tales como acilalaninas, oxazolidonas y butirolactonas; amins tales como morfollinas, piperidinas y espirocetalaminas; fosforotiolatos; ditiolanos; carboxamidas; hidroxil-(2-amino)pirimidinas; anilino pirimidinas; carbamatos de *N*-fenilo; inhibidores externos de quinona; fenilpirroles; quinolinas; hidrocarburos aromáticos; productos heteroaromáticos; inhibidores de la biosíntesis de melanina-reductasa; inhibidores de la biosíntesis de melanina-deshidratasa; hidroxianilidas (SBI de clase III) tales como fenhexamida; SBI de clase IV tales como tiocarbamatos y alilaminas; polioxinas; fenilureas; inhibidores internos de quinona; benzamidas; antibiótico de ácido enopiraurónico; antibiótico hexopiranosílico; antibiótico glucopiranosílico; cianoacetamidoximas; carbamatos; desacoplante de la fosforilación oxidativa; compuestos de organoestaño; ácidos carboxílicos; productos heteroaromáticos; fosfonatos; ácidos ftalámicos; benzotriazinas; bencenosulfonamidas; piridazinonas; amidas de ácido carboxílico; antibiótico de tetraciclina; tiocarbamato; benzotiadiazol BTH; benzoisotiazol; tiadiazolcarboxamida; tiazolcarboxamidas; benzamidoxima; quinazolinona; benzofenona; acilpicolida; compuestos inorgánicos tales como sales de cobre y azufre; ditiocarbamatos y relacionados; ftalimidias; cloronitrilos; sulfamidias; guanidinas; triazinas y quinonas.

[0100] Pueden ser también otros fungicidas que pueden mezclarse opcionalmente los de las clases de compuestos descritas en las patentes de EE.UU. n° 7.001.903 y 7.420.062.

35

[0101] Son herbicidas que son conocidos en la bibliografía y clasificados por el HRAC (Comité de acción sobre resistencia a herbicidas) y que pueden combinarse con los compuestos de la invención, por ejemplo: de ariloxifenoxipropionato; ciclohexanodiona; fenilpirazolina; sulfonilurea; imidazolinona tales como imazapic e imazetapir; triazolopirimidina; (tio)benzoato de pirimidinilo; sulfonilaminocarbonil triazolinona; triazina tales como atrazina; triazinona; triazolinona; uracilo; piridazinona; carbamato de fenilo; urea; amida; nitrilo; benzotiadiazinona; fenilpiridazina; bupiridilio tales como paracuat; difeniléter; fenilpirazol; *N*-fenilftalimida; tiadiazol; triazolinona; oxazolindionona; pirimididionona; piridazinona; piridincarboxamida; tricetona; isoxazol; pirazol; triazol; isoxazolidinona; ureas tales como linurón; difeniléter; glicina tal como glifosato; ácido fosfínico tales como glufosinato de amonio; carbamato; dinitroanilina tales como pendimetalina; fosforoamidato; piridina; benzamida; ácido benzoico; cloroacetamida; metolaclor; acetamida; oxiacetamida; tetrazolinona; nitrilo; benzamida; triazolocarboxamida; ácido quinolinocarboxílico; dinitrofenol; tiocarbamato; fosforoditioato; benzofurano; ácido clorocarbónico; ácido fenoxicarboxílico tales como 2,4-D; ácido benzoico tales como dicamba; ácido piridincarboxílico tales como clopiralid, triclopir, fluroxipir y picloram; ácido quinolinocarboxílico; semicarbazona de ftalamato; ácido arilaminopropiónico y producto organoarsénico.

50

[0102] Son otros herbicidas que pueden mezclarse opcionalmente los compuestos descritos en las patentes de EE.UU. n° 7.432.226, 7.012.041 y 7.365.082.

[0103] Los antidotos de herbicida apropiados incluyen, pero sin limitación, benoxacor, cloquintocet, ciometrinilo, cipro sulfamida, diclormida, diciclonona, dietolato, fenclorazol, fenclorim, flurazol, fluxofenim, furilazol, isoxadifeno, mafenpr, mafenato, anhídrido naftálico y oxabetrinilo.

55

[0104] Los bactericidas incluyen, pero sin limitación, bronopol, diclorofeno, nitrapirina, dimetilditiocarbamato de

níquel, kasugamicina, octilina, ácido furanocarboxílico, oxitetraciclina, probenazol, estreptomina, tecloftalam, sulfato de cobre y otras preparaciones de cobre.

[0105] Los insecticidas/acaricidas/nematicidas incluyen aquellos compuestos mencionados en las patentes de EE.UU. nº 7.420.062 y 7.001.903 y la publicación de patente de EE.UU. 2008/0234331, incorporada cada una a la presente memoria como referencia, la bibliografía conocida por el especialista en la materia y los compuestos clasificados por el IRAC (Comité de acción sobre resistencia a insecticidas). Los ejemplos de insecticidas/acaricidas/nematicidas incluyen, pero sin limitación, carbamatos; triazemato; organofosfatos; productos organoclorados de ciclodieno; fenilpirazoles; DDT; metoxiclor; piretroides; piretrinas; neonicotinoides; nicotina; bensultap; clorhidrato de cartap; análogos de nereistoxina; espinosinas; avermectinas y milbemicinas; análogos de hormona juvenil; fenoxicarb; haluros de alquilo; cloropicrina; fluoruro de sulfurilo; criolita; pimetozina; flonicamida; clorfentazina; hexitiazox; etoxazol; *Bacillus sphaericus*; diafenthiurón; miticidas de organoestaño; propargita; tetradifón; clorfenapir; DNOC; benzilureas; buprofezina; ciromazina; diacilhidrazinas; azadiractina; amitraz; hidrametilnona; acequinocilo; fluacripirim; acaricidas METI; rotenona; indoxacarb; metaflumizona; derivados de ácido tetrónico; fosfuro de aluminio; cianuro; fosfina; bifenazato; fluoroacetato; inhibidores de monooxigenasa dependientes de P450; inhibidores de esterasa; diamidas; benzoximato; quinometionato; dicofol; piridililo; bórax; tártaro emético; fumigantes tales como bromuro de metilo; ditera; clandosán y sincocina.

[0106] Los compuestos de fórmula (I) pueden formularse de diversos modos, dependiendo de los parámetros biológicos y/o químicofísicos prevaletentes. Son ejemplos de posibles formulaciones que son adecuadas: polvos humectables (WP), polvos hidrosolubles (SP), concentrados hidrosolubles, concentrados emulsionables (EC), emulsiones (EW) tales como emulsiones de aceite en agua y de agua en aceite, soluciones pulverizables, concentrados de suspensión (SC), dispersiones basadas en aceite o agua, soluciones que son miscibles con aceite, suspensiones en cápsula (CS), polvillos (DP), productos de desinfección de semillas, gránulos para siembra a voleo y aplicación en suelo, gránulos (GR) en forma de microgránulos, gránulos pulverizables, gránulos recubiertos y gránulos para adsorción, gránulos hidrodispersables (WG), gránulos hidrosolubles (SG), formulaciones de ULV, microcápsulas y ceras.

[0107] Las formas en estado sólido de los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la materia, p.ej., Byrn *et al.*, "Solid-State Chemistry of Drugs", 2ª edición, SSCI Inc., (1999); Glusker *et al.*, "Crystal Structure Analysis – A Primer", 2ª edición, Oxford University Press, (1985).

[0108] Las formulaciones mencionadas pueden prepararse de manera en sí conocida, por ejemplo mezclando los compuestos activos con al menos un disolvente o diluyente, emulsionante, dispersante y/o aglutinante o fijador, hidrorrepelente y opcionalmente uno o más de un desecante, estabilizador de UV, colorante, pigmento y otros auxiliares de procesamiento.

[0109] Estos tipos de formulación individuales son conocidos en principio y se describe, por ejemplo, en: Winnacker-Küchler, "Chemische Technologie" [Chemical Technology], 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. Londres.

[0110] Son también conocidos los auxiliares de formulación necesarios, tales como materiales inertes, tensioactivos, disolventes y otros 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 and Wood, "Encyclopedia of Surface Active Agents", Chem. Publ. Co. Inc., N.Y. 1964; Schönfeldt, "Grenzflächenaktive Äthylenoxidaddukte" [Surface-active ethylene oxide adducts], Wiss. Verlagsgesell., Stuttgart 1976; Winnacker-Küchler, "Chemische Technologie" [Chemical Technology], volumen 7, C. Hauser Verlag, Munich, 4ª Ed. 1986.

[0111] Los polvos humectables son preparaciones que son uniformemente dispersables en agua y que, aparte de los compuestos de fórmula (I), comprenden también tensioactivos iónicos y/o no iónicos (humectantes, dispersantes), por ejemplo alquilfenoles polioxietilados, alcoholes grasos polioxietilados, aminas grasas polioxietiladas, poliglicoletersulfatos de alcohol graso, alcanosulfonatos o alquilbencenosulfonatos, lignosulfonato de sodio, 2,2'-dinaftilmetano-6,6'-disulfonato de sodio, dibutilnaftalenosulfonato de sodio o también oleoilmetiltaurinato de sodio, además de un diluyente o sustancia inerte. Para preparar los polvos humectables, por ejemplo, se muelen finamente los compuestos de fórmula (I) en aparatos convencionales tales como molinos de martillos, molinos sopladores y molinos de chorro de aire y se mezclan con auxiliares de formulación, concomitantemente o después

de ello.

[0112] Se preparan los concentrados emulsionables, por ejemplo, disolviendo los compuestos de fórmula (I) en un disolvente orgánico, por ejemplo butanol, ciclohexanona, dimetilformamida, xileno o también productos aromáticos o hidrocarburos de mayor punto de ebullición o mezclas de estos, con adición de uno o más tensioactivos iónicos y/o no iónicos (emulsionantes). Los emulsionantes que pueden usarse son, por ejemplo: sales de calcio de ácidos alquilarilsulfónicos tales como dodecylbenzenosulfonato de calcio o emulsionantes no iónicos tales como poliglicolésteres de ácido graso, alquilarilpoliglicoléteres, poliglicoléteres de ácido graso, condensados de óxido de propileno/óxido de etileno, alquilpoliéteres, ésteres de sorbitán tales como ésteres de ácido graso de sorbitán o ésteres de polioxietilensorbitán tales como ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán.

[0113] Los polvillos se obtienen triturando la sustancia activa con sustancias sólidas finamente divididas, por ejemplo talco o arcillas naturales tales como caolín, bentonita o pirofilita, o tierra de diatomeas.

15 **[0114]** Los concentrados de suspensión pueden estar basados en agua o aceite. Pueden prepararse, por ejemplo, mediante trituración en húmedo mediante molinos de bolas comercialmente disponibles, si es apropiado con la adición de tensioactivos, como ya se ha mencionado anteriormente, por ejemplo en el caso de otros tipos de formulación.

20 **[0115]** Las emulsiones, por ejemplo emulsiones de aceite en agua (EW) pueden prepararse, por ejemplo, mediante agitadores, molinos coloidales y/o mezcladores estáticos usando disolventes orgánicos acuosos y, si es apropiado, tensioactivos como se han mencionado ya anteriormente, por ejemplo en el caso de otros tipos de formulación.

25 **[0116]** Los gránulos pueden prepararse por pulverización de los compuestos de fórmula (I) sobre material inerte granulado adsortivo o aplicando concentrados de sustancia activa sobre la superficie de portadores tales como arena, caolinitas o material inerte granulado mediante aglutinantes, por ejemplo polivinilalcohol, poliacrilato de sodio o, como alternativa, aceites minerales. Las sustancias activas adecuadas pueden granularse también de la manera convencional para la producción de gránulos fertilizantes, si se desea en una mezcla con fertilizantes.

30 **[0117]** Se preparan los gránulos hidrodispersables, como norma, mediante los procesos acostumbrados tales como secado por pulverización, granulación en lecho fluido, granulación en disco, mezclado en mezcladores de alta velocidad y extrusión sin material inerte sólido. Para preparar gránulos por disco, lecho fluido, extrusor y pulverización, véanse por ejemplo los procesos en "Spray-Drying Handbook" 3ª ed. 1979, G. Goodwin Ltd., Londres; 35 J.E. Browning, "Agglomeration", Chemical and Engineering 1967, páginas 147 y siguientes; "Perry's Chemical Engineer's Handbook", 5ª Ed., McGraw-Hill, Nueva York 1973, pág. 8-57. En general, las preparaciones agroquímicas comprenden un intervalo seleccionado del grupo consistente en aproximadamente 0,1 a aproximadamente 99 % en peso y de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 95 % en peso de compuestos de fórmula (I).

40 **[0118]** La concentración de compuestos de fórmula (I) en polvos humectables es, por ejemplo, de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 % en peso, estando compuesto el resto hasta 100 % en peso por los componentes de formulación acostumbrados. En el caso de concentrados emulsionables, la concentración de compuestos de fórmula (I) puede ascender a intervalos seleccionados del grupo consistente en aproximadamente 1 45 a aproximadamente 90 % y de aproximadamente 5 a aproximadamente 80 % en peso. Las formulaciones en forma de polvillos comprenden habitualmente el intervalo seleccionado del grupo consistente en aproximadamente 1 a aproximadamente 30 % en peso de compuestos de fórmula (I) y de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 % en peso de compuestos de fórmula (I). Para soluciones pulverizables, comprende un intervalo seleccionado del grupo consistente en aproximadamente 0,05 a aproximadamente 80 % en peso de compuestos de fórmula (I) y de 50 aproximadamente 2 a aproximadamente 50 % en peso de compuestos de fórmula (I). En el caso de gránulos hidrodispersables, 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 cuáles auxiliares de granulación, cargas y similares se estén usando. Los gránulos hidrodispersables, por ejemplo, comprenden un intervalo seleccionado del grupo consistente entre 55 aproximadamente 1 y aproximadamente 95 % y entre aproximadamente 10 y aproximadamente 80 % en peso.

[0119] Además, las formulaciones de compuestos de fórmula (I) mencionadas comprenden, si es apropiado, los adhesivos, humectantes, dispersantes, emulsionantes, penetrantes, conservantes, agentes anticongelantes, disolventes, cargas, portadores, colorantes, antiespumantes, inhibidores de la evaporación, reguladores del pH y reguladores de la viscosidad que son convencionales en cada caso.

[0120] Pueden añadirse también ingredientes activos farmacéutica o veterinariamente adicionales a las composiciones de la invención. En algunas realizaciones, los agentes activos adicionales pueden ser uno o más compuestos parasiticidas que incluyen acaricidas, antihelmínticos, endectocidas e insecticidas. Los agentes antiparasitarios pueden incluir tanto agentes ectoparasitarios como endoparasitarios.

[0121] Los agentes farmacéuticos veterinarios que pueden incluirse en las composiciones de la invención son bien conocidos en la materia (véanse, p.ej., "Plumb' Veterinary Drug Handbook", 5ª edición, ed. Donald C. Plumb, Blackwell Publishing, (2005) o "The Merck Veterinary Manual", 9ª edición, (enero de 2005)) e incluyen, pero sin limitación, acarbosa, maleato de acepromazina, acetaminofeno, acetazolamida, acetazolamida de sodio, ácido acético, ácido acetohidroxámico, acetilcisteína, acitretina, aciclovir, albendazol, sulfato de albuterol, alfentanilo, alopurinol, alprazolam, altrenogest, amantadina, sulfato de amikacina, ácido aminocaproico, hidrogenosulfato de aminopentamida, aminofilina/teofilina, amiodarona, amitraz, amitriptilina, besilato de amlodipina, cloruro de amonio, molibdenato de amonio, amoxicilina, clavulanato de potasio, desoxicolato de anfotericina B, anfotericina B basada en lípido, ampicilina, amprolio, antiácidos (orales), antivenina, apomorfina, sulfato de apramicina, ácido ascórbico, asparaginasa, aspirina, atenolol, atipamezol, besilato de atracurio, sulfato de atropina, auranofina, aurotioglucosa, azaperona, azatioprina, azitromicina, baclofeno, barbituratos, benazepril, betametasona, cloruro de betanecol, bisacodilo, subsalicilato de bismuto, sulfato de bleomicina, undecilenato de boldenona, bromuros, mesilato de bromocriptina, budenosida, buprenorfina, buspirona, busulfán, tartrato de butorfanol, cabergolina, calcitonina de salmón, calcitrol, sales de calcio, captopril, indanilo de carbenicilina sódico, carbimazol, carboplatino, carnitina, carprofeno, carvedilol, cefadroxilo, cefazolina de sodio cefixima, clorsulón, cefoperazona de sodio, cefotaxima de sodio, cefotetán de disodio, cefoxitina de sodio, cefpodoxima proxetilo, ceftazidima, ceftiofur de sodio, ceftiofur, ceftioxona de sodio, cefalexina, cefalosporinas, cefapirina, carbón (activado), clorambucilo, cloranfenicol, clordiazepóxido, clordiazepóxido +/- bromuro de clidinio, clorotiazida, maleato de clorfeniramina, clorpromazina, clorpropamida, clortetraciclina, gonadotropina coriónica (HCG), cromo, cimetidina, ciprofloxacina, cisaprida, cisplatino, sales citrato, claritromicina, fumarato de clemastina, clenbuterol, clindamicina, clofazimina, clomipramina, clonazepam, clonidina, cloprostenol de sodio, clorazepato de dipotasio, clorsulón, cloxacilina, fosfato de codeína, colquicina, corticotropina (ACTH), cosintropina, ciclofosfamida, ciclosporina, ciproheptadina, citarabina, dacarbazina, dactinomicina/actinomicina D, dalteparina de sodio, danazol, dantroleno de sodio, dapsona, decoquinato, mesilato de deferoxamina, deracoxib, acetato de deslorelina, acetato de desmopresina, pivalato de desoxicorticosterona, detomidina, dexametasona, dexpanthenol, dexrazoxano, dextrano, diazepam, diazóxido (oral), diclorfenamida, diclofenaco de sodio, dicloxacilina, citrato de dietilcarbamazina, dietilestilbestrol (DES), difloxacina, digoxina, dihidrotaquisterol (DHT), diltiazem, dimenhidrinato, dimercaprol/BAL, dimetilsulfóxido, dinoprost trometamina, difenilhidramina, fosfato de disopiramida, dobutamina, docusato/DSS, mesilato de dolasetrón, domperidona, dopamina, doramectina, doxapram, doxepina, doxorubicina, doxiciclina, edetato de calcio y disodio, EDTA de calcio, cloruro de edrofonio, enalapril/enalaprilat, enoxaparina de sodio, enrofloxacin, sulfato de efedrina, epinefrina, epoetina/eritropoyetina, eprinomectina, epsiprantel, eritromicina, esmolol, cipionato de estradiol, ácido etacrínico/etacrinato de sodio, etanol (alcohol), etidronato de sodio, etodolaco, etomidato, agentes eutanásicos con pentobarbital famotidina, ácidos grasos (esenciales/omega), felbamato, fentanilo, sulfato ferroso, filgrastim, finasterida, fipronilo, florfenicol, fluconazol, flucitosina, acetato de fludrocortisona, flumazenilo, flumetasona, flunixinamglumina, fluorouracilo (5-FU), fluoxetina, propionato de fluticasona, maleato de flvoxamina, fomepizol (4-MP), furazolidona, furosemida, gabapentina, gemcitabina, sulfato de gentamicina, glimepirida, glipizida, glucagón, agentes glucocorticoides, glucosamina/sulfato de condroitina, glutamina, gliburida, glicerina (oral), glicopirrolato, gonadorelina, griseofulvina, guaifenesina, halotano, hemoglobina glutámero 200 (Oxyglobin®), heparina, hetalmidón, hialuronato de sodio, hidrazalina, hidrocortizida, bitartrato de hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxiaurea, hidroxizina, ifosfamida, imidacloprid, dipropionato de imidocarb, imipenem/cilastatina de sodio, imipramina, lactato de inamrinona, insulina, interferón α -2a (humano recombinante), yoduro (de sodio/potasio), ipecac (jarabe), ipodato de sodio, dextrano de hierro, isoflurano, isoproterenol, isotretinoína, isoxsuprina, itraconazol, ivermectina, caolín/pectina, ketamina, cetoconazol, cetoprofeno, ketorolaco-trometamina, lactulosa, leuprolida, levamisol, levetiracetam, levotiroxina de sodio, lidocaína, lincomicina, liotironina de sodio, lisinopril, lomustina (CCNU), lufenurón, lisina, magnesio, manitol, marbofloxacina, mecloretamina, meclizina, ácido meclofenámico, medetomidina, triglicéridos de cadena mediana, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melarsomina, melatonina, meloxicam, melfalán, meperidina, mercaptopurina, meropenem, metformina, metadona, metazolamida, mandelato/hipurato de metenammina, metimazol, metionina, metocarbamol, metohexital de sodio, metotrexato, metoxiflurano, azul de metileno, metilfenidato, metilprednisolona, metoclopramida, metoprolol, metronidazol, mexiletina, mibolerlona, midazolam, oxima de milbemicina, aceite mineral, minociclina, misoprolol, mitotano, mitoxantrona, sulfato de morfina, moxidectina, naloxona, decanoato de mandrolona, naproxeno, analgésicos agonistas de narcóticos (opiáceos), sulfato de neomicina, neostigmina, niacinamida, nitazoxanida, nitenpiram, nitrofurantoina, nitroglicerina, nitroprusiato de sodio, nizatidina, novobiocina de sodio, nistatina, acetato

de octreotida, olsalazina de sodio, omeprazol, ondansetrón, antidiarreicos opiáceos, orbifloxacina, oxacilina de sodio, oxazepam, cloruro de oxibutinina, oximorfona, oxitetraciclina, oxitocina, pamidronato de disodio, pancreolipasa, bromuro de pancuronio, sulfato de paromomicina, parozetina, penicilamina, penicilinas de información general, penicilina G, penicilina V de potasio, pentazocina, pentobarbital de sodio, pentosanopolisulfato de sodio, 5 pentoxifilina, mesilato de pergolida, fenobarbital, fenoxibenzamina, fenilbutazona, fenilefrina, fenilpropanolamina, fenitoína de sodio, feromonas, fosfato parenteral, fitonadiona/vitamina K-1, pimobendán, piperazina, pirlimicina, piroxicam, glicosaminoglicano polisulfatado, ponazurilo, cloruro de potasio, cloruro de pralidoxima, prazosina, prednisolona/prednisona, primidona, procainamida, procarbazona, proclorperazina, bromuro de propantelina, inyección de *Propionibacterium acnes*, propofol, propranolol, sulfato de protamina, pseudoefedrina, muciloide hidrófilo 10 de psilio, bromuro de piridostigmina, maleato de pirlamina, pirimetamina, quinacrina, quinidina, ranitidina, rifampina, S-adenosilmetionina (SAME), laxante salino/hiperosmótico, selamectina, selegilina/L-deprenilo, sertralina, sevelamer, sevoflurano, silimarina/cardo lechoso, bicarbonato de sodio, poliestirenosulfonato de sodio, estibogluconato de sodio, sulfato de sodio, tiosulfato de sodio, somatotropina, sotalol, espectinomocina, epironolactona, estanozolol, estreptocinasa, estreptozocina, succímero, cloruro de succinilcolina, sucralfato, citrato de sufentanilo, 15 sulfaclorpiridazina de sodio, sulfadiazina/trimetoprim, sulfametoxazol/trimetoprim, sulfadimentoxina, sulfadimetoxina/ormetoprim, sulfasalazina, taurina, tepoxalina, terbinafina, sulfato de terbutalina, testosterona, tetraciclina, tiacetarsamida de sodio, tiamina, tioguanina, tiopental de sodio, tiotepa, tirotropina, tiamulina, ticarcilina de disodio, tiletamina/zolazepam, tilmocina, tiopronina, sulfato de tobramicina, tocainida, tolazolina, ácido telfenámico, topiramato, tramadol, acetónido de trincinolona, trientina, trilostano, tartrato de trimepraxina con 20 prednisolona, tripelenamina, tilosina, urdosiol, ácido valproico, vanadio, vancomicina, vasopresina, bromuro de vecuronio, verapamilo, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, vitamina E/selenio, warfarina de sodio, xilazina, yohimbina, zafirlukast, zidovudina (AZT), acetato de zinc/sulfato de zinc, zonisamida y mezclas de los mismos.

[0122] En una realización de la invención, los compuestos de arilpirazol tales como fenilpirazoles (p.ej. 25 fipronilo, piriprol) pueden ser adecuados para combinación con los compuestos de arilazol-2-ilcianoetilamino de la invención. Los ejemplos de dichos compuestos de arilpirazol incluyen, pero sin limitación, aquellos descritos en las patentes de EE.UU. nº 6.001.384, 6.010.710, 6.083.519, 6.096.329, 6.174.540, 6.685.954 y 6.998.131, cada una asignada a Merial, Ltd., Duluth, GA.

30 **[0123]** En otra realización de la invención, pueden añadirse a las composiciones de la invención ácido nodulispórico y sus derivados (una clase de agentes acaricidas, antihelmínticos, antiparasitarios e insecticidas conocidos). Estos compuestos se usan para tratar o prevenir infecciones en seres humanos y animales y se describen, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. nº 5.399.582, 5.962.499, 6.221.894 y 6.399.786. La composición puede incluir uno o más de los derivados de ácido nodulispórico conocidos en la materia, incluyendo todos los 35 estereoisómeros tales como los descritos en la bibliografía citada anteriormente.

[0124] En otra realización, pueden añadirse a las composiciones de la invención compuestos antihelmínticos de la clase de aminoacetonitrilos (AAD) de compuestos tales como monepantel (ZOLVIX) y similares. Estos compuestos se describen, por ejemplo, en el documento WO 2004/024704; Sager *et al.*, Veterinary Parasitology, 40 2009, 159, 49-54; Kaminsky *et al.*, Nature vol. 452, 13 de marzo de 2008, 176-181.

[0125] En otra realización, las composiciones de la invención pueden incluir ventajosamente uno o más compuestos de la clase de compuestos de isoxazolina. 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 45 2009/002809, WO 2009/024541, WO 2005/085216 y US 2007/0066617 y WO 2008/122375, todos los cuales se incorporan a la presente memoria como referencia en su totalidad.

[0126] Las composiciones de la invención pueden combinarse también con compuestos de parahercuamida y derivados de estos compuestos, incluyendo dercuantel (véanse Ostlind *et al.*, Research in Veterinary Science, 1990, 50 48, 260-61 y Ostlind *et al.*, Medical and Veterinary Entomology, 1997, 11, 407-408). La familia de compuestos de parahercuamida son una clase de compuestos conocida que incluye un núcleo de espirodioxepinindol con actividad contra ciertos parásitos (véanse Tet. Lett. 1981, 22, 135; J. Antibiotics 1990, 43, 1380 y J. Antibiotics 1991, 44, 492). Además, la familia estructuralmente relacionada de la marcfortina, tales como las marcfortinas A-C, es también conocida y puede combinarse con las formulaciones de la invención (véanse J. Chem. Soc. - Chem. Comm. 1980, 55 601 y Tet. Lett. 1981, 22, 1977). Pueden encontrarse referencias adicionales a los derivados de parahercuamida, por ejemplo, en los documentos WO 91/09961, WO 92/22555, WO 97/03988, WO 01/076370, WO 09/004432, patente de EE.UU. nº 5.703.078 y patente de EE.UU. nº 5.750.695, todos los cuales se incorporan por la presente como referencia en su totalidad.

[0127] En otra realización, las composiciones de la invención pueden combinarse con compuestos antihelmínticos de ciclodepsipéptido que incluyen emodépsido (véase Willson *et al.*, Parasitology, enero de 2003, 126(Pt 1):79-86).

5 **[0128]** En algunas realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir uno o más agentes antinematódicos incluyendo, pero sin limitación, agentes activos de la clase de compuestos de bencimidazoles, imidazotiazoles, tetrahidropirimidinas y organofosfatos. En algunas realizaciones, los bencimidazoles incluyen, pero sin limitación, tiabendazol, cambendazol, parabendazol, oxibendazol, mebendazol, flubendazol, fenbendazol, oxfendazol, albendazol, ciclobendazol, febantel, tiofanato y su análogo O,O-dimetílico puede incluirse en las
10 composiciones.

[0129] En otras realizaciones, las composiciones pueden incluir compuestos de imidazotiazol incluyendo, pero sin limitación, tetramisol, levamisol y butamisol. En aún otras realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir agentes activos de tetrahidropirimidina incluyendo, pero sin limitación, pirantel, oxantel y morantel.
15 Los agentes activos de organofosfato adecuados incluyen, pero sin limitación, cumafós, ticlorfón, haloxón, naftalofós y diclorvos.

[0130] En otras realizaciones, las composiciones pueden incluir los compuestos antinematódicos fenotiazina, piperazina como compuesto neutro y en diversas formas salinas, dietilcarbamazina, fenoles tales como disofenol,
20 productos arsénicos tales como arsenamida, etanolaminas tales como befenio, closilato de tenio y metiridina; tintes de cianuro, incluyendo cloruro de pirvinio, pamoato de pirvinio y yoduro de ditiazanina; isotiocianatos incluyendo bitoscanato, suramina de sodio, ftalofina y diversos productos naturales incluyendo, pero sin limitación, higromicina B, santonina y ácido caínico.

25 **[0131]** En otras realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir agentes antitrepatódicos. Los agentes antitrepatódicos adecuados incluyen, pero sin limitación, miracilos tales como miracilo D y mirasán; prazicuantel, clonazepam y su derivado de 3-metilo, oltipraz, lucontona, hicontona, oxamniquina, amoscanato, niridazol, nitroxinil, diversos compuestos de bisfeniol conocidos en la materia, incluyendo hexaclorofeno, bitionol, sulfóxido de bitionol y meniclofolán; diversos compuestos de salicilanilida incluyendo tribromosalán, oxiclozanida,
30 clioxanida, rafoxanida, brotiana, bromoxanida y closantel; triclabendazol, diamfenetida, clorsulón, hetolina y emetina.

[0132] Pueden usarse también ventajosamente compuestos anticestódicos en las composiciones de la invención incluyendo, pero sin limitación, arecolina en diversas formas salinas, bunamidina, niclosamida,
35 nitroscanato, paromomicina y paromomicina II.

[0133] En aún otras realizaciones, las composiciones de la invención pueden incluir otros agentes activos que sean eficaces contra parásitos artrópodos. Los agentes activos adecuados incluyen, pero sin limitación, bromocicleno, clordano, DDT, endosulfán, lindano, metoxicloro, toxafeno, bromofós, bromofós-etilo, carbofenotión,
40 clorfenvinfós, clorpirifós, crotoxfós, citioato, diazinón, diclorention, dimetoato, dioxatión, etián, famfur, fenitrotión, fentián, fospirato, yodofenfós, malatión, naled, fosalona, fosmet, foxim, propetamfós, ronnel, estirofós, carbarilo, promacilo, propoxur, aletrina, cihalotrina, cipermetrina, deltametrina, fenvalerato, flucitrinato, permetrina, fenotrina, piretrinas, resmetrina, amitraz, benzoato de bencilo, disulfuro de carbono, crotamitón, diflubenzurón, difenilamina, disulfiram, tiocianatoacetato de isobornilo, metropreno, monosulfiram, butóxido de pironilo, rotenona, acetato de
45 trifenilestaño, hidróxido de trifenilestaño, DEET, ftalato de dimetilo y los compuestos 1,5a,6,9,9a,9b-hexahidro-4a(4H)-dibenzofuranocarboxaldehído (MGK-11), 2-(2-etilhexil)-3a,4,7,7a-tetrahidro-4,7-metano-1H-isoindol-1,3(2H)diona (MGK-264), 2,5-piridindicarboxilato de dipropilo (MGK-326) y 2-(octiltio)etanol (MGK-874).

[0134] En otra realización de la invención, pueden añadirse a las composiciones de la invención una o más
50 lactonas macrocíclicas, que actúan como acaricida, agente antihelmíntico e insecticida.

[0135] Las lactonas macrocíclicas incluyen también, pero sin limitación avermectinas tales como abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, selamectina y milbemicinas tales como milbemectina, milbemicina D, moxidectina y nemadectina. Se incluyen también los
55 derivados de 5-oxo y 5-oxima de dichas avermectinas y milbemicinas. Se describen ejemplos de combinaciones de lactonas macrocíclicas con otros agentes activos en las patentes de EE.UU. n° 6.426.333, 6.482.425, 6.962.713 y 6.998.131, cada una asignada a Merial, Ltd., Duluth, GA, todas incorporadas a la presente memoria como referencia.

[0136] Los compuestos de lactona macrocíclica son conocidos en la materia y pueden obtenerse comercialmente o mediante técnicas de síntesis conocidas en la materia. Se hace referencia a la bibliografía técnica y comercial ampliamente disponible. Para las avermectinas ivermectina y abamectina, puede hacerse referencia, por ejemplo, al trabajo "Ivermectin and Abamectin", 1989, de M.H. Fischer y H. Mrozik, William C. Campbell, publicado por Springer Verlag., "Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy", 2002, de J Vercruysse y RS Rew publicado por CABI Publishing o Albers-Schönberg *et al.* (1981), "Avermectins Structure Determination", *J. Am. Chem. Soc.*, 103, 4216-4221. Para la doramectina puede consultarse "Veterinary Parasitology", vol. 49, nº 1, 5-15 de julio de 1993. Para las 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 EE.UU. nº 4.134.973 y EP 0677054.

[0137] Las lactonas macrocíclicas son productos naturales o derivados semisintéticos de los mismos. Las estructuras de las avermectinas y milbemicinas están estrechamente relacionadas, p.ej., al compartir un anillo de lactona macrocíclica de 16 miembros complejo; las milbemicinas carecen del resto glicosídico de las avermectinas. Los productos naturales avermectinas se dan a conocer en la patente de EE.UU. nº 4.310.519 de Albers-Schönberg *et al.*, y los compuestos de 22,23-dihidroavermectina se dan a conocer en Chabala *et al.*, patente de EE.UU. nº 4.199.569. Se hace también mención a Kitano, patente de EE.UU. nº 4.468.390, Beuvry *et al.*, patente de EE.UU. nº 5.824.653, EP 0007812A1, memoria descriptiva de patente del RU 1.390.336, EP 0002916 y patente de Nueva Zelanda de Ancare nº 237.086, entre otros. Se describen milbemicinas de origen natural en Aoki *et al.*, patente de EE.UU. nº 3.950.360, así como en las diversas referencias citadas en "The Merck Index" 12ª ed., S. Budavari, Ed., Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, Nueva Jersey (1996). Se describe la latidectina 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 bien conocidos en la materia y se describen, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 5.077.308, la patente de EE.UU. nº 4.859.657, la patente de EE.UU. nº 4.963.582, la patente de EE.UU. nº 4.855.317, la patente de EE.UU. nº 4.871.719, la patente de EE.UU. nº 4.874.749, la patente de EE.UU. nº 4.427.663, la patente de EE.UU. nº 4.310.519, la patente de EE.UU. nº 4.199.569, la patente de EE.UU. 5.055.596, la patente de EE.UU. nº 4.973.711, la patente de EE.UU. nº 4.978.677, la patente de EE.UU. nº 4.920.148 y el documento EP 0667054.

[0138] Se prefiere particularmente la combinación de los compuestos de la invención con un compuesto de avermectina o milbemicina. Se ha descubierto sorprendentemente que la combinación de los compuestos de la invención con un compuesto de avermectina o milbemicina da como resultado una eficacia superior inesperada contra parásitos que son resistentes a lactonas macrocíclicas tales como ivermectina, o parásitos que no están bien controlados por estos potentes agentes antihelmínticos. Por ejemplo, se encontró que una combinación de un compuesto de la invención (compuesto 3.024) a una dosis de 6 mg/kg con ivermectina a una dosis de 50 µg/kg (0,05 mg/kg) administrada por vía subcutánea a bovinos infectados con una cepa resistente a ivermectina de *Haemonchus placei* y por *Nematodirus helvetianus*, un parásito que no está bien controlado por la ivermectina, daba como resultado una eficacia de más del 95 % para *Haemonchus placei* y *Nematodirus helvetianus*. En comparación, el tratamiento con ivermectina sola a una dosis de 0,2 mg/kg (200 µg/kg) administrada por vía subcutánea daba como resultado menos de un 70 % de eficacia contra *Haemonchus placei* y menos de un 30 % de eficacia contra *Nematodirus helvetianus*. La Figura 2 muestra la eficacia porcentual de una combinación de compuesto 3.024 (6 mg/kg subcutáneo) con ivermectina (50 µg/kg subcutáneo) para una variedad de endoparásitos en bovinos. Es sorprendente que esta combinación consiga una eficacia mayor del 95 % contra una amplia variedad de endoparásitos en bovinos, incluyendo parásitos que no están bien controlados por ivermectina sola e incluyendo parásitos que pueden no estar adecuadamente controlados por una dosis subóptima de ivermectina de 50 µg/kg.

[0139] En otra realización de la invención, puede añadirse también a las composiciones de la invención la clase de acaricidas o insecticidas conocida como reguladores del crecimiento de insectos (RCI). Los compuestos pertenecientes a este grupo son bien conocidos por el profesional y representan una amplia variedad de clases químicas diferentes. Estos compuestos actúan todos interfiriendo con el desarrollo o crecimiento de plagas de insectos. Se describen reguladores del crecimiento de insectos, por ejemplo, en la patente de EE.UU. nº 3.748.356, patente de EE.UU. nº 3.818.047, patente de EE.UU. nº 4.225.598, patente de EE.UU. nº 4.798.837, patente de EE.UU. nº 4.751.225, EP 0179022 o U.K. 2.140.010, así como las patentes de EE.UU. nº 6.096.329 y 6.685.954 (ambas asignadas a Merial Ltd., Duluth, GA). Los ejemplos de RCI adecuados para uso incluyen, pero sin limitación, metopreno, poriproxifeno, hidropreno, ciromazina, fluzazurón, lufenurón, novalurón, piretroides, formamidinas y 1-(2,6-difluorobenzoi)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenilurea.

[0140] Un agente parasiticida que puede combinarse con el compuesto de la invención formando una composición puede ser un péptido o proteína biológicamente activo incluyendo, pero sin limitación, depsipéptidos,

que actúan en la unión neuromuscular estimulando los receptores presinápticos pertenecientes a la familia del receptor de secretina, dando como resultado la parálisis y muerte de los parásitos. En una realización del depsipéptido, el depsipéptido es emodépsido.

5 **[0141]** Un agente insecticida que puede combinarse con el compuesto de la invención formando una composición puede ser una espinosina (p.ej. espinosad) o un compuesto derivado de piridilmetilo sustituido tal como imidacloprid. Los agentes de esta clase se describen anteriormente y, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. n° 4.742.060 o en el documento EP 0892060. Estaría dentro del nivel de capacidades del profesional decidir cuál compuesto individual puede usarse en la formulación de la invención para tratar una infección/infestación parasitaria particular. Para ectoparásitos, los agentes activos que pueden combinarse incluyen también, pero sin limitación, piretroides, organofosfatos y neonicotinoides tales como imidacloprid, así como compuestos tales como metaflumizona, amitraz y antagonistas de receptor de rianodina.

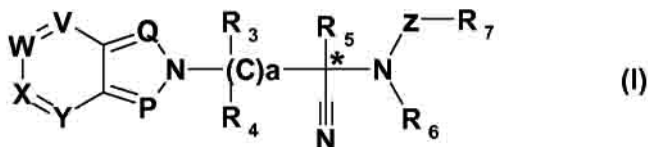
10 **[0142]** Cuando sea apropiado, el agente antihelmíntico, parasiticida e insecticida puede seleccionarse también del grupo de compuestos descritos anteriormente como adecuado para uso agroquímico.

[0143] En general, el agente activo adicional se incluye a una dosis de entre aproximadamente 0,1 µg y aproximadamente 500 mg. En algunas realizaciones, el agente activo adicional puede estar presente a 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, se incluyen los agentes activos adicionales a una dosis de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 10 mg.

25 **[0144]** En otra realización de la invención, se incluye el agente activo adicional a una dosis de aproximadamente 5 µg/kg a aproximadamente 50 mg/kg. En otras realizaciones, puede incluirse el agente activo adicional a 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 aún otras realizaciones, puede incluirse el agente activo adicional a una dosis de aproximadamente 10 µg/kg a aproximadamente 1 mg/kg o de aproximadamente 50 µg/kg a aproximadamente 500 µg/kg del peso del animal. En aún otra realización de la invención, se incluye el agente activo adicional a una dosis de entre aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg del peso del animal. En aún otra realización de la invención, se incluye el agente activo adicional a una dosis de entre aproximadamente 0,5 mg/kg a 50 mg/kg.

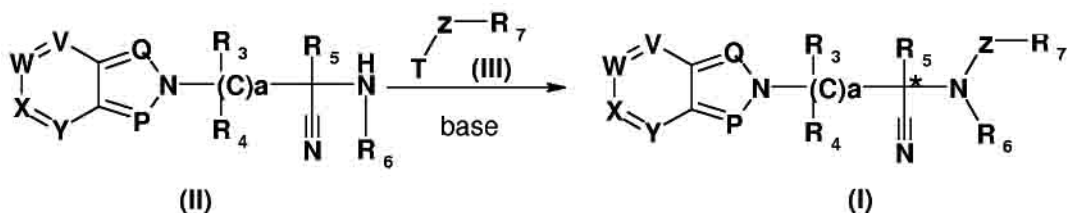
35 **[0145]** Las proporciones, en peso, de compuesto de arilazol-2-ilcianoetilamino y agente activo adicional son, por ejemplo, entre aproximadamente 5/1 y aproximadamente 10.000/1. Sin embargo, un especialista en la materia sería capaz de seleccionar la relación apropiada de compuesto de arilazol-2-ilcianoetilamino y agente activo adicional para el hospedador pretendido y el uso del mismo.

40 **[0146]** Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse según los procesos descritos en la presente memoria o mediante la aplicación o adaptación de procedimientos conocidos (concretamente, procedimientos usados hasta ahora o descritos en la bibliografía química).



45 **[0147]** Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) son obtenibles mediante un proceso en el que se hace reaccionar el compuesto (II) con el compuesto (III), en el que R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, P, Q, V, W, X, Y, Z y a son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y T es un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, toluensulfonilo y similares.

50



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

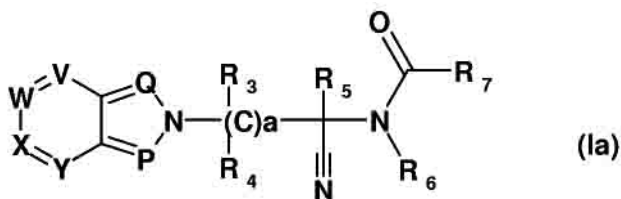
5 **[0148]** La base para usar en esta reacción incluye, por ejemplo pero sin limitación, bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares, bases orgánicas tales como dimetilaminopiridina, trietilamina, diisopropilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno y similares.

10 **[0149]** El disolvente para usar en la reacción incluye, pero sin limitación, éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano y similares, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares u otros disolventes conocidos en la materia que sean adecuados para reacciones de sustitución nucleófila.

15 **[0150]** La temperatura de reacción está habitualmente en el intervalo de -78 a 150 °C, preferiblemente en el intervalo de -20 a 80 °C y el tiempo de reacción está habitualmente en el intervalo de 0,5 a 72 horas.

20 **[0151]** Después de la terminación de la reacción, los compuestos de fórmula (I) pueden aislarse empleando procedimientos convencionales tales como añadir la mezcla de reacción a agua, extraer con un disolvente orgánico, concentrar el extracto y similares. Los procedimientos de procesamiento son bien conocidos en la materia, y pueden hacerse variaciones o modificaciones de los procedimientos de procesamiento dependiendo de las características específicas de las mezclas de reacción. El compuesto aislado de fórmula (I) puede purificarse mediante una técnica tal como cromatografía, recristalización y similares, o una combinación de procedimientos de purificación, si es necesario.

25 **[0152]** Los compuestos de fórmula (Ia) pueden prepararse mediante la aplicación o adaptación de procedimientos conocidos de formación de amida (concretamente, procedimientos usados hasta ahora o descritos en la bibliografía química).

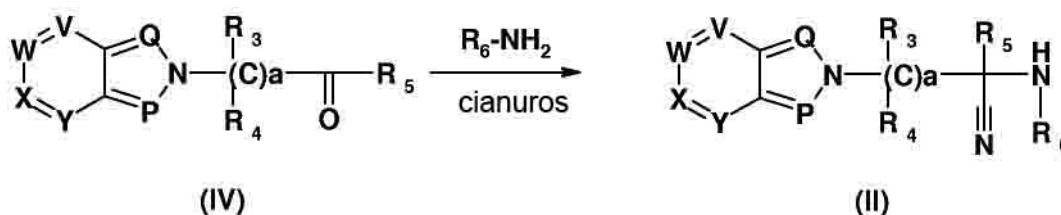


30 **[0153]** Están disponibles muchos procedimientos para formar enlaces amida entre un derivado de amina tal como los derivados de α -aminonitrilo de fórmula (I) y un ácido carboxílico con el uso de agentes de acoplamiento. Se han desarrollado procedimientos que usan reactivos tales como carbodiimidas como agentes de acoplamiento de amida. Estas carbodiimidas incluyen, por ejemplo, dicitohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC),
35 clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y similares. Pueden usarse también para formar los enlaces amida otros agentes de acoplamiento de amida conocidos en la materia tales como 1-etoxicarbonil-2-dihidroquinolina (EEDQ), reactivos basados en fosfonio (p.ej. hexafluorofosfato de fosfonio (BOP) y otros) o uronio (p.ej., TBTU, HATU y otros). Además, pueden utilizarse también anhídridos para formar el enlace amida deseado. Se han usado también catalizadores tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y derivados de los mismos. Se
40 encuentra un resumen de dichos procedimientos en "Comprehensive Organic Transformations", R.C. Larock, VCH Publishers (1989) pág. 972-972. Está también disponible una visión de conjunto de dichas transformaciones en "March's Advanced organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (6ª edición)", Michael B. Smith and Jerry March, Wiley-Interscience Publishers, (2007), pág. 1431-1434.

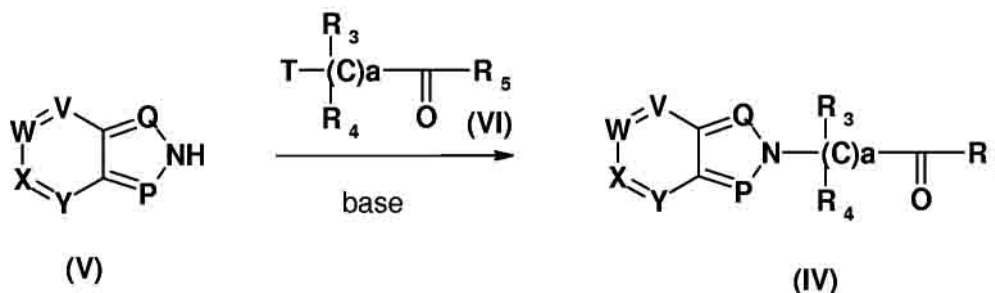
45 **[0154]** Es otra reacción general para la preparación de amidas el tratamiento de haluros de acilo con amina. Dicha transformación es bien conocida por los especialistas en la materia y está disponible una visión de conjunto de

dichas transformaciones en "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (6ª edición)", Michael B. Smith and Jerry March, Wiley-Interscience Publishers, (2007), pág.1427-1429.

[0155] Los derivados de α -aminonitrilo de fórmula (II) pueden prepararse en una etapa mediante el tratamiento de compuestos de carbonilo de fórmula general (IV) con una fuente de cianuro adecuada tal como cianuro de sodio, cianuro de potasio, cianuro de trimetilsililo y similares, con aminas de fórmula general R_6-NH_2 tales como amoníaco, metilamina y similares y generalmente en presencia de una sal de amonio tal como cloruro de amonio y similares. Los especialistas en la materia reconocerán esto como la síntesis de Strecker (véase, p.ej., la página 1391 en "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (6ª edición)", Michael B. Smith and Jerry March, Wiley-Interscience Publishers, (2007).



[0156] Los compuestos de carbonilo de fórmula (IV) pueden prepararse mediante el tratamiento de un NH -arilazol de fórmula general (V) con un compuesto de fórmula general (VI) en la que $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_7, P, Q, V, W, X, Y, a, m$ y n son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I) y T es un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, metanosulfonilo, trifluorometanosulfonilo, toluenosulfonilo y similares.



20

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

[0157] La base para usar en esta reacción incluye, por ejemplo pero sin limitación, bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio y similares, bases orgánicas tales como dimetilaminopiridina, trietilamina, diisopropiletamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno y similares.

[0158] El disolvente para usar en la reacción incluye, por ejemplo pero sin limitación, acetona, éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano y similares, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares.

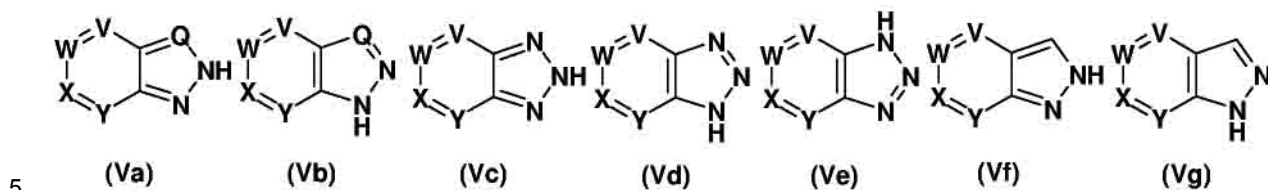
30

[0159] La temperatura de reacción está habitualmente en el intervalo de -78 a 150 °C, preferiblemente en el intervalo de -20 a 80 °C y el tiempo de reacción está habitualmente en el intervalo de 0,5 a 72 horas.

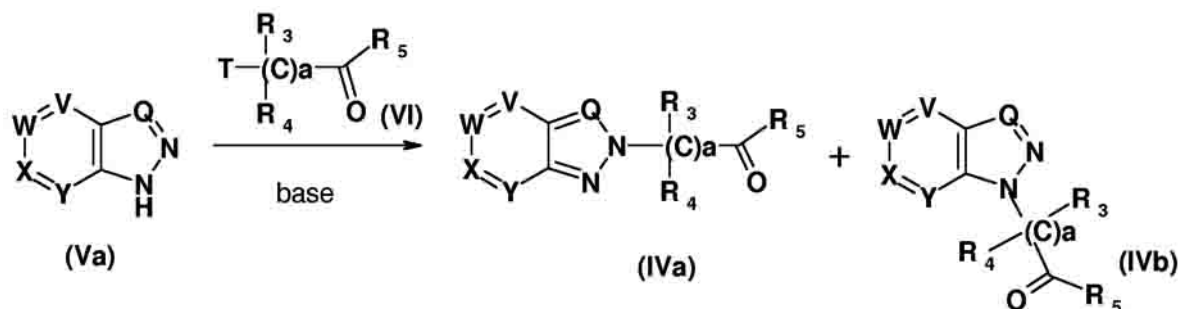
[0160] Después de terminada la reacción, pueden aislarse los compuestos de fórmula (IV) empleando procedimientos convencionales tales como añadir la mezcla de reacción a agua, extraer con un disolvente orgánico, concentrar el extracto y similares. El compuesto aislado de fórmula (IV) puede purificarse mediante una técnica tal como cromatografía, recristalización y similares, si es necesario.

[0161] Los $2H-NH$ -arilazoles de fórmula (Va), (fórmula (V) con $P=N$), se representan generalmente como su estructura tautomérica $1H-NH$ -arilazol (Vb). Específicamente, el $2H$ -benzotriazol de fórmula (Vc) y el $2H$ -indazol de fórmula (Ve) se representan generalmente como sus formas tautoméricas alternativas, respectivamente $1H$ -benzotriazol de fórmulas (Vd) o (Ve) y $1H$ -indazol de fórmula (Vg).

[0162] Puede encontrarse una discusión de la tautomería de los heterociclos en "The Tautomerism of Heterocycles, Advances in Heterocyclic Chemistry Supplement 1", eds. José Elguero, Claude Marzin, Alan R. Katritzky and Paolo Linda, Academic Press Publishers, (1976).



[0163] Cuando se prepararon los compuestos de carbonilo de fórmula (IVa) mediante tratamiento de un 1H-NH-arilazol de fórmula general (Va) con un compuesto de fórmula general (VI), se obtuvieron habitualmente también los compuestos de carbonilo regioisoméricos de fórmula (IVb). Estos pudieron separarse de los compuestos de carbonilo deseados de fórmula (IVa) mediante una técnica estándar de purificación conocida por los especialistas en la materia tal como, pero sin limitación, cromatografía líquida que usa una columna de gel de sílice en fase normal o fase inversa y cristalización.



15 [0164] Aquellos compuestos de 1H-NH-arilazol de fórmula general (Va) no comercialmente disponibles pueden prepararse mediante la aplicación o adaptación de procedimientos conocidos (concretamente, procedimientos usados hasta ahora o descritos en la bibliografía química).

20 [0165] Por ejemplo, puede encontrarse un procedimiento general de preparación de 1H-benzotriazol de fórmulas (Vd) o (Ve), en la que R₁, R₂, V, W, X, Y, m y n son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I), en Organic Synthesis Coll. Vol. 3, pág.106 (1955) y en Journal of Heterocyclic Chemistry, volumen 22, (1985), pág. 1165-1167. Puede conseguirse la halogenación de 1H-benzotriazol de fórmulas (Vd) o (Ve) adaptando procedimientos descritos en la bibliografía tales como los descritos por R. H. Wiley y K. F. Hussung en Journal of the

25 American Chemical Society, (1957), páginas 4395-4400 y por K. Kopanska *et al.* en Bioorganic & Medicinal Chemistry, volumen 13 (2005), página 3601 y en Bioorganic & Medicinal Chemistry, volumen 12 (2004), páginas 2617-2624.

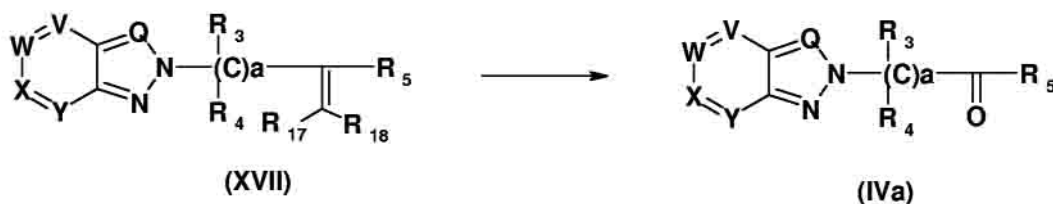
30 [0166] Se ha reseñado en la bibliografía un procedimiento general de preparación de 1H-indazol de fórmula (Vg), en la que R₁, R₂, V, W, X, Y, m y n son como se definen anteriormente para los compuestos de fórmula (I), por R. A. Bartsch e Il-Woo Yang en Journal of Heterocyclic Chemistry, volumen 21, (1984), pág. 1063-1164 y recientemente por el equipo de Valérie Collot y Sylvain Rault en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, volumen 11 (2001), páginas 1153-1156 y volumen 17 (2007), páginas 3177-3180.

35 [0167] En una realización de la invención, se forman compuestos de carbonilo de fórmula (IVa), en la que Q es alcóximetileno (Q= C-OR₁₃) o metileno (Q=CH), mediante oxidación de los compuestos de alcohol de fórmula (VIIa).



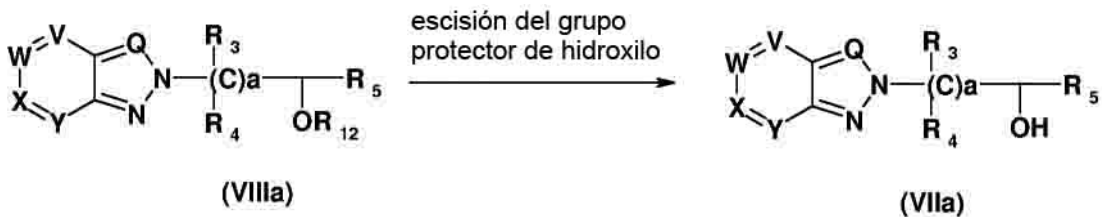
[0168] Dicha transformación es bien conocida por los especialistas en la materia, se encuentra un resumen de dichos procedimientos en "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, (1989), R.C. Larock, pág. 604-614. Por ejemplo, puede realizarse con reactivos basados en dimetilsulfóxido tal como haciendo reaccionar cloruro de oxalilo con dimetilsulfóxido a baja temperatura; los especialistas en la materia lo reconocerán como oxidación de Swern. Puede realizarse también mediante el radical nitroxilo, el radical libre 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO) y reactivos relacionados y con reactivos de yodo hipervalentes tales como el denominado reactivo de peryodinano de Dess-Martin (véanse, p.ej., las páginas 1715-1728 de "Oxidation or Dehydrogenation of Alcohols to Aldehydes and Ketones" en "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (6ª edición)", Michael B. Smith and Jerry March, Wiley-Interscience Publishers, (2007)). El disolvente para usar en la reacción incluye, por ejemplo pero sin limitación, éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano y similares, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares. La temperatura de reacción está habitualmente en el intervalo de -78 a 150 °C, preferiblemente en el intervalo de -78 a 50 °C, y el tiempo de reacción está habitualmente en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 72 horas.

[0169] En otra realización de la invención, se forman compuestos de carbonilo de fórmula (IVa), en la que Q es alcoximetileno (Q=C-OR₁₃) o metileno (Q=CH), mediante escisión oxidativa del resto alqueno del compuesto de fórmula (XVII), en la que R₁₇ y R₁₈ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquil C₁-C₄ carbonilo o alquilo C₁-C₄.

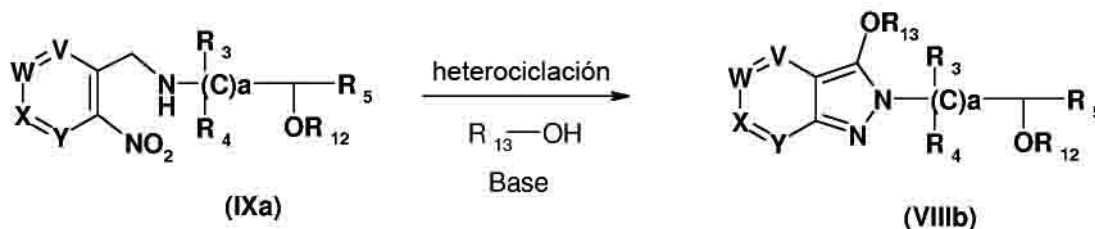


[0170] Dicha transformación es bien conocida por los especialistas en la materia y puede realizarse, por ejemplo, con ozono, permanganato de potasio y metaperyodato de sodio. El proceso puede llevarse a cabo opcionalmente en un disolvente tal como cloruro de metileno, dietiléter, cloroformo y generalmente a temperaturas entre aproximadamente -100 y aproximadamente 100 °C. Se encuentra un resumen de dichos procedimientos en "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, (1989), R.C. Larock, pág. 595-596.

[0171] En otra realización de la invención, se forman compuestos de alcohol libres de fórmula (VIIa), en la que Q es alcoximetileno (Q=C-OR₁₃) o metileno (Q=CH), mediante escisión de un grupo protector de los correspondientes compuestos de alcohol protegidos de fórmula (VIIIa), en la que R₁₂ es un grupo protector de hidroxilo. El grupo protector de hidroxilo para usar en la reacción incluye, por ejemplo pero sin limitación, éteres tales como para-metoxibenciléter y siliéteres tales como *tert*-butildimetilsililéter (véase, p.ej., "Protection for the hydroxyl group" páginas 16-299 en "Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición)", eds. Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene, Wiley-Interscience Publishers, (2007)).



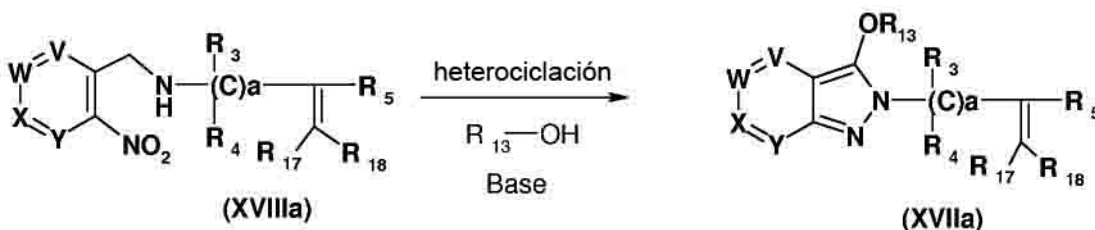
[0172] En otra realización de la invención, se forman compuestos de fórmula (VIIIb) tratando compuestos de fórmula (IXa) con alcohol de fórmula $R_{13}\text{-OH}$ y una base tal como, pero sin limitación, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y similares.



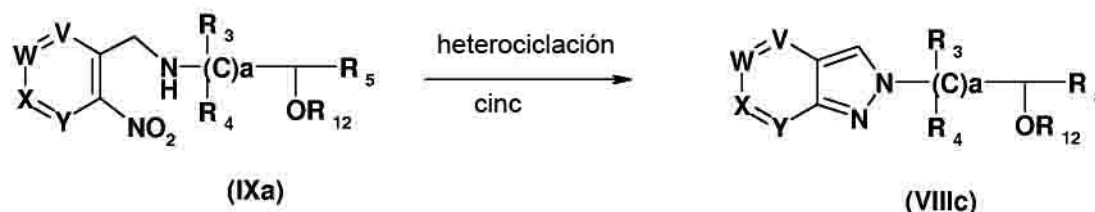
5

[0173] Se ha descrito la síntesis de 2H-indazoles 2-sustituídos con 3-alcóxido en la bibliografía química tal como en *Journal of Organic Chemistry*, 2006, 71, 2687-2689 ("N,N-Bond-Forming Heterocyclization: Synthesis of 3-Alkoxy-2H-indazoles" por A.D. Mills, M. Z. Nazer, M. J. Haddadin y M. J. Kurth) y en *Journal of Combinatorial Chemistry*, 2007, 9, 171-177 ("Synthesis of a Library of 2-Alkyl-3-alkoxy-2H-indazole-6-carboxamides" por A.D. Mills, P. Maloney, E. Hassanein, M. J. Haddadin y M. J. Kurth). Sin embargo, ninguna de las publicaciones anteriores describe la síntesis del compuesto de fórmula (VIIIb).

[0174] En otra realización de la invención, se forman compuestos de fórmula (XVIIa) tratando compuestos de fórmula (XVIIIa) con alcohol de fórmula $R_{13}\text{-OH}$ y una base tal como, pero sin limitación, hidróxido de potasio y similares.

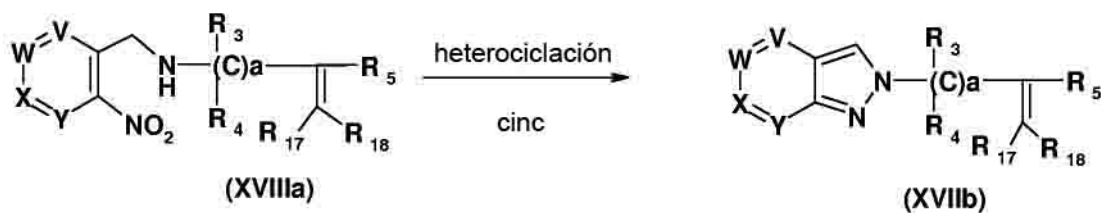


[0175] En otra realización de la invención, se forman compuestos de fórmula (VIIIc) mediante heterociclación de los compuestos de fórmula (IXa) cuando se tratan con un agente reductor tal como cinc.

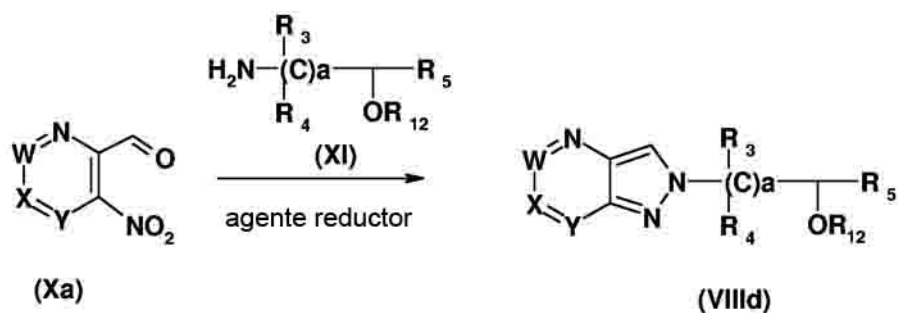


[0176] Se ha descrito la síntesis de 2H-indazoles 2-sustituídos a partir de derivados de 2-nitrobenzilamina en la bibliografía química, tal como en *Synlett*, 2007, 16, 2509-2512 ("A Novel and Efficient Synthesis of 2-Aryl-2H-indazoles via SnCl_2 -Mediated Cyclization of 2-Nitrobenzylamines" por Da-Qing Shi *et al.*), en *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1973, 3, 319-324 ("Pirazolopiridines. Part II. Preparation of 3-Substituted 2-Aryl-2H-pirazolo[4,3-b]piridines. Acid-catalysed Cyclisation of 2-Arylamino-metil-3-nitropiridines" por H. E. Foster y J. Hurst) y en *Tetrahedron*, 1998, 54, 3197-3206 ("2-Substituted Indazoles from Electrogenerated Ortho-nitrosobenzylamines" por B.A. Frontana-Urbe y C. Moinet). Sin embargo, ninguna de las publicaciones anteriores describe la síntesis del compuesto de fórmula (VIIIc).

[0177] En otra realización de la invención, se forman compuestos de fórmula (XVIIb) mediante heterociclación de los compuestos de fórmula (XVIIIa) cuando se tratan con un agente reductor tal como cinc.



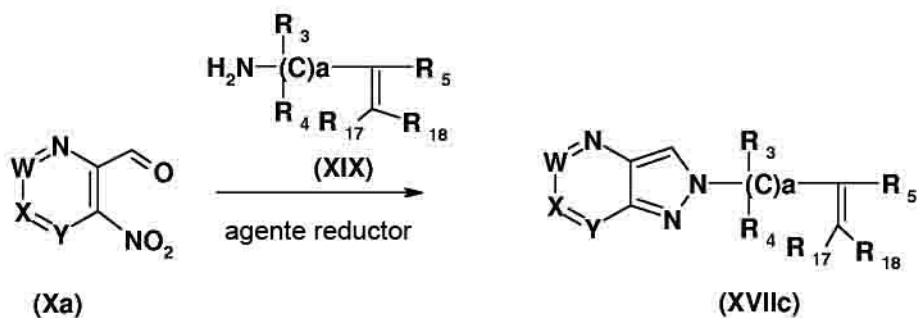
[0178] En otra realización de la invención, se forman compuestos de fórmula (VIIId) haciendo reaccionar aldehídos de fórmula (Xa) con compuestos de fórmula (XI) en presencia de un agente reductor tal como, pero sin limitación, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, L-SELECTRIDE® (tri-sec-butil(hidruro)borato de litio), decaborano y similares.



10 **[0179]** El disolvente para usar en la reacción incluye, por ejemplo pero sin limitación, éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano y similares, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares. La temperatura de reacción está habitualmente en el intervalo de -78 a 150 °C, preferiblemente en el intervalo de 0 a 120 °C y el tiempo de reacción está habitualmente en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 72 horas.

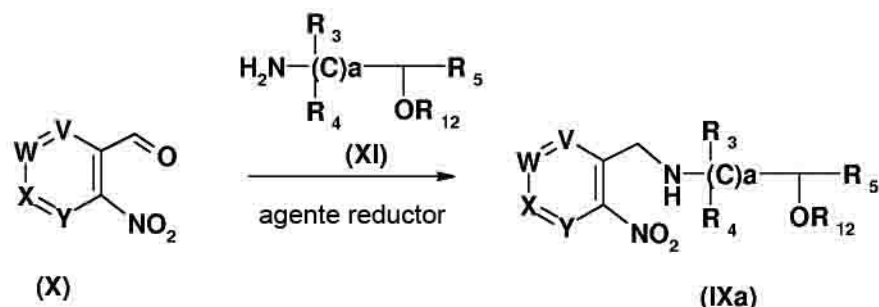
15 **[0180]** En otra realización de la invención, se forman de modo similar los compuestos de fórmula (XVIIIc) haciendo reaccionar aldehídos de fórmula (Xa) con aminas de fórmula (XIX) en presencia de un agente reductor tal como, pero sin limitación, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, L-SELECTRIDE® (tri-sec-butil(hidruro)borato de litio), decaborano y similares.

20



[0181] Los compuestos de fórmula (Xa) pueden prepararse tratando aldehídos de fórmula (X) con compuestos de fórmula (XI) y un agente reductor tal como, pero sin limitación, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, L-SELECTRIDE® (tri-sec-butil(hidruro)borato de litio), decaborano y similares.

25

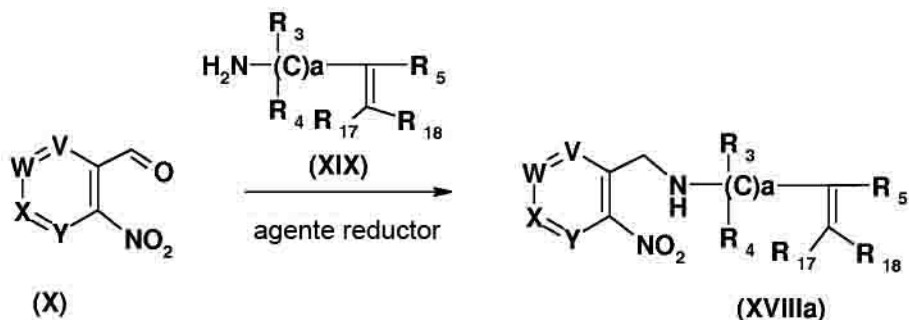


[0182] Dicha transformación es bien conocida por los especialistas en la materia y es conocida como aminación reductiva; se encuentra un resumen de dichos procedimientos en "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, (1989), R.C. Larock, pág. 421-425. El disolvente para usar en la reacción incluye, pero sin limitación, éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano y similares, hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno, cloroformo, 1,2-dicloroetano y similares. La temperatura de reacción está habitualmente en el intervalo de -78 a 150 °C, preferiblemente en el intervalo de 0 a 80 °C, y el tiempo de reacción está habitualmente en el intervalo de 1 a 72 horas.

10

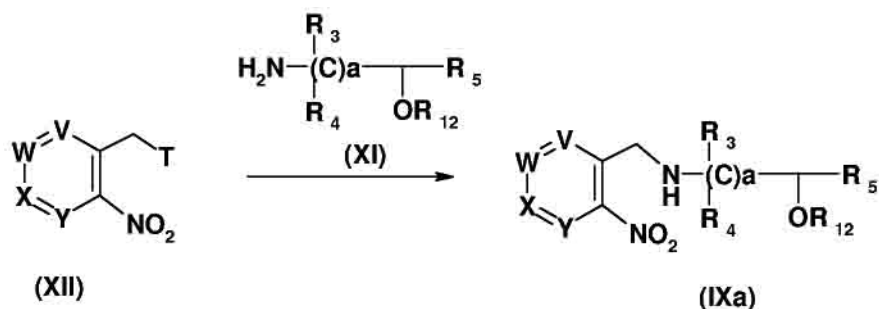
[0183] De forma similar, pueden prepararse compuestos de fórmula (XVIIIa) tratando los aldehídos de fórmula (X) con compuestos de fórmula (XIX) y un agente reductor tal como, pero sin limitación, cianoborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, L-SELECTRIDE® (tri-sec-butil(hidruro)borato de litio), decaborano y similares.

15



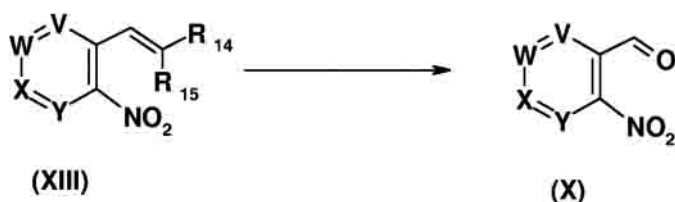
[0184] Como alternativa, pueden prepararse compuestos de fórmula (IXa) tratando los compuestos de fórmula (XI) con compuestos de fórmula (XII), en que T es un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, metanosulfoilo, trifluorometanosulfonylo, toluenosulfonylo y similares.

20



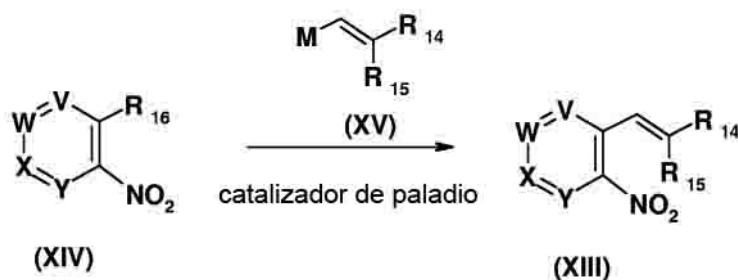
[0185] Cuando no están comercialmente disponibles, los aldehídos de fórmula (X) pueden prepararse mediante escisión oxidativa del resto alqueno del compuesto de fórmula (XIII), en la que R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente de hidrógeno, aminoalquilo, alquil C₁-C₄-carbonilo o alquilo C₁-C₄.

25



[0186] Dicha transformación es bien conocida por los especialistas en la materia y puede realizarse, por ejemplo, con ozono, permanganato de potasio y metaperyodato de sodio. El proceso puede llevarse a cabo 5 opcionalmente en un disolvente tal como cloruro de metileno, dietiléter y cloroformo, y generalmente a temperaturas entre aproximadamente -100 y aproximadamente 100 °C. Se encuentra un resumen de dichos procedimientos en "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, (1989), R.C. Larock, pág. 595-596.

[0187] Los compuestos de alqueno de fórmula (XIII), en la que R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquil C₁-C₄-carbonilo o alquilo C₁-C₄, pueden prepararse a partir de reacciones de acoplamiento del 10 compuesto de fórmula (XIV), en la que R₁₆ es un átomo de halógeno o trifluorometanosulfonilo y similares, con el compuesto de fórmula (XV), en la que M es trialquilestaño, ácido borónico o éster boronato, y un catalizador de paladio.

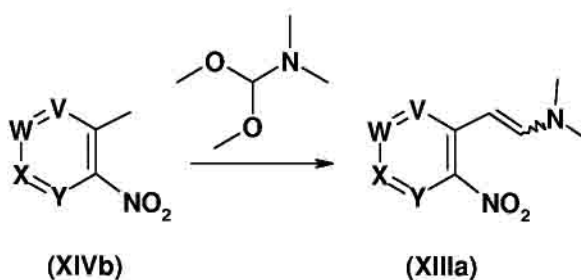


15

[0188] Dicha transformación que usa el compuesto de fórmula (XV), en la que M es trialquilestaño, es conocida por los especialistas en la materia como *acoplamiento de Stille*. Se encuentra una descripción de dichos procedimientos en "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (6ª edición)", 20 Michael B. Smith and Jerry March, Wiley-Interscience Publishers, (2007) pág. 792-795.

[0189] El disolvente para usar en la reacción incluye, por ejemplo pero sin limitación, éteres tales como tetrahidrofurano, dioxano y similares, hidrocarburos halogenados tales como 1,2-dicloroetano y similares, disolventes 25 aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares. La temperatura de reacción está habitualmente en el intervalo de 0 a 200 °C, preferiblemente en el intervalo de 20 a 120 °C, y el tiempo de reacción está habitualmente en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 72 horas.

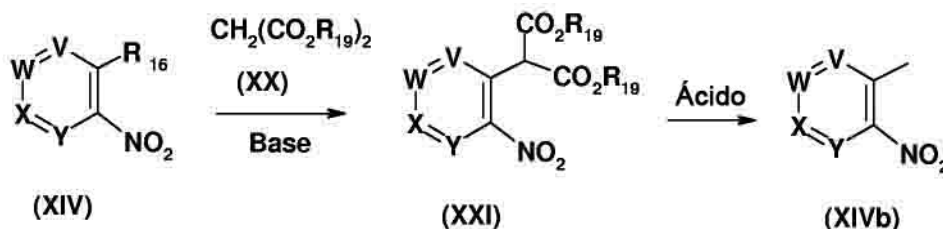
[0190] Como alternativa, pueden prepararse compuestos de alqueno de fórmula (XIIIa), en la que R₁₄ y R₁₅ se seleccionan independientemente de hidrógeno y aminoalquilo, mediante condensación con compuestos de fórmula 30 (XIVb) y dimetilacetal de dimetilformamida.



[0191] Pueden encontrarse ejemplos de dicha transformación en la bibliografía, tal como en [Tetrahedron](#)

Letters, 1994, 35, 219-222 ("A mild method for the conversion of activated aryl methyl groups to carboxaldehydes via the uncatalyzed periodate cleavage of enamines" por M.G. Vetelino y J. W. Coe).

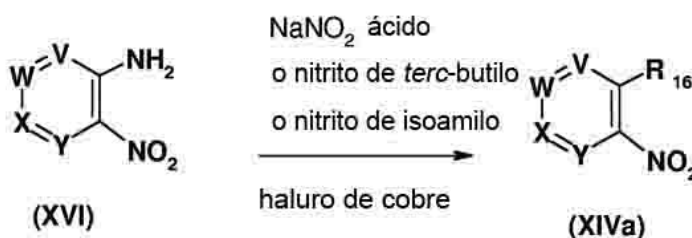
[0192] Pueden prepararse compuestos de fórmula (XIVb) a partir de reacciones de acoplamiento del compuesto de fórmula (XIV), en la que R₁₆ es un átomo de halógeno o trifluorometanosulfonilo y similares, con un compuesto de metileno activado de fórmula (XX) y posterior hidrólisis ácida y descarboxilación del compuesto de fórmula (XXI).



10

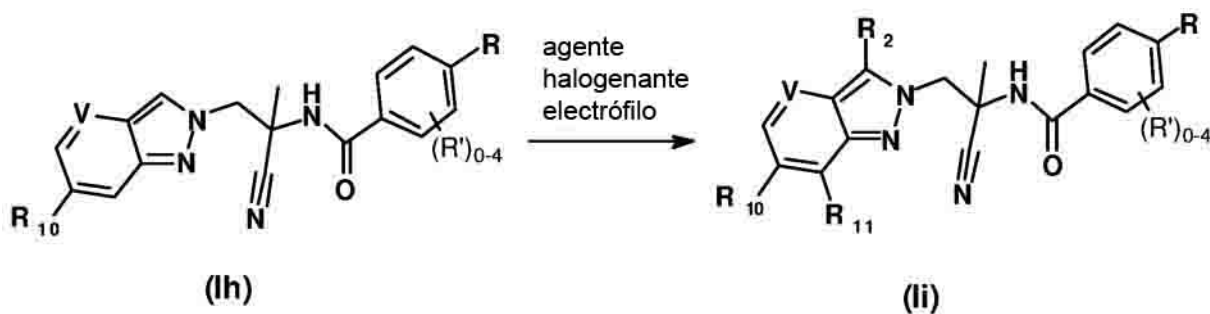
[0193] Pueden encontrarse ejemplos de dicha transformación para producir el compuesto de fórmula (XIVb), en la que V es nitrógeno, X es C-Br y W e Y son CH, en el documento WO 2006/103449, página 106.

[0194] Pueden prepararse compuestos de fórmula (XIVa), en la que R₁₆ es un átomo de halógeno, cuando no están comercialmente disponibles, a partir de compuestos de fórmula (XVI) mediante la formación de la sal de diazonio a partir de la correspondiente anilina y tratamiento con haluros cuprosos.



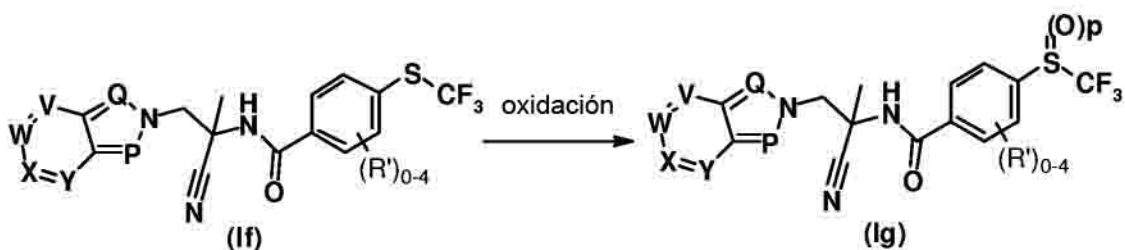
[0195] Dicha transformación es conocida por los especialistas en la materia como la *reacción de Sandmyer* (véase, p.ej., "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (6ª edición)", Michael B. Smith y Jerry March, Wiley-Interscience Publishers, (2007) pág. 984-985).

[0196] Pueden conseguirse compuestos de fórmula (li), en la que V es nitrógeno o C-R₈, R₁₀ es halógeno y R₂ y R₁₁ son conjunta o independientemente entre sí halógeno o hidrógeno, mediante halogenación del correspondiente compuesto precursor de fórmula (Ih) usando un agente halogenante electrófilo conocido en la materia tal como, pero sin limitación, *N*-yodosuccinimida, *N*-bromosuccinimida, *N*-clorosuccinimida, SELECTFLUOR® [bis-(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano] y similares.



30

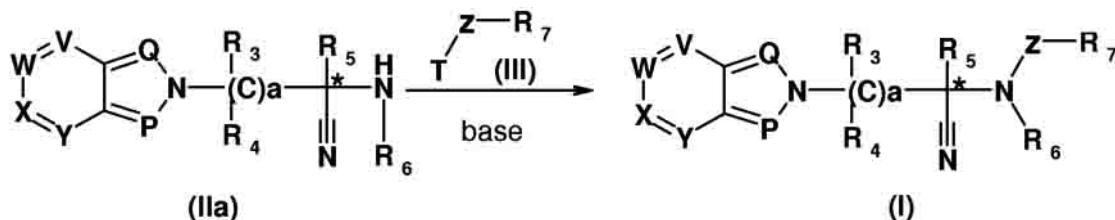
[0197] Pueden conseguirse compuestos de fórmula (Ilg), en la que p es 1 o 2, mediante oxidación del correspondiente compuesto precursor de fórmula (If) usando oxidantes convencionales conocidos en la materia.



[0198] Se apreciará por los especialistas en la materia que, dentro de los aspectos de los procesos descritos anteriormente, puede variar el orden de las etapas sintéticas empleadas y dependerá, entre otras cosas, de factores tales como la naturaleza de los demás grupos funcionales presentes en un sustrato particular, la disponibilidad de intermedios clave y la estrategia de grupo protector (si lo hubiera) para adoptar (véase, p.ej., "Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición)", eds. Peter G. M. Wuts and Theodora W. Greene, Wiley-Interscience Publishers, (2007)). Claramente, dichos factores influirán también en la elección de reactivos para uso en dichas etapas sintéticas.

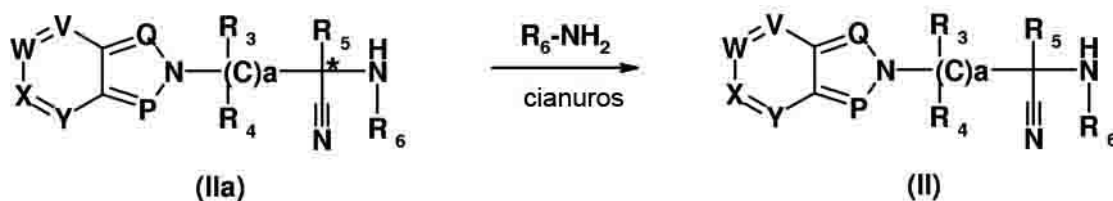
[0199] La invención contempla adicionalmente separar total o parcialmente los enantiómeros de la presente invención o sintetizar compuestos enriquecidos enantioméricamente de la invención. La composición puede prepararse separando total o parcialmente los enantiómeros por procedimientos estándares, por ejemplo mediante resolución química usando un ácido ópticamente activo o mediante el uso de cromatografía en columna o cromatografía en columna en fase inversa usando una fase estacionaria sustancialmente activa ópticamente (o "quiral") como es conocido por los especialistas en la materia. La formación y/o aislamiento de enantiómeros específicos de un compuesto no es rutinaria, y no hay procedimientos generales que puedan usarse para obtener enantiómeros específicos de todos los compuestos. Los procedimientos y condiciones usados para obtener enantiómeros específicos de un compuesto deben determinarse para cada compuesto específico.

[0200] Los compuestos enriquecidos enantioméricamente de la invención pueden obtenerse también a partir de precursores enriquecidos enantioméricamente. Por ejemplo, los compuestos enriquecidos enantioméricamente de fórmula (I) pueden obtenerse a partir de compuestos de α -aminonitrilo enriquecidos enantioméricamente de fórmula (IIa).



[0201] Pueden encontrarse ejemplos de la resolución de aminonitrilos racémicos en la bibliografía tal como en la patente de EE.UU. 4.683.324 ("Process for the resolution of certain racemic amino nitriles") y en Journal of Organic Chemistry, 2007, 72, 7469-7472 ("A concise Synthesis of (S)-N-Etoxicarbonyl- α -metilvaline" por J.T. Kuethe, D. R. Gauthier, Jr., G. L. Beutner y N. Yasuda). Están también disponibles revisiones bibliográficas tales como en Chemical Review, 2006, 106, 2711-2733 ("Crystallization-Induced Diastereomer Transformations" por K. M. Jos Brands y A. J. Davies).

[0202] En otra realización de la invención, se encontró que los compuestos de α -aminonitrilo enriquecidos enantioméricamente de fórmula (IIa) pueden racemizarse eficazmente de vuelta a una mezcla racémica de fórmula (II) sometiendo los compuestos de α -aminonitrilo enriquecidos enantioméricamente de fórmula (IIa) a un tratamiento similar al usado para el compuesto de fórmula (II) obtenido, lo que significa tratamiento con una fuente de cianuro adecuada tal como cianuro de sodio, cianuro de potasio, cianuro de trimetilsililo y similares, con aminas de fórmula general $R_6\text{-NH}_2$ tales como amoniaco, metilamina y similares, y generalmente en presencia de una sal de amonio tal como cloruro de amonio y similares.



[0203] La temperatura de reacción está habitualmente en el intervalo de 0 a 50 °C, preferiblemente en el intervalo de 10 a 30 °C, y el tiempo de reacción está habitualmente en el intervalo de 1 a 72 horas.

5

[0204] La mezcla racémica de fórmula (II) puede usarse de nuevo para compuestos de α -aminonitrilo enriquecidos enantioméricamente de fórmula (IIa) preparados separando los enantiómeros total o parcialmente mediante procedimientos estándares, por ejemplo mediante resolución química usando un ácido ópticamente activo o mediante el uso de cromatografía en columna o cromatografía en columna en fase inversa usando una fase estacionaria sustancialmente activa ópticamente (o "quiral") como es conocido por los especialistas en la materia.

10

[0205] La invención se describirá ahora adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitantes. Los ejemplos que no entran dentro de las reivindicaciones se incluyen como compuestos de referencia.

15 **EJEMPLOS**

[0206] Todas las temperaturas se dan en grados centígrados, temperatura ambiente significa de 20 a 25 °C. Los reactivos se adquirieron de fuentes comerciales o se prepararon siguiendo procedimientos de la bibliografía.

20 DCM = diclorometano

THF = tetrahidrofurano

MeOH = metanol

25

EtOH = etanol

EA = acetato de etilo

30 DMF = dimetilformamida

AcOH = ácido acético

TFA = ácido trifluoroacético

35

TEA = trietilamina

DIEA = diisopropiletilamina

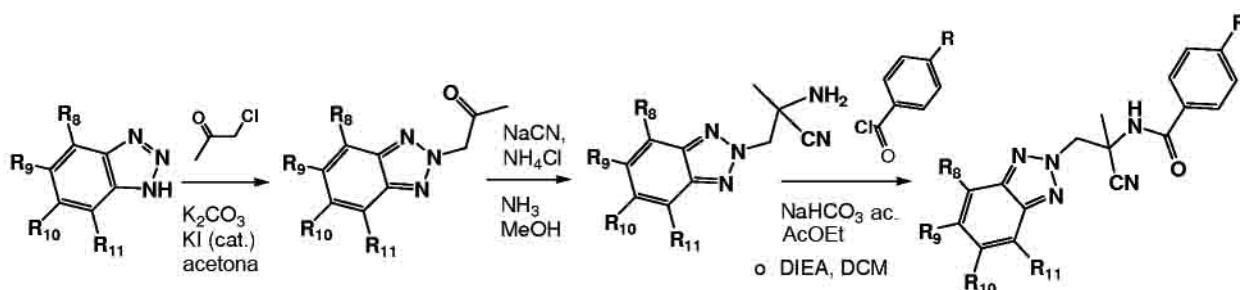
40 **[0207]** Se registraron los espectros de resonancia magnética de protón y flúor (respectivamente RMN-¹H y RMN-¹⁹F) en un espectrómetro de RMN Varian INOVA [400 MHz (¹H) o 500 MHz (¹H) y 377 MHz (¹⁹F)]. Se determinaron todos los espectros en los disolventes indicados. Se reseñan los desplazamientos químicos en ppm campo abajo de tetrametilsilano (TMS), referenciado al pico de protón residual del pico de disolvente respectivo para RMN-¹H. Se reseñan las constantes de acoplamiento interprotónico en hercios (Hz).

45

[0208] Se obtuvieron los espectros de CL-EM usando un espectrómetro de masas Thermofinnigan AQUA™ que funciona con ionización por electropulverización usando una columna Phenomenex AQUA™ de 5 μ m C18 125A de 50 x 4,60 mm y un gradiente lineal de 55 % de metanol: 1 % acetonitrilo en agua a 100 % de metanol durante 3 minutos. Se mantuvo el 100 % de metanol durante 2 minutos. Además, se obtuvieron también los espectros de CLEM usando una HPLC Agilent 1200SL equipada con un espectrómetro de masas 6130 que funciona con ionización por electropulverización; se obtuvieron los datos cromatográficos usando una columna Shimadzu Shim-pack XR-ODS de 3,0 x 30 mm, de tamaño de partícula 2,2 μ m y un gradiente de agua:metanol de 15 % de metanol a 95 % de metanol en 2,2 minutos a un flujo de 1,5 ml/min; se aplicó un mantenimiento a 95 % metanol al final del

50

- gradiente durante 0,8 minutos y ambas fases móviles de agua y metanol contenían un 0,1 % de ácido fórmico. Finalmente, cuando se reseña el tiempo de retención de CLEM como RT, se obtuvieron los espectros de CLEM usando un Waters ACQUITY UPLC™ equipado con un espectrómetro de masas Thermofinnigan AQA™ que funciona con ionización por electropulverización; se obtuvieron los datos cromatográficos usando una columna 5 Supelco® Analytical Ascentis® Express de 2,1 x 50 mm (C18) de tamaño de partícula 2,7 μm y un gradiente de agua:acetonitrilo de 5 % de acetonitrilo a 100 % de acetonitrilo en 0,8 minutos con flujo de 1,5 ml/min; se aplicó un mantenimiento de 100 % de metanol al final del gradiente durante 0,05 minutos y se tamponó la fase móvil acuosa con acetato de amonio (10 mM) y 0,1 % v/v de ácido acético. Cuando se llevó a cabo la HPLC semipreparativa para purificar la mezcla de reacción, se usó un sistema de HPLC Gilson modificado con regeneración fuera de línea; se obtuvieron los datos cromatográficos usando una columna Varian Pursuit™ XRS de 21,4 x 50 mm (C18) de tamaño de partícula de 10 μm y un gradiente de agua:metanol de 40 % de metanol a 100 % de metanol en 5 minutos con flujo de 28 ml/min; y se tamponó la fase móvil acuosa con acetato de amonio (10 mM) y 0,1 % v/v de hidróxido de amonio.
- 15 **[0209]** Se prepararon los compuestos de los Ejemplos 1 a 10 y 52 a 58 según el esquema de reacción general:



20 Producto final

[0210]

V= C-R₈; W= C-R₉; X= C-R₁₀; Y= C-R₁₁;

25

O= P= N;

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

30 Z= C(O); R₇= p-fenil-R.

- [0211]** Aunque el esquema anterior, así como otros esquemas posteriores, describen la preparación de compuestos de la invención con grupos fenilamida para-sustituídos, resultará evidente para un especialista en la materia que pueden hacerse también derivados modificados con sustitución variable en el anillo de fenilo partiendo del correspondiente cloruro de benzoílo sustituido. Por ejemplo, puede hacerse un compuesto análogo con una fenilamida orto- o meta-sustituída con un cloruro de ácido adecuadamente sustituido en la última etapa, que podría obtenerse a partir del correspondiente ácido benzoico mediante procedimientos conocidos. Además, pueden prepararse compuestos con grupos fenilamida que tienen sustitución múltiple usando el mismo proceso con reactivos de cloruro de benzoílo apropiadamente sustituidos. Están comercialmente disponibles compuestos de ácido benzoico con una variedad de patrones de sustitución o pueden elaborarse mediante procesos conocidos.

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

- 45 **[0212]** Se añadió cloruro de 4-trifluorometoxibenzoílo (0,34 g) a una solución de 2-amino-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (0,3 g) en DCM seco mezclado con TEA (0,27 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 48 horas a temperatura ambiente. Se añadió gel de sílice a la mezcla de reacción y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto resultante cargado en gel de sílice por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,3 g, 54 %). R_f= 0,7

(AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 424. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,74 (s, 3H), 5,39-5,49 (m, 2H), 7,48 (dd, *J*= 9,1, 1,9 Hz, 1H), 7,51 (d a, *J*= 8,0 Hz, 2H), 7,93 (m, 2H), 8,01 (dd, *J*= 9,1, 0,6 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J*= 1,9, 0,6 Hz, 1H) y 8,92 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,09 (s, 3F).

5 **[0213]** Se preparó el material de partida, 2-amino-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, como sigue:

a. Se agitó en acetona (90 ml) a temperatura ambiente durante 48 horas una mezcla de 5-cloro-1*H*-benzotriazol (8 g), cloroacetona (6,5 ml), carbonato de potasio (9,5 g) y yoduro de potasio (0,5 g). Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando 1-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)propan-2-ona en forma de un aceite transparente [1,8 g, 16 %, Rf = 0,6 (AE/heptano 1:1)]. Se aislaron también los otros dos regioisómeros, 1-(6-cloro-1*H*-benzotriazol-1-il)propan-2-ona [3,8 g, 35 %, Rf= 0,45 (AE/heptano 1:1)] y 1-(5-cloro-1*H*-benzotriazol-1-il)propan-2-ona [3,2 g, 29 %, Rf = 0,35 (AE/heptano 1:1)].

15 b. Se cargó amoníaco en metanol (50 ml) a -78 °C durante 5 min. Se permitió calentar la solución a temperatura ambiente y se trató entonces con cianuro de sodio (0,7 g), cloruro de amonio (0,9 g) y 1-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)propan-2-ona (2,25 g). Se agitó la mezcla de reacción durante 6 días a temperatura ambiente antes de concentrar a presión reducida. Se incorporó el residuo a acetato de etilo, se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando 2-amino-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo en forma de un sólido amarillo claro (2,0 g, 79 %). Rf = 0,25 (AE/heptano 1:1).

EJEMPLO 2. N-[2-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilbenzamida (compuesto n° 1.002)

25 **[0214]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar cloruro de 4-trifluorometilbenzoílo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,12 g, 71 %). Rf= 0,65 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 408. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,40-5,52 (m, 2H), 7,48 (dd, *J*=9,1, 1,9 Hz, 1H), 7,88-7,93 (m, 2H), 7,99 (d a, *J*=7,8 Hz, 1H), 8,03 (d, *J*= 0,6 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J*=1,9, 0,6 Hz, 1H) y 9,04 (s, 1H).

EJEMPLO 3. N-[2-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 1.003)

35 **[0215]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoílo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,4 g, 75 %). Rf= 0,65 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 440. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,74 (s, 3H), 5,39-5,50 (m, 2H), 7,48 (dd, *J*=9,1, 1,9 Hz, 1H), 7,85-7,92 (m, 4H), 8,01 (dd, *J*=9,1, 0,7 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J*=1,9, 0,6 Hz, 1H) y 9,01 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -41,93 (s, 3F).

EJEMPLO 4. N-[2-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida (compuesto n° 1.032)

45 **[0216]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar cloruro de 4-fenoxibenzoílo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (57 mg, 65 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 432. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,74 (s, 3H), 5,40-5,46 (m, 2H), 7,04-7,16 (m, 4H), 7,20-7,27 (m, 1H), 7,42-7,51 (m, 3H), 7,82-7,88 (m, 2H), 7,99-8,05 (m, 1H), 8,12-8,15 (m, 1H) y 8,74 (s, 1H). Se preparó el cloruro de 4-fenoxibenzoílo haciendo reaccionar ácido fenoxibenzoico con cloruro de oxalilo.

EJEMPLO 5. N-[2-(2*H*-Benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 1.004)

50 **[0217]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,1 g, 51 %). Rf = 0,55 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 390. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,39-5,49 (m, 2H), 7,45 (s a, 2H), 7,51 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,94 (d a, *J*=7,5 Hz, 4H) y 8,93 (s, 1H). Se preparó el 2-amino-3-(2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [1,9 g, 97 %, Rf= 0,2 (AE/heptano 1:1)] usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a y b, excepto por partir de 1*H*-benzotriazol.

EJEMPLO 6. N-[2-(2*H*-Benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 1.005)

[0218] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito en el Ejemplo 5, y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzóilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,12 g, 59 %). Rf = 0,6 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 406. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,39-5,50 (m, 2H), 7,46 (dd, J= 6,6, 3,1 Hz, 2H), 7,85-7,95 (m, 6H) y 9,01 (s, 1H).

EJEMPLO 7. N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-metil-2H-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.006)

10 **[0219]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-2-metil-3-(5-metil-2H-benzotriazol-2-il)propionitrilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,09 g, 45 %). Rf= 0,6 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 404. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,73 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 5,34-5,43 (m, 2H), 7,30 (dd, J= 8,8, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,68 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,90-7,97 (m, 2H) y 8,91 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,08 (s, 3F).

15 **[0220]** Se preparó el 2-amino-2-metil-3-(5-metil-2H-benzotriazol-2-il)propionitrilo [2,1 g, 92 %, Rf = 0,2 (AE/heptano 1:1)] usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a y b, excepto por partir de 5-metil-1H-benzotriazol.

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

[0221] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-2-metil-3-(5-metil-2H-benzotriazol-2-il)propionitrilo, descrito en el Ejemplo 7, y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzóilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,12 g, 57 %). Rf= 0,65 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 420. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,73 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 5,34-5,44 (m, 2H), 7,30 (dd, J= 8,8, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J =1,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J= 8,8 Hz, 1H), 7,84-7,94 (m, 4H) y 8,91 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -41,94 (s, 3F).

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

[0222] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5-cloro-6-metil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (90 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (125 mg, 79 %). Rf= 0,65 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 438. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,73 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 5,38 (d, J=13,4 Hz, 1H), 5,44 (d, J=13,3 Hz, 1H), 7,52 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,13 (s, 1H) y 8,92 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,08 (s, 3F).

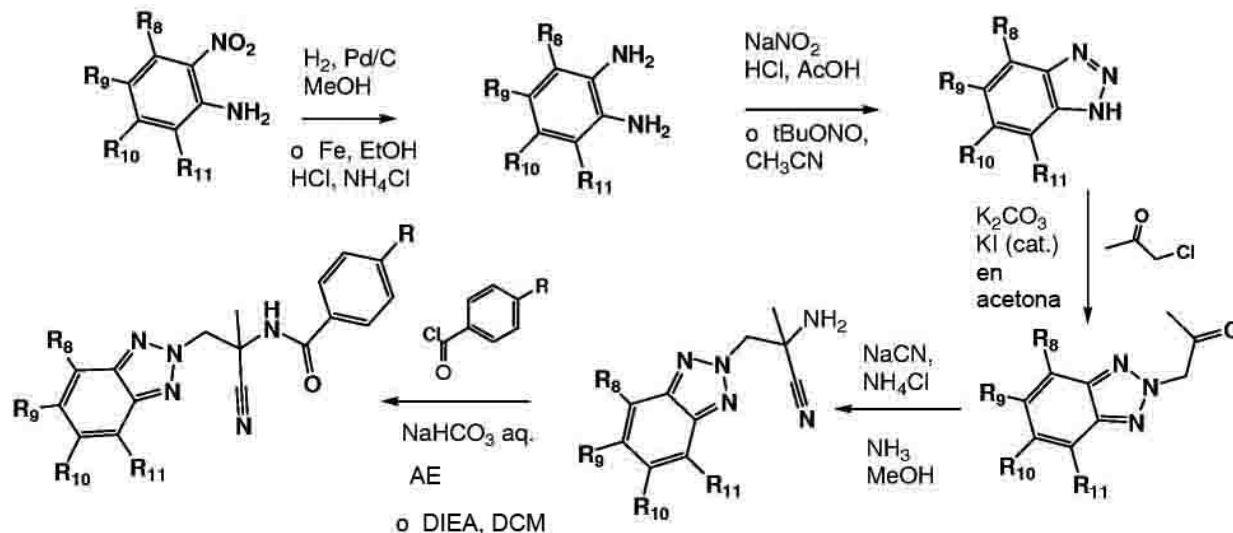
[0223] Se preparó el 2-amino-3-(5-cloro-6-metil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [2,1 g, 92 %, Rf= 0,2 (AE/heptano 1:1)] usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a y b, excepto por partir de 6-cloro-5-metil-1H-benzotriazol.

EJEMPLO 10. N-[2-(5-Cloro-6-metil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.041)

45 **[0224]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5-cloro-6-metil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (90 mg, descrito en el Ejemplo 9) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzóilo (0,1 ml), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (152 mg, 93 %). Rf= 0,6 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 454. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,73 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 5,38 (d, J= 13,4 Hz, 1H), 5,45 (d, J= 13,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,91 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,13 (s, 1H) y 9,00 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₅): -41,93 (s, 3F).

[0225] Se prepararon los compuestos de los Ejemplos 11 a 51 y 59 a 67 según el esquema de reacción general:

55



Producto final

5 [0226]

V= C-R₈; W= C-R₉; X= C-R₁₀; Y= C-R₁₁;

Q= P= N;

10

R₃= R₄= H; a= 1; R₅= CH₃; R₆= H;

Z= C(O); R₇= p-fenil-R.

15 [0227]

Como se discute anteriormente, resultará evidente para un especialista en la materia que pueden hacerse también derivados modificados con una sustitución variable en el anillo de fenilo partiendo del correspondiente cloruro de ácido benzoico sustituido.

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

20

[0228] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-2-metil-3-(5-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)propionitrilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (65 mg, 26 %). R_f= 0,6 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 458. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,76 (s, 3H), 5,47-5,57 (m, 2H), 7,50 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,71 (dd, J= 9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,93 (m, 2H), 8,20 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 8,50 (s a, 1H) y 8,91 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -61,17 (s, 3F) y -57,09 (s, 3F).

25

[0229] Se preparó el 2-amino-2-metil-3-(5-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)propionitrilo [1,2 g, 69 %, R_f=0,35 (AE/heptano 1:1)] usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a y b, excepto por partir de 5-trifluorometil-1*H*-benzotriazol, que se preparó como sigue:

30

a. Se hidrogenó con una atmósfera de hidrógeno con agitación a temperatura ambiente durante 1 hora una mezcla de 2-nitro-4-trifluorometil-anilina (12 g) y paladio sobre carbón activado (0,6 g) en metanol. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y se concentró el filtrado a presión reducida, dando un residuo. Se disolvió entonces este residuo en ácido acético (100 ml) y agua (15 ml) y se enfrió a 0°C antes de añadir

35

ácido clorhídrico (4 ml) y una solución de nitrito de sodio (4,4 g) en agua (10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y se diluyó entonces con agua. Se filtró el sólido resultante, se lavó con agua y se secó, obteniendo un sólido blanquecino (8,0 g, 73 %).

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

[0230] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-2-metil-3-(5-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-propionitrilo, descrito en el Ejemplo 11, y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzóilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,16 g, 61 %). Rf= 0,65 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 474. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,88 (s, 3H), 5,39 (dd, J= 112,8, 13,7 Hz, 2H), 7,38 (s a, 1H), 7,65 (d, J =9,1 Hz, 1H), 7,75-7,88 (m, 4H), 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 1H) y 8,25 (s a, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d): -63,01 (s, 3F) y -42,23 (s, 3F).

15 EJEMPLO 13. N-[1-Ciano-2-(5,6-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.010)

[0231] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5,6-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (72 mg, 28 %). Rf= 0,6 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 458. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,74 (s, 3H), 5,41-5,51 (m, 2H), 7,51 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,93 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 8,43 (s a, 2H) y 8,92 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆): -57,10 (s, 3F).

[0232] Se preparó el 2-amino-3-(5,6-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [0,35 g, 79 %, Rf= 0,25 (AE/heptano 1:1)] usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a y b, excepto por partir de 5,6-dicloro-1H-benzotriazol, que se preparó como sigue:

a. Se disolvió 4,5-diclorobenceno-1,2-diamina (4,8 g) en ácido acético (45 ml) y agua (15 ml) y se enfrió a 0 °C antes de añadir ácido clorhídrico (2 ml) y una solución de nitrito de sodio (2,8 g) en agua (15 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y se diluyó entonces con agua. Se filtró el sólido resultante, se lavó con agua y se secó. Se disolvió el producto bruto resultante en etanol caliente. Se separó por filtración cualquier sólido residual y se dejó enfriar el filtrado. La adición de agua formó un sólido que se filtró, se lavó con agua y se secó, dando un sólido tostado (2,8 g, 55 %).

35 EJEMPLO 14. N-[1-Ciano-2-(5,6-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.011)

[0233] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5,6-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito en el Ejemplo 13, y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzóilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (90 mg, 34 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 474. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,74 (s, 3H), 5,41-5,51 (m, 2H), 7,82-7,91 (m, 4H), 8,41 (s a, 2H) y 9,00 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆): -41,94 (s, 3F).

45 EJEMPLO 15. N-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.012)

[0234] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(4,6-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (83 mg, 33 %). Rf= 0,65 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 458. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,75 (s, 3H), 5,40-5,55 (m, 2H), 7,47 (d, J= 8,25 Hz, 2H), 7,69 (dd, J=1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 8,13 (d, J= 1,6 Hz, 1H) y 8,87 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆): -57,19 (s, 3F).

[0235] Se preparó el 2-amino-3-(4,6-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [0,35 g, 63 %, Rf= 0,35 (AE/heptano 1:1)] usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a y b, excepto por partir de 5,7-dicloro-1H-benzotriazol. Se preparó el 5,7-dicloro-1H-benzotriazol (11 g, 99 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 11 parte a, excepto por partir de 2,4-dicloro-6-nitroanilina (12 g).

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

[0236] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(4,6-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito en el Ejemplo 15, y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoílo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (50 mg, 20 %). Rf= 0,7 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 475. RMN: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,40-5,56 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,79-7,95 (m, 4H), 8,10 (m, 1H) y 8,95 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *DMSO-d*₆): -42,05 (s, 3F).

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

10

[0237] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(4,6-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito en el Ejemplo 15, y cloruro de 4-bifenilcarbonilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (32 mg). EM (ES): M/Z [M+H]= 450. RMN: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,78 (s, 3H), 5,45 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 5,55 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,51 (t, *J*= 7,5 Hz, 1H), 7,70-7,78 (m, 3H), 7,81 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,90 (d, *J*= 8,5 Hz, 2H), 8,18 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H) y 8,83 (s, 1H).

15

EJEMPLO 18. N-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-*terc*-butilbenzamida (compuesto nº 1.053)

[0238] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(4,6-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito en el Ejemplo 15, y cloruro de 4-*terc*-butilbenzoílo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (80 mg). EM (ES): M/Z [M+H]= 430. RMN: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,30 (s, 9H), 1,75 (s, 3H), 5,47 (c, *J*= 17,8 Hz, 2H), 5,51 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 7,70-7,76 (m, 3H), 8,18 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H) y 8,70 (s a, 1H).

20

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

[0239] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(4-cloro-6-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,66 g, 82 %). Rf= 0,7 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 492. RMN-¹H: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,77 (s, 3H), 5,46-5,67 (m, 2H), 7,50 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 7,89-7,96 (m, 2H), 8,56 (s a, 1H) y 8,87 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *DMSO-d*₆): -61,07 (s, 3F) y -57,15 (s, 3F).

30

[0240] Se preparó el 2-amino-3-(4-cloro-6-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [1,7 g, 89 %, Rf= 0,35 (AE/heptano 1:1)] usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a y b, excepto por partir de 7-cloro-5-trifluorometil-1H-benzotriazol. Se preparó el 7-cloro-5-trifluorometil-1H-benzotriazol (4,6 g, 99 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 11 parte a, excepto por partir de 4-amino-3-cloro-5-nitrobenzotrifluoruro (5 g).

35

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

[0241] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(4-cloro-6-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito en el Ejemplo 19, y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoílo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,45 g, 90 %). Rf= 0,6 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 508. RMN-¹H: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,77 (s, 3H), 5,49-5,65 (m, 2H), 7,84-7,93 (m, 5H), 8,56 (d, *J*= 1,1 Hz, 1H) y 8,95 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *DMSO-d*₆): -61,09 (s, 3F) y -42,03 (s, 3F).

45

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

[0242] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5-ciano-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,25 g, 45 %). Rf= 0,45 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 415. RMN-¹H: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,76 (s, 3H), 5,46-5,59 (m, 2H), 7,51 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 7,76 (dd, *J*= 8,8, 1,4 Hz, 1H), 7,89-7,96 (m, 2H), 8,17 (dd, *J*= 8,9, 0,9 Hz, 1H), 8,77 (m, 1H) y 8,93 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *DMSO-d*₆): -57,11 (s, 3F).

55

[0243] Se preparó el 2-amino-3-(5-ciano-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [0,85 g, 75 %, Rf= 0,15

(AE/heptano 1:1)] usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a y b, excepto por partir de 5-ciano-1*H*-benzotriazol. Se preparó el 5-ciano-1*H*-benzotriazol (5,7 g, 65%) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 11 parte a, excepto por partir de 4-amino-3-nitrobenzonitrilo (10 g).

5 EJEMPLO 22. N-[1-Ciano-2-(5-ciano-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 1.017)

[0244] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5-ciano-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito en el Ejemplo 21, y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzóilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,46 g, 81 %). Rf= 0,45 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 431. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,76 (s, 3H), 5,46-5,59 (m, 2H), 7,76 (dd, *J*=8,9, 1,3 Hz, 1H), 7,84-7,93 (m, 4H), 8,18 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 8,78 (s a, 1H) y 9,01 (s a, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -41,93 (s, 3F).

15 EJEMPLO 23. N-[2-(4,6-Bis(trifluorometil)-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 1.018)

[0245] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(4,6-bis(trifluorometil)-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,41 g, 88 %). Rf= 0,6 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 526. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,79 (s, 3H), 5,61 (dd, *J*= 55,9, 133 Hz, 2H), 7,48 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 7,88-7,91 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,83 (s, 1H) y 8,98 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,18 (s, 3F), -61,00 (s, 3F) y -61,59 (s, 3F).

[0246] Se preparó el 2-amino-3-(4,6-bis(trifluorometil)-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [1,5 g, 77 %, Rf= 0,3 (AE/heptano 1:1)] usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a y b, excepto por partir de 5,7-bis(trifluorometil)-2*H*-benzotriazol. Se preparó el 5,7-bis(trifluorometil)-1*H*-benzotriazol (5,2 g, 99 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 13 parte a, excepto por partir de 3,5-bis(trifluorometil)-1,2-fenilendiamina (5 g).

30 EJEMPLO 24. N-[2-(4,6-Bis(trifluorometil)-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 1.019)

[0247] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(4,6-bis(trifluorometil)-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito en el Ejemplo 23, y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzóilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,40 g, 83 %). Rf= 0,7 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 542. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,79 (s, 3H), 5,62 (dd, *J*= 60,6, 13,3 Hz, 2H), 7,76-7,97 (m, 4H), 8,13 (s, 1H), 8,92 (s, 1H) y 8,97 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -61,62 (s, 3F), -61,04 (s, 3F) y -42,10 (s, 3F).

40 EJEMPLO 25. N-[2-(5-Bromo-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 1.020)

[0248] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5-bromo-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,36 g, 72 %). Rf= 0,65 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 468. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,74 (s, 3H), 5,44 (dd, *J*= 26,8, 13,3 Hz, 2H), 7,51 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 7,58 (dd, *J*= 9,1, 1,8 Hz, 1H), 7,91-7,96 (m, 2H), 7,96 (dd, *J*= 9,1, 0,5 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J*= 1,7, 0,5 Hz, 1H) y 8,92 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,09 (s, 3F).

[0249] Se preparó el 2-amino-3-(5-bromo-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [1,7 g, 93 %, Rf= 0,35 (AE/heptano 1:1)] usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a y b, excepto por partir de 5-bromo-1*H*-benzotriazol. Se preparó el 5-bromo-1*H*-benzotriazol usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 13 parte a, excepto por partir de 4-bromo-1,2-diaminobenceno.

55 EJEMPLO 26. N-[2-(5-Bromo-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 1.021)

[0250] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5-bromo-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito en el Ejemplo 25, y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzóilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,45 g, 87 %). Rf= 0,65 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 484. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,74 (s, 3H), 5,36-5,53 (m, 2H), 7,58 (dd, *J*= 9,1, 1,8 Hz, 1H), 7,84-7,92 (m,

4H), 7,95 (dd, $J = 9,1, 0,5$ Hz, 1H), 8,29 (dd, $J = 1,7, 0,6$ Hz, 1H) y 9,00 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *DMSO-d*₆): -41,93 (s, 3F).

EJEMPLO 27. N-[2-(6-Cloro-4-metil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 1.033)

[0251] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-cloro-4-metil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (192 mg, 55 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 438. RMN-¹H: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,74 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 5,35-5,51 (m, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,88-7,95 (m, 3H) y 8,84 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *DMSO-d*₆): -57,12 (s, 3F).

[0252] Se preparó el 2-amino-3-(6-cloro-4-metil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (0,4 g, 67 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a y b, excepto por partir de 5-cloro-7-metil-1H-benzotriazol. Se preparó el 5-cloro-7-metil-1H-benzotriazol (4,35 g, 97 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 11 parte a, excepto por partir de 4-cloro-2-metil-6-nitroanilina (5 g).

EJEMPLO 28. N-[2-(6-Cloro-4-metil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 1.034)

[0253] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-cloro-4-metil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito en el Ejemplo 27, y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoílo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (233 mg, 64 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 454. RMN: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,74 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 5,44 (dd, $J = 57,5, 13,3$ Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,79-7,99 (m, 5H) y 8,92 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *DMSO-d*₆): -42,01 (s, 3F).

EJEMPLO 29. N-[2-(6-Cloro-4-metil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida (compuesto n° 1.039)

[0254] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-cloro-4-metil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (60 mg, descrito en el Ejemplo 27) y cloruro de 4-fenoxibenzoílo (0,067 ml), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (90 mg, 84 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 446. RMN: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,73 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 5,38 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 5,45 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 7,08 (t, $J = 8,25$ Hz, 4H), 7,23 (t, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,45 (t, 2H), 7,84 (d, $J = 8,79$ Hz, 2H), 7,91 (m, 1H) y 8,68 (s, 1H).

[0255] Se preparó cloruro de 4-fenoxibenzoílo haciendo reaccionar ácido 4-fenoxibenzoico con cloruro de oxalilo.

EJEMPLO 30. N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-trifluorometoxi-2H-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 1.035)

[0256] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5-trifluorometoxi-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (140 mg, 85 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 474. RMN-¹H: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,44 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 5,51 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 7,45-7,52 (m, 3H), 7,93 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz) y 8,89 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *DMSO-d*₆): -57,42 (s, 3F) y -57,11 (s, 3F).

[0257] Se preparó el 2-amino-3-(5-trifluorometoxi-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (0,24 g) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a y b, excepto por partir de 5-trifluorometoxi-1H-benzotriazol (3,2 g). Se preparó el 5-trifluorometoxi-1H-benzotriazol (3,4 g, 74 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 11 parte a, excepto por partir de 2-nitro-4-trifluorometoxianilina (5 g).

EJEMPLO 31. N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-trifluorometoxi-2H-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 1.036)

[0258] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5-trifluorometoxi-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg, descrito en el Ejemplo 30) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoílo (0,12 ml), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (142 mg, 83 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 490. RMN-¹H: (400 MHz, *CLOROFORMO-d*): 1,75 (s, 3H), 5,48 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 5,52 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 7,85-7,91 (m, 4H), 8,05 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz) y 8,98 (s, 1H).

RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -57,43 (s, 3F) y -41,96 (s, 3F).

EJEMPLO 32. N-[2-(6-Cloro-4-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 1.037)

5

[0259] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-cloro-4-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (148 mg, 91 %). EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 492. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,77 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 5,46 (d, *J*= 13,2 Hz, 1H), 5,60 (d, *J*= 13,4 Hz, 1H), 7,49 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 7,89 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,56 (s, 1H) y 8,85 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -61,51 (s, 3F) y -57,16 (s, 3F).

10

[0260] Se preparó el 2-amino-3-(6-cloro-4-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (0,82 g) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a y b, excepto por partir de 5-cloro-7-trifluorometil-1H-benzotriazol (2,5 g). Se preparó el 5-cloro-7-trifluorometil-1H-benzotriazol (2,5 g, 55 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 11 parte a, excepto por partir de 2-amino-5-cloro-3-nitrobenzotriazol (5 g).

15

EJEMPLO 33. N-[2-(6-Cloro-4-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 1.038)

[0261] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-cloro-4-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg, descrito en el Ejemplo 32) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoílo (0,12 ml), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (142 mg, 85 %). EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 508. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,77 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 5,46 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 5,62 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 7,82-7,88 (m, 4H), 7,96 (s, 1H), 8,57 (s, 1H) y 8,93 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -42,05 (s, 3F) y -61,51 (s, 3F).

20

25

EJEMPLO 34. N-[2-(6-Cloro-4-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida (compuesto n° 1.042)

[0262] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-cloro-4-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg, descrito en el Ejemplo 32) y cloruro de 4-fenoxibenzoílo (0,10 ml), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (95 mg, 58 %). R_f= 0,75 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 500. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,76 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 5,47 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 5,57 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 7,04-7,12 (m, 4H), 7,22 (t, *J*= 7,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,57 (s, 1H) y 8,69 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -61,41 (s, 3F).

30

35

[0263] Se preparó el cloruro de 4-fenoxibenzoílo haciendo reaccionar ácido 4-fenoxibenzoico con cloruro de oxalilo.

EJEMPLO 35. N-[2-(4-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 1.043)

[0264] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(4-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (142 mg, 80 %). R_f= 0,65 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 424. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,77 (s, 3H), 5,43 (d, *J*= 13,4 Hz, 1H), 5,54 (d, *J*= 13,4 Hz, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,50 (d, *J*= 7,9 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 6,8 Hz, 1H), 7,91-7,97 (m, 3H) y 8,90 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): - 57,12 (s, 3F).

45

50

[0265] Se preparó 2-amino-3-(4-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (0,3 g) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a y b, excepto por partir de 7-cloro-1H-benzotriazol (1,0 g). Se preparó el 7-cloro-1H-benzotriazol (1,0 g, 23 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 11 parte a, excepto por partir de 3-cloro-2-nitroanilina (5 g).

50

55

EJEMPLO 36. N-[2-(4-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 1.044)

[0266] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(4-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg, descrito en el Ejemplo 35) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoílo (0,1 ml), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (130 mg, 70 %). R_f= 0,6 (AE/heptano 1:1). EM

55

(ES): M/Z [M+H]⁺= 440. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,43 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 5,55 (d, *J*= 13,4 Hz, 1H), 7,46 (t, *J*= 8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, *J*= 6,7 Hz, 1H), 7,75-7,95 (m, 5H) y 8,97 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -41,98 (s, 3F).

5 EJEMPLO 37. N-[2-(4-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida (compuesto n° 1.045)

[0267] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(4-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg, descrito en el Ejemplo 35) y cloruro de 4-fenoxibenzoilo (0,10 ml), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (70 mg, 38 %). R_f= 0,7 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 432. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,43 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 5,50 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 7,04-7,10 (m, 4H), 7,22 (t, *J*= 7,4 Hz, 1H), 7,43-7,48 (m, 3H), 7,59 (d, *J*= 6,6 Hz, 1H), 7,84 (d, *J*= 8,9 Hz, 2H), 7,94 (d, *J*= 8,0 Hz, 1H) y 8,73 (s, 1H).

[0268] Se preparó el cloruro de 4-fenoxibenzoilo haciendo reaccionar ácido fenoxibenzoico con cloruro de oxalilo.

EJEMPLO 38. N-[2-(4-Bromo-6-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 1.060)

[0269] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(4-bromo-6-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (1,0 g), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,5 g, 90 %). R_f= 0,6 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 502. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,42 (d, 1H), 5,53 (d, 1H), 7,51 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 7,86 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,92 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 8,20 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H) y 8,88 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

[0270] Se preparó el 2-amino-3-(4-bromo-6-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a y b, excepto por partir de 7-bromo-5-cloro-1H-benzotriazol. Se preparó el 7-bromo-5-cloro-1H-benzotriazol (7,6 g, 99 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 13, parte a, excepto por partir de 3-bromo-5-cloro-1,2-diaminobenceno que se preparó como sigue:

a. Se calentó a 70 °C durante una noche una mezcla de 4-cloro-2-nitroanilina (10 g) y N-bromosuccinimida (11,3 g) en acetonitrilo (200 ml). Se concentró la mezcla a presión reducida, se vertió entonces en agua y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró el sólido resultante, se lavó con agua y se secó. Se purificó el producto bruto resultante cargado en gel de sílice mediante cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando 2-bromo-4-cloro-6-nitroanilina en forma de un sólido amarillo (11,5 g, 79 %). R_f= 0,6 (AE/heptano 3:7).

b. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (2,5 ml) a una suspensión agitada rápidamente de polvo de hierro (1,1 g) en etanol (10 ml) y se calentó la mezcla a 65 °C. Después de 4 horas, se añadió una solución acuosa al 25 % de cloruro de amonio (4 ml) seguida de la adición lenta de una solución de 2-bromo-4-cloro-6-nitroanilina (1 g) en etanol. Después de 3 horas, se permitió enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se añadió el agente de filtro Celite® directamente a la mezcla. Se filtró la suspensión a través de una almohadilla del agente de filtro Celite®. Se concentró el filtrado a presión reducida, se disolvió en acetato de etilo y se filtró a través de una almohadilla de agente de filtro Celite®. Se trató la solución filtrada con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, dando 3-bromo-5-cloro-1,2-diaminobenceno en forma de un sólido blanquecino (0,86 g, 98 %). R_f= 0,25 (AE/heptano 3:7).

EJEMPLO 39. N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 1.064)

[0271] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-2-metil-3-(4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)-propionitrilo (150 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (210 mg, 87 %). R_f= 0,6 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 492. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,76 (s, 3H), 5,45 (d, 1H), 5,59 (d, 1H), 7,47 (d, *J*= 8,25 Hz, 2H), 7,69 (dd, *J*= 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,81-8,04 (m, 3H) y 8,83 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

[0272] Se preparó el 2-amino-2-metil-3-(4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)-propionitrilo [1,3 g, R_f= 0,2 (AE/heptano 1:1)] usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a y b, excepto por partir de 4,5,7-tricloro-1H-benzotriazol. Se preparó el 4,5,7-tricloro-1H-benzotriazol (4 g, 85 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 11 parte a, excepto por partir de 2-nitro-3,4,6-tricloroanilina (6,1 g) que se preparó

como sigue:

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

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

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

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

[0273] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-2-metil-3-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-propionitrilo (150 mg, descrito en el Ejemplo 39) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo (0,1 ml), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (200 mg, 80 %). Rf = 0,55 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H] = 508. RMN: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,76 (s, 3H), 5,45 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 5,61 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 7,83-7,92 (m, 4H), 7,94 (s, 1H) y 8,91 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *DMSO-d*₆): -42,0 (s, 3F).

EJEMPLO 41. *N*-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-etil]-4-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)benzamida (compuesto nº 1.069)

[0274] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-2-metil-3-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-propionitrilo (35 mg, descrito en el Ejemplo 39) y cloruro de 4-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)benzoilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido (6,2 mg, 11 %). EM (ES): M/Z [M+H] = 508. RMN: (400 MHz, *CLOROFORMO-d*): 1,90 (s, 3H), 5,20 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 5,53 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H), 5,69 (dc, *J* = 44,3 Hz, 5,9 Hz, 1H), 7,54 (s a, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H) y 7,98 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *CLOROFORMO-d*): -197,6- -197,1 (m, 1F), -79,0 (c, *J* = 5,9 Hz, 3F).

[0275] Se preparó el cloruro de 4-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)benzoilo como sigue:

a. Se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF, 2,4 ml) a una solución de éster metílico de ácido 4-formilbenzoico (4 g) en THF (40 ml), seguido de una solución de (trifluorometil)trimetilsilano (2 M en THF, 13,4 ml). Se añadió agua para inactivar la reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxyetil)benzoato de metilo (4,5 g, 78 %). RMN-¹H: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 3,86 (s, 3H), 5,30 (m, 1H), 7,01 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 8,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *DMSO-d*₆): -77,0 (d, *J* = 7,3 Hz, 3F).

b. Se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (1,2 ml) a una solución enfriada de 4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxyetil)benzoato de metilo (0,94 g) en DCM (9 ml). Se permitió calentar la mezcla lentamente a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con más DCM. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida, procurando 4-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)benzoato de metilo (0,94 g, 99 %). RMN-¹H: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 3,88 (s, 3H), 6,52 (m, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 8,09 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *DMSO-d*₆): -197,9 (m, 1F), -78,0 (m, 3F).

c. Se agitó a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de 4-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)benzoato de metilo (190 mg) e hidróxido de litio (19 mg) en metanol y agua. Se acidificó ligeramente la mezcla con una solución de ácido clorhídrico 6 N y se extrajo entonces con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida, procurando ácido 4-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)benzoico (86

mg, 48 %). RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 6,50 (m, 1H), 7,65 (d, *J*= 8,2 Hz, 2H), 8,07 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 13,43 (s a, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -199,0 - -196,4 (m, 1F), -78,0 (m, 3F).

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

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

10

[0276] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(4-cloro-6-metoxi-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (50 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (87 mg, 88 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 454. RMN-¹H: (400 MHz, DICLOROMETANO-*d*₂): 1,86 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 5,11 (d, *J*= 13,9 Hz, 1H), 5,35 (d, *J*= 13,9 Hz, 1H), 7,05 (d, *J*= 2,1 Hz, 1H), 7,20 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 7,67 (s, 1H) y 7,93 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DICLOROMETANO-*d*₂): -58,5 (s, 3F).

[0277] Se preparó el 2-amino-3-(4-cloro-6-metoxi-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a y b, excepto por partir de 7-cloro-5-metoxi-1H-benzotriazol. Se preparó el 7-cloro-5-metoxi-1H-benzotriazol (0,8 g) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 13, parte a, excepto por partir de 3-cloro-1,2-diamino-5-metoxibenceno. Se preparó el 3-cloro-1,2-diamino-5-metoxibenceno (1,88 g, 75 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 38 parte a y b, excepto por partir de 4-metoxi-2-nitroanilina (16,8 g) y *N*-clorosuccinimida (15 g) en la parte a, produciendo la 6-cloro-4-metoxi-2-nitroanilina (2,9 g, 14 %) usada en la parte b.

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

[0278] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(4-cloro-6-metoxi-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (50 mg, descrito en el Ejemplo 42) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo (0,04 ml), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (45 mg, 51 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 470. RMN-¹H: (400 MHz, DICLOROMETANO-*d*₂): 1,86 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 5,11 (d, *J*= 13,9 Hz, 1H), 5,36 (d, *J*= 13,9 Hz, 1H), 7,05 (d, *J*= 2,1 Hz, 1H), 7,20 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,79 (d, *J*= 8,2 Hz, 2H) y 7,92 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DICLOROMETANO-*d*₂): -428 (s, 3F).

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

[0279] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5-metoxi-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (150 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (190 mg, 70 %). Rf= 0,35 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 420. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,73 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,32 (d, *J*= 13,4 Hz, 1H), 5,37 (d, *J*= 13,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J*= 9,3, 2,1 Hz, 1H), 7,24 (d, *J*= 2,1 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 7,82 (dd, *J*= 9,3, 0,4 Hz, 1H), 7,95 (d, *J*= 8,9 Hz, 2H) y 8,92 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

[0280] Se preparó el 2-amino-3-(5-metoxi-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a y b, excepto por partir de 5-metoxi-1H-benzotriazol que se preparó como sigue:

a. Se añadió gota a gota nitrito de *tert*-butilo (1,35 ml) a 0 °C a una solución de clorhidrato de 1,2-diamino-4-metoxibenceno (2 g) en acetonitrilo (20 ml). Después de 4 horas a temperatura ambiente, se concentró la mezcla a presión reducida hasta un residuo sólido, que se disolvió entonces en agua. Se neutralizó la solución acuosa con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida, procurando 5-metoxi-1H-benzotriazol en forma de un sólido blanquecino (1,2 g, 85 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 150.

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

[0281] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5-metoxi-2H-

benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (120 mg, descrito en el Ejemplo 44) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo (0,16 ml), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (150 mg, 66 %). Rf= 0,3 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 436. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,73 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,32 (d, *J*= 13,4 Hz, 1H), 5,38 (d, *J*= 13,4 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J*= 9,3, 2,3 Hz, 1H), 7,24 (d, *J*= 2,1 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J*= 9,2, 0,4 Hz, 1H), 7,87 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H), 7,92 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H) y 9,00 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -41,9 (s, 3F).

EJEMPLO 46. N-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-4-fluoro-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 1.090)

10 [0282] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5,7-dicloro-4-fluoro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (90 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (65 mg, 44 %). Rf= 0,6 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 476. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,76 (s, 3H), 5,47 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 5,58 (d, *J*= 13,4 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 7,70-8,10 (m, 3H) y 8,86 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -127,6 (d, *J*= 5,9 Hz, 1F) y -57,1 (s, 3F).

15 [0283] Se preparó el 2-amino-3-(5,7-dicloro-4-fluoro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [1,3 g, Rf= 0,2 (AE/heptano 1:1)] usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a y b, excepto por partir de 5,7-dicloro-4-fluoro-1H-benzotriazol. Se preparó el 5,7-dicloro-4-fluoro-1H-benzotriazol (4 g, 85 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 11 parte a, excepto por partir de 4,6-dicloro-3-fluoro-2-nitroanilina. Se preparó la 4,6-dicloro-3-fluoro-2-nitroanilina (6,1 g) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39 parte a, b y c, excepto por partir de 2,4-dicloro-5-fluoroanilina (10 g).

EJEMPLO 47. N-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-4-fluoro-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 1.091)

25 [0284] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5,7-dicloro-4-fluoro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (90 mg, descrito en el Ejemplo 46) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo (0,06 ml), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (95 mg, 62 %). Rf = 0,55 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 492. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,76 (s, 3H), 5,47 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 5,60 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 7,58-8,22 (m, 5H) y 8,94 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -127,6 (d, *J*= 5,3 Hz, 1F) y -42,0 (s, 3F).

EJEMPLO 48. N-[2-(5-Cloro-4,7-dimetil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 1.092)

35 [0285] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5-cloro-4,7-dimetil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (120 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (85 mg, 41 %). Rf= 0,7 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 452. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,74 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 5,35 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 5,52 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 7,25 (d, *J*= 0,6 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 7,91 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H) y 8,78 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,2 (s, 3F).

45 [0286] Se preparó el 2-amino-3-(5-cloro-4,7-dimetil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [1,3 g, Rf= 0,2 (AE/heptano 1:1)] usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a y b, excepto por partir de 5-cloro-4,7-dimetil-1H-benzotriazol. Se preparó el 5-cloro-4,7-dimetil-1H-benzotriazol (4 g, 85 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 11 parte a, excepto por partir de 4-cloro-3,6-dimetil-2-nitroanilina. Se preparó la 4-cloro-3,6-dimetil-2-nitroanilina (6,1 g) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39 parte a, b y c, excepto por partir de 4-cloro-2,5-dimetilanilina (10 g).

EJEMPLO 49. N-[2-(5-Cloro-4,7-dimetil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 1.093)

50 [0287] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5-cloro-4,7-dimetil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (120 mg, descrito en el Ejemplo 48) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo (0,09 ml), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (180 mg, 85 %). Rf= 0,7 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 468. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,74 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 5,34 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 5,54 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 7,24 (d, *J*= 0,7 Hz, 1H), 7,81-7,93 (m, 4H) y 8,86 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -42,1 (s, 3F).

EJEMPLO 50. N-[2-(5-Bromo-4-fluoro-7-metil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-

trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.094)

- [0288]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5-bromo-4-fluoro-7-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (120 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (130 mg, 68 %). Rf= 0,65 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 500. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 5,40 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 5,54 (d, *J*= 13,4 Hz, 1H), 7,45 (d, *J*= 5,7 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 7,91 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H) y 8,82 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -122,4 (d, *J*= 5,3 Hz, 1F) y -57,1 (s, 3F).
- 10 **[0289]** Se preparó el 2-amino-3-(5-bromo-4-fluoro-7-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [1,3 g, Rf= 0,2 (AE/heptano 1:1)] usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a y b, excepto por partir de 5-bromo-4-fluoro-7-metil-1*H*-benzotriazol. Se preparó el 5-bromo-4-fluoro-7-metil-1*H*-benzotriazol (4 g, 85 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 11 parte a, excepto por partir de 4-bromo-3-fluoro-6-metil-2-nitroanilina. Se preparó la 4-bromo-3-fluoro-6-metil-2-nitroanilina (6,1 g) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 39 parte a, b y c, excepto por partir de 4-bromo-5-fluoro-2-metilaniilina (10 g).

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

- 20 **[0290]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5-bromo-4-fluoro-7-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (120 mg, descrito en el Ejemplo 50) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo (0,09 ml), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (175 mg, 88 %). Rf= 0,65 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 516. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 5,41 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 5,56 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J*= 5,9, 1,1 Hz, 1H), 7,85-7,90 (m, 4H), 8,90 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -122,4 (d, *J*= 5,3 Hz, 1F), -42,0 (s, 3F).

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

- 30 **[0291]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(4-bromo-5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (48 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (43 mg, 56 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 502. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,42 (d, *J*= 13,4 Hz, 1H), 5,54 (d, *J*= 13,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 7,63 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 7,93 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 8,02 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H) y 8,88 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).
- 35 **[0292]** Se preparó el 2-amino-3-(4-bromo-5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (48 mg) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a y b, excepto por partir de 4-bromo-5-cloro-1*H*-benzotriazol (213 mg) que se preparó como sigue:

- 40 a. Se añadió bromo (2 g) a una solución de 5-cloro-1*H*-benzotriazol (1 g) y acetato de sodio (1 g) en ácido acético. Después de 10 días a temperatura ambiente, se trató la mezcla con una solución saturada de tiosulfato de sodio, se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró el filtrado a presión reducida, procurando un residuo que se purificó mediante cromatografía líquida semipreparativa, procurando 4-bromo-5-cloro-1*H*-benzotriazol en forma de un sólido blanquecino (213 mg, 14 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 232. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 7,58 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H) y 7,91 (d, *J*= 8,7 Hz, 1H).

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

- 50 **[0293]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5-cloro-4,7-dibromo-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (390 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (530 mg, 90%). EM (ES): M/Z [M+H]= 580. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,43 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 5,59 (d, *J*= 13,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 7,84-7,96 (m, 2H), 8,04 (s, 1H) y 8,83 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

- [0294]** Se preparó el 2-amino-3-(5-cloro-4,7-dibromo-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (440 mg) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a y b, excepto por partir de 5-cloro-4,7-dibromo-1*H*-benzotriazol (4,2 g) que se preparó como sigue adaptando un procedimiento descrito en la bibliografía por K.

Kopanska *et al.* en Bioorganic & Medicinal Chemistry, volumen 13 (2005) pagina 3601 y en Bioorganic & Medicinal Chemistry, volumen 12 (2004), páginas 2617-2624:

a. Se añadió lentamente bromo (15 ml) a una solución de 5-cloro-1*H*-benzotriazol (7,7 g) y sulfato de plata (19 g) en ácido sulfúrico (100 ml). Después de 2 días a temperatura ambiente, se añadió lentamente agua a la mezcla enfriada y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. Se filtró el sólido resultante, se lavó con agua y se trituró con acetato de etilo. Se recogió el filtrado orgánico y se trató con una solución saturada de bisulfito de sodio, una solución saturada de bicarbonato de sodio y entonces agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. Se concentró el filtrado a presión reducida, procurando 5-cloro-4,7-dibromo-1*H*-benzotriazol en forma de un sólido (11,2 g, 71 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 310. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,0 (s, 1H).

EJEMPLO 54. N-[2-(5-Cloro-4,7-dibromo-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 1.085)

15 **[0295]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5-cloro-4,7-dibromo-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (44 mg, descrito en el Ejemplo 53) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (15 mg, 22 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 594. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,43 (d, *J*= 13,4 Hz, 1H), 5,61 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 7,88 (c, *J*= 8,5 Hz, 4H), 8,04 (s, 1H) y 8,91 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -42,0 (s, 3F).

EJEMPLO 55. N-[2-(4-Bromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 1.086)

25 **[0296]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(4-bromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (260 mg). EM (ES): M/Z [M+H]= 536. RMN-RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,76 (s, 3H), 5,44 (d, *J*= 13,2 Hz, 1H), 5,59 (d, *J*= 13,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 7,84-7,99 (m, 3H) y 8,83 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

30 **[0297]** Se preparó el 2-amino-3-(4-bromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a y b, excepto por partir de 4-bromo-5,7-dicloro-1*H*-benzotriazol que se preparó junto con 4,6-dibromo-5,7-dicloro-1*H*-benzotriazol usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 53, excepto por usar 5,7-dicloro-1*H*-benzotriazol descrito en el Ejemplo 15.

35 **EJEMPLO 56. N-[2-(4-Bromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 1.087)**

[0298] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(4-bromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (110 mg, descrito en el Ejemplo 55). EM (ES): M/Z [M+H]= 552. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,44 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 5,60 (d, *J*= 13,7 Hz, 1H), 7,75-8,04 (m, 5H) y 8,91 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -42,0 (s, 3F).

45 **EJEMPLO 57. N-[1-Ciano-2-(4,6-dibromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 1.088)**

50 **[0299]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(4,6-dibromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (130 mg). EM (ES): M/Z [M+H]= 614. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,45 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 5,59 (d, *J*= 13,4 Hz, 1H), 7,51 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 7,91 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H) y 8,82 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

[0300] Se preparó el 2-amino-3-(4,6-dibromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a y b, excepto por partir de 4,6-dibromo-5,7-dicloro-1*H*-benzotriazol, que se preparó junto con el 4-bromo-5,7-dicloro-1*H*-benzotriazol descrito en el Ejemplo 55 usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 53, excepto por usar el 5,7-dicloro-1*H*-benzotriazol descrito en el Ejemplo 15.

EJEMPLO 58. N-[1-Ciano-2-(4,6-dibromo-5,7-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 1.089)

[0301] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(4,6-dibromo-5,7-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo, descrito en el Ejemplo 57, y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzóilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (100 mg). EM (ES): M/Z [M+H]= 630. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,45 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 5,60 (d, *J*= 130 Hz, 1H), 7,82-7,92 (m, 4H) y 8,90 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -42,0 (s, 3F).

10 EJEMPLO 59. N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)-etil]-4-pentafluorotiobenzamida (compuesto n° 1.104)

[0302] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-2-metil-3-(4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)-propionitrilo (105 mg, descrito en el Ejemplo 39) y cloruro de 4-pentafluorotiobenzóilo (126 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (210 mg). EM (ES): M/Z [M+Na]= 556. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,89 (s, 3H), 5,20 (d, *J*= 13,8 Hz, 1H), 5,53 (d, *J*= 13,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,88 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H) y 7,98 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -167,8 (d, *J*= 150,4 Hz, 4F) y -147,8 (quin, *J*= 150,4 Hz, 1F).

20 EJEMPLO 60. N-[2-(5-Cloro-4,7-dibromo-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-cianobenzamida (compuesto n° 1.098)

[0303] Se añadió una solución de cloruro de 4-cianobenzóilo (0,16 mmol) en THF a una solución de 2-amino-3-(5-cloro-4,7-dibromo-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (0,075 mmol, descrito en el Ejemplo 53) en THF mezclado con TEA (3 %v/v). Se agitó la mezcla de reacción durante 12 horas a temperatura ambiente y se calentó entonces a 45 °C durante 6 horas antes de evaporar el disolvente a presión reducida. Se disolvió el producto bruto resultante en DMSO y se purificó por HPLC semipreparativa. Se recogieron las fracciones deseadas y se evaporaron a presión reducida. Se aisló el compuesto del título en forma de un residuo sólido (10,8 mg), que se disolvió en DMSO para evaluación biológica adicional y se analizó por CLEM. EM (ES): M/Z [M+H]= 521, RT= 0,66 min.

30 EJEMPLO 61. N-[2-(5-Cloro-4,7-dibromo-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzamida (compuesto n° 1.099)

[0304] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, excepto por usar una solución de cloruro de 4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzóilo (0,16 mmol) en THF, se aisló el compuesto del título en forma de un residuo sólido (5,9 mg). Se disolvió en DMSO para evaluación biológica adicional y se analizó por CLEM. EM (ES): M/Z [M+H]= 612, RT= 0,72 min.

40 EJEMPLO 62. N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)-etil]-4-yodobenzamida (compuesto n° 1.100)

[0305] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, excepto por usar una solución de cloruro de 4-yodobenzóilo (0,16 mmol) en THF y una solución de 2-amino-2-metil-3-(4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)-propionitrilo (0,075 mmol, descrito en el Ejemplo 39) en THF mezclado con TEA (3 % v/v), se aisló el compuesto del título en forma de un residuo sólido (3,9 mg). Se disolvió en DMSO para evaluación biológica adicional y se analizó por CLEM. EM (ES): M/Z [M+H]= 534, RT= 0,73 min.

EJEMPLO 63. N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometilbenzamida (compuesto n° 1.101)

[0306] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, excepto por usar una solución de cloruro de 4-trifluorometilbenzóilo (0,16 mmol) en THF y una solución de 2-amino-2-metil-3-(4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)-propionitrilo (0,075 mmol, descrito en el Ejemplo 39) en THF mezclado con TEA (3 % v/v), se aisló el compuesto del título en forma de un residuo sólido (13,9 mg). Se disolvió en DMSO para evaluación biológica adicional y se analizó por CLEM. EM (ES): M/Z [M+H]= 476, RT= 0,72 min.

EJEMPLO 64. N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)-etil]-4-cianobenzamida (compuesto n° 1.102)

[0307] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, excepto por usar una solución de cloruro de 4-cianobenzoílo (0,16 mmol) en THF y una solución de 2-amino-2-metil-3-(4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)-propionitrilo (0,075 mmol, descrito en el Ejemplo 39) en THF mezclado con TEA (3 % v/v), se aisló el compuesto del título en forma de un residuo sólido (4,2 mg). Se disolvió en DMSO para evaluación biológica adicional y se analizó por CLEM. EM (ES): M/Z [M+H]= 433, RT= 0,64 min.

EJEMPLO 65. N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)-etil]-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzamida (compuesto n° 1.103)

[0308] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 169, excepto por usar una solución de cloruro de 4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzoílo (0,16 mmol) en THF y una solución de 2-amino-2-metil-3-(4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)propionitrilo (0,075 mmol, descrito en el Ejemplo 39) en THF mezclado con TEA (3 % v/v), se aisló el compuesto del título en forma de un residuo sólido (4,2 mg). Se disolvió en DMSO para evaluación biológica adicional y se analizó por CLEM. EM (ES): M/Z [M+H]= 524, RT= 0,72 min.

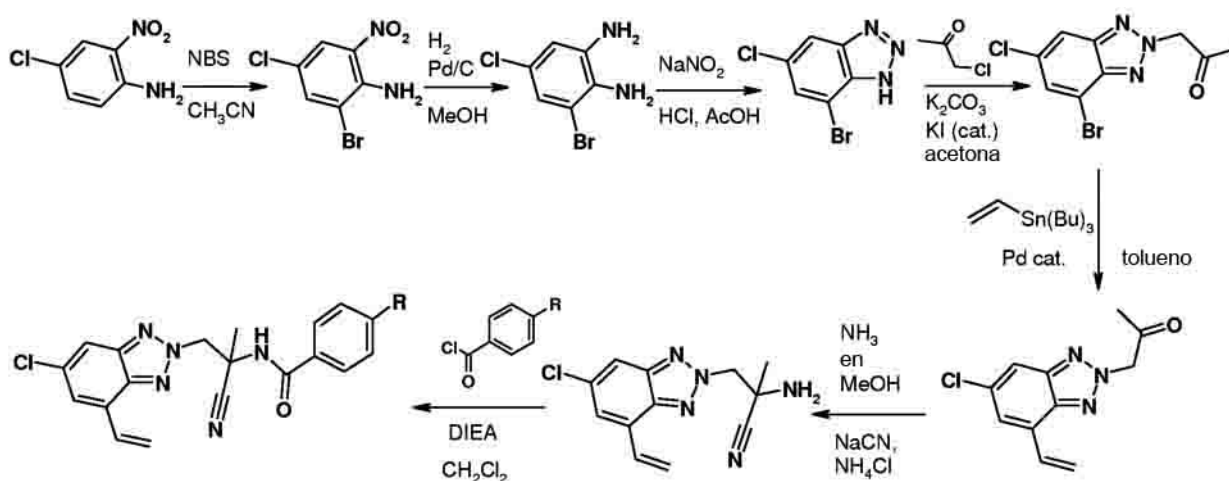
EJEMPLO 66. N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)-etil]-3-fluoro-4-trifluorometilbenzamida (compuesto n° 1.146)

[0309] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, excepto por usar una solución de cloruro de 3-fluoro-4-trifluorometilbenzoílo (0,16 mmol) en THF y una solución de 2-amino-2-metil-3-(4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)-propionitrilo (0,075 mmol, descrito en el Ejemplo 39) en THF mezclado con TEA (3 % v/v), se aisló el compuesto del título en forma de un residuo sólido (13,9 mg). Se disolvió en DMSO para evaluación biológica adicional y se analizó por CLEM. EM (ES): M/Z [M+H]= 494, RT= 0,73 min.

EJEMPLO 67. N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)-etil]-2-fluoro-4-trifluorometilbenzamida (compuesto n° 1.143)

[0310] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, excepto por usar una solución de cloruro de 2-fluoro-4-trifluorometilbenzoílo (0,16 mmol) en THF y una solución de 2-amino-2-metil-3-(4,5,7-tricloro-2H-benzotriazol-2-il)-propionitrilo (0,075 mmol, descrito en el Ejemplo 39) en THF mezclado con TEA (3 % v/v), se aisló el compuesto del título en forma de un residuo sólido (13,9 mg). Se disolvió en DMSO para evaluación biológica adicional y se analizó por CLEM. EM (ES): M/Z [M+H]= 494, RT= 0,73 min.

[0311] Se prepararon los compuestos de los Ejemplos 68 y 69 según el siguiente esquema de reacción general:



Producto final

40

[0312]

V= C-H; W= C-Cl; X= C-H; Y= C-CH=CH₂;

Q= P= N;

R₃= R₄= H; a= 1; R₅= CH₃; R₆= H;

5

Z= C(O); R₇= p-fenil-R

10 **[0313]** Resultará evidente para un especialista en la materia que pueden hacerse también derivados modificados con sustitución variable en el anillo de fenilo partiendo del correspondiente cloruro de ácido benzoico sustituido.

EJEMPLO 68. N-[2-(6-Cloro-4-vinil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.075)

15 **[0314]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-cloro-4-vinil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (2,3 g), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3,2 g, 80 %). R_f= 0,45 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 450. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,41 (d, J= 13,3 Hz, 1H), 5,51 (dd, J= 11,2, 1,2 Hz, 1H), 5,55 (d, J= 13,4 Hz, 1H), 6,45 (dd, J= 17,7, 1,2 Hz, 1H), 6,91 (dd, J= 17,6, 11,3 Hz, 1H), 7,48-7,52 (m, 3H), 7,93 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 8,03 (d, J= 1,8 Hz, 1H) y 8,87 (s, 1H). RMN-¹⁹F
20 (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

[0315] Se preparó el 2-amino-3-(6-cloro-4-vinil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo [2,3 g, 97 %, R_f= 0,3 (AE/heptano 1:1)] usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(6-cloro-4-vinil-2H-benzotriazol-2-il)-propan-2-ona. Se preparó la 1-(6-cloro-4-vinil-2H-benzotriazol-2-il)-propan-2-ona (4
25 g, 85 %) como sigue:

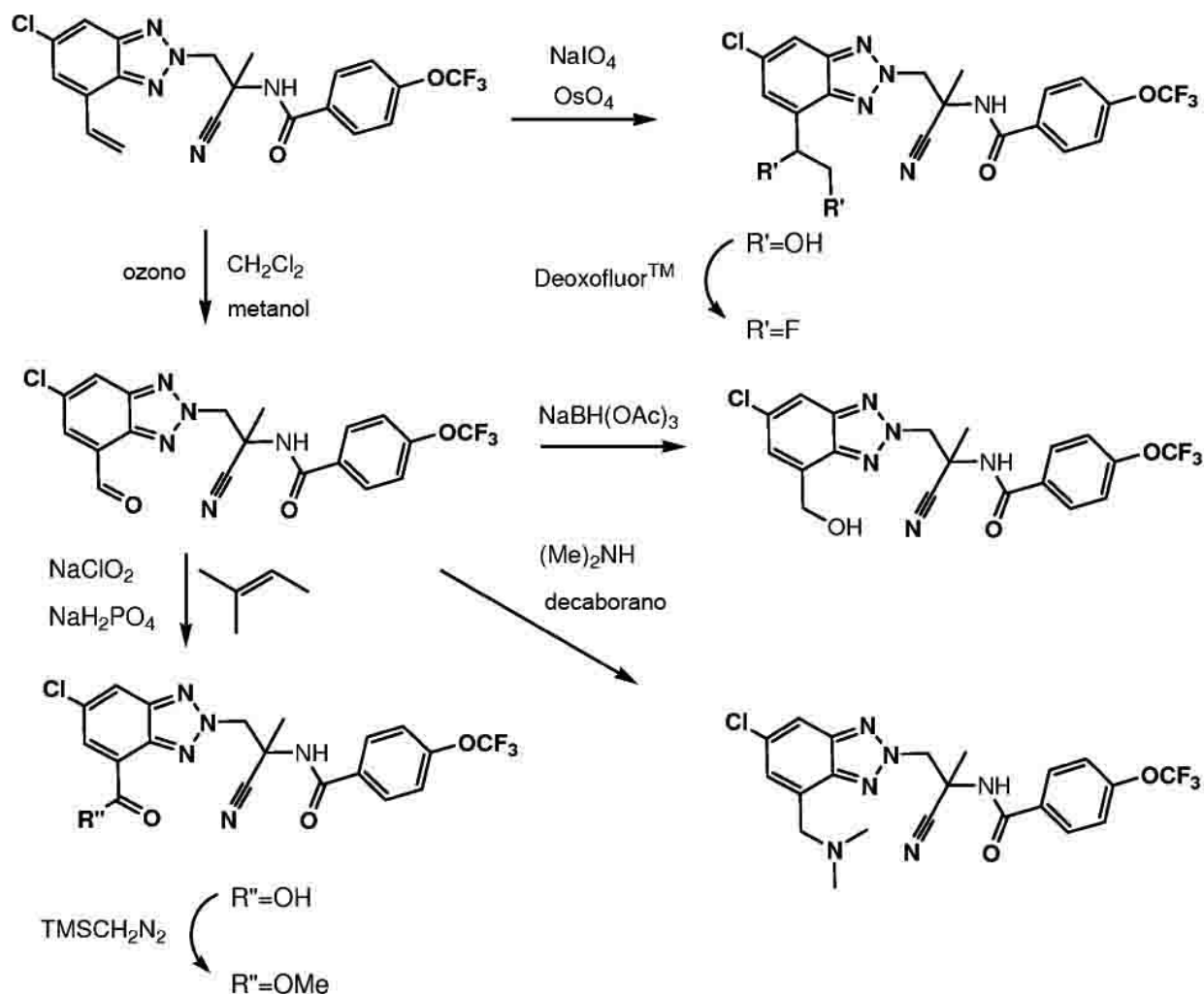
a. Se calentaron 1-(4-bromo-6-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-propan-2-ona (3 g), tributilvinilestaño (3,5 g) y bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio (0,5 g) en tolueno (20 ml) a 50 °C durante una noche. Se concentró la mezcla a presión reducida, se incorporó a acetato de etilo y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. Se concentró el filtrado a presión
30 reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando 1-(6-cloro-4-vinil-2H-benzotriazol-2-il)-propan-2-ona en forma de un sólido blanco (2,2 g, 90 %). R_f= 0,5 (AE/heptano 1:1). Se preparó la 1-(4-bromo-6-cloro-2H-benzotriazol-2-il)propan-2-ona usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a, excepto por partir de 7-bromo-5-cloro-1H-benzotriazol descrito en el Ejemplo 38, parte a y b.

35 **EJEMPLO 69. N-[2-(6-Cloro-4-vinil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.076)**

[0316] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-cloro-4-vinil-2H-benzotriazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (50 mg) descrito en el Ejemplo 59 anterior y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo (0,05 ml), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (65 mg, 73 %). R_f=
40 0,5 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 466. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,41 (d, J= 13,4 Hz, 1H), 5,50 (d, J= 11,5 Hz, 1H), 5,57 (d, J= 13,4 Hz, 1H), 6,45 (d, J= 17,6 Hz, 1H), 6,91 (dd, J= 17,6, 11,3 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,84 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,91 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H) y 8,96 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -42,0 (s, 3F).

45

[0317] Se prepararon los compuestos de los Ejemplos 70 a 76 según el esquema de reacción general siguiente:



Producto final

5 [0318]

V= C-H; W= C-Cl; X= C-H; Y= C-R₁₁;

R₁₁= CO₂H, CO₂Me, CH₂N(CH₃)₂, CH₂OH, CH(OH)CH₂OH, CHFCH₂F

10

Q= P= N;

R₃= R₄= H; a= 1; R₅= CH₃; R₆= H;

15 Z= C(O); R₇= p-fenil-OCF₃

EJEMPLO 70. N-{2-[6-Cloro-4-(1,2-dihidroxietyl)-2H-benzotriazol-2-il]-1-ciano-1-metiletil}-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.077)

20 [0319] Se añadieron peryodato de sodio (0,24 g, 2,1 equivalentes) y una solución de tetróxido de osmio al 4 % en agua (17 ml, 5 % en moles) a una solución de N-[2-(6-cloro-4-vinil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (0,25 g) en 5 ml de una mezcla de THF y agua (10 a 1). Después de 2 horas a temperatura ambiente, se inactivó la mezcla con una solución de tiosulfato de sodio al 10 %, se extrajo con acetato de etilo y se

lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando el compuesto del título en forma de una mezcla sólida blanca de diastereómeros (110 mg, 40 %). Rf= 0,35 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 484. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,74-1,75 (d, 3H), 3,40-3,56 (m, 1H), 3,67-3,82 (m, 1H), 4,78 (dt, *J*= 17,3, 6,0 Hz, 1H), 5,01-5,12 (m, 1H), 5,35-5,43 (m, 1H), 5,43-5,51 (m, 1H), 5,61 (d, *J*= 4,8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,51 (d, *J*= 7,9 Hz, 2H), 7,93 (dd, *J*= 8,7, 3,8 Hz, 2H), 7,98 (t, *J*= 2,1 Hz, 1H) y 8,92 (d, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

EJEMPLO 71. N-[2-[6-Cloro-4-(1,2-difluoroetil)-2H-benzotriazol-2-il]-1-ciano-1-metil-etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.078)

[0320] Se añadió Deoxofluor™ [trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre] (0,07 ml) a una solución de N-[2-[6-cloro-4-(1,2-dihidroxietil)-2H-benzotriazol-2-il]-1-ciano-1-metil-etil]-4-trifluorometoxibenzamida (50 mg) en DCM (3 ml). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se concentró la mezcla a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando el compuesto del título en forma de una mezcla sólida blanca de diastereómeros (35 mg, 69 %). Rf= 0,7 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 488. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,88-1,89 (d, 3H), 4,71-5,00 (m, 2H), 5,19 (dd, *J*= 13,7, 4,5 Hz, 1H), 5,47 (t, *J*= 13,9 Hz, 1H), 5,99-6,25 (m, 1H), 7,20 (d, *J*= 18,7 Hz, 1H), 7,33 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,86 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H) y 7,90 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -192,2 (s, 1F), -58,1 (s, 3F) y 3,1 (s a, 1F).

EJEMPLO 72. N-[2-(6-Cloro-4-formil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.079)

[0321] Se trató una solución de N-[2-(6-cloro-4-vinil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (0,29 g) en 35 ml de una mezcla 3 a 1 de DCM y metanol con gas ozono durante 15 minutos. Después de agitar durante 1 hora a -78 °C, se purgó la mezcla 10 minutos con oxígeno y se inactivó entonces con sulfuro de dimetilo seguido de una solución de tiosulfato de sodio al 10 % y se diluyó entonces con DCM (100 ml). Se separó la mezcla, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,23 g, 79 %). Rf= 0,6 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 452. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,58 (s, 3H), 5,24 (d, *J*= 13,8 Hz, 1H), 5,47 (d, *J*= 13,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 7,94 (s a, 1H), 8,00 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H), 8,05 (m, 2H), 8,22 (d, *J*= 1,9 Hz, 1H) y 10,34 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -58,1 (s, 3F).

EJEMPLO 73. N-[2-(6-Cloro-4-dimetilaminometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.080)

[0322] Se añadió una solución metanólica 2 M de dimetilamina (0,24 ml) a una solución de N-[2-(6-cloro-4-formil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (0,18 g) en metanol (3 ml). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, se añadió decaborano (15 mg) y se agitó la mezcla durante 1 hora más antes de concentrar a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (100 mg, 52 %). Rf= 0,2 (AE/heptano 3:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 481. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,81 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 3,75 (d, *J*= 13,5 Hz, 1H), 3,92 (d, *J*= 13,5 Hz, 1H), 5,12 (d, *J*= 13,8 Hz, 1H), 5,52 (d, *J*= 13,7 Hz, 1H), 7,32 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,81 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H) y 7,95 (d a, *J*= 8,7 Hz, 3H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -581 (s, 3F).

EJEMPLO 74. N-[2-(6-Cloro-4-hidroximetil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.081)

[0323] Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,22 g) a una solución de N-[2-(6-cloro-4-formil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (150 mg) en etanol (2 ml) enfriado en baño de hielo. Después de 6 h a temperatura ambiente, se añadió más triacetoxiborohidruro de sodio (0,29 g) y se agitó la mezcla durante una noche a temperatura ambiente. Se inactivó la mezcla con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (100 mg, 67 %). Rf = 0,4 (AE/heptano 3:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 454. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,87 (s, 3H), 5,06 (s, 2H), 5,15 (d, *J*= 13,8 Hz, 1H), 5,43 (d, *J*= 13,8 Hz, 1H), 7,33 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 7,43 (dt, *J*= 1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,80 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H) y 7,88 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): - 58,1 (s, 3F).

EJEMPLO 75. Ácido 6-cloro-2-[2-ciano-2-({[4-(trifluorometoxi)fenil]carbonil}amino)propil]-2H-benzotriazol-4-carboxílico (compuesto n° 1.082)

5 **[0324]** Se añadieron gota a gota una solución de hipoclorito de sodio (0,9 g) y dihidrogenofosfato de sodio (1,15 g) en agua (20 ml) a una solución de *N*-[2-(6-cloro-4-formil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (1,5 g) en una mezcla de THF (25 ml), *tert*-butanol (10 ml) y 2-metil-2-butenol. Después de 4 h a temperatura ambiente, se concentró la mezcla a presión reducida, se diluyó con agua (50 ml) y se acidificó a pH 2 con HCl normal. Se filtró el sólido blanco, se lavó con agua y se secó a vacío, dando el compuesto del título

10 (1,35 g, 87 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 468. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,72 (s, 3H), 5,48-5,64 (m, 2H), 7,43 (d, *J*= 8,2 Hz, 2H), 7,83 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H), 7,99 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 8,23 (d, *J*= 1,8 Hz, 0H) y 9,41 (s a., 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

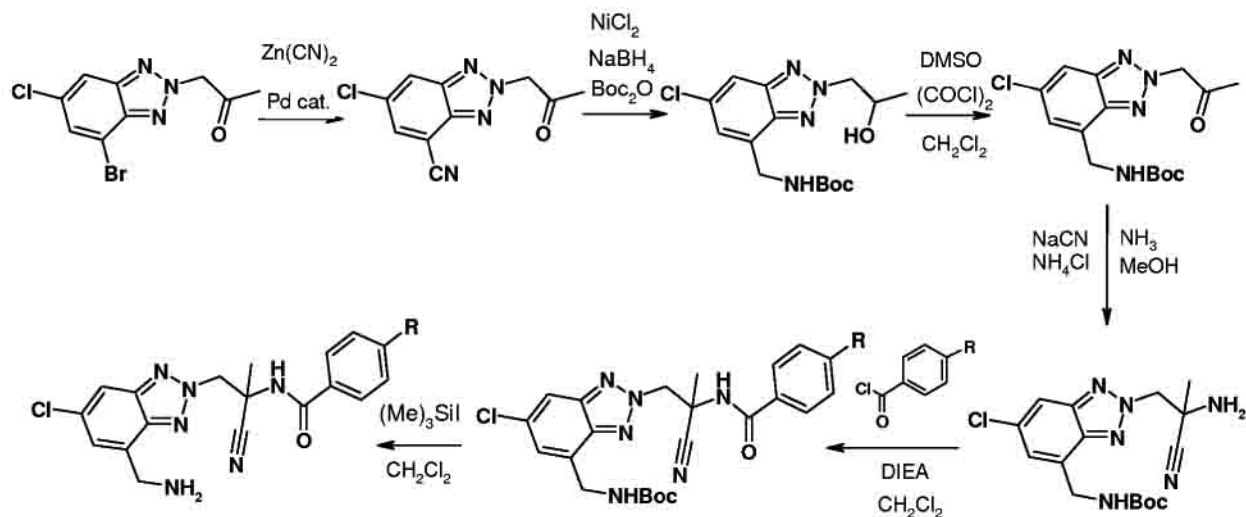
EJEMPLO 76. 6-Cloro-2-[2-ciano-2-({[4-(trifluorometoxi)fenil]carbonil}amino)propil]-2H-benzotriazol-4-carboxilato de metilo (compuesto n° 1.084)

[0325] Se añadió una solución de trimetilsilildiazometano 2 M en éter a ácido 6-cloro-2-[2-ciano-2-({[4-(trifluorometoxi)fenil]carbonil}amino)propil]-2H-benzotriazol-4-carboxílico (100 mg) disuelto en una mezcla 10 a 1 de THF y metanol (2 ml). Después de una noche a temperatura ambiente, se concentró la mezcla a presión reducida,

20 dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (42 mg, 40 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 482. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 5,44 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 5,58 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 7,50 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 7,92 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 8,02 (d, *J*= 1,9 Hz, 1H), 8,52 (d, *J*= 1,9 Hz, 1H) y 8,87 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

25 **[0326]** Se describe la preparación del ácido 6-cloro-2-[2-ciano-2-({[4-(trifluorometoxi)fenil]carbonil}amino)propil]-2H-benzotriazol-4-carboxílico en el Ejemplo 75 anterior.

[0327] Se preparó el compuesto del Ejemplo 77 según el siguiente esquema de reacción:



30 Producto final

[0328]

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

Q= P= N;

40 R₃= R₄= H; a= 1; R₅= CH₃; R₆= H;

Z= C(O); R₇= p-fenil-R

[0329] Resultará evidente para un especialista en la materia que pueden hacerse también derivados modificados con sustitución variable en el anillo de fenilo partiendo del correspondiente cloruro de ácido benzoico sustituido.

EJEMPLO 77. N-[2-(4-Aminometil-6-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.074)

10 **[0330]** Se añadió yoduro de trimetilsililo (0,05 ml) a una solución de éster *terc*-butílico del ácido {6-cloro-2-[2-ciano-2-metil-2-(4-trifluorometoxibenzoilamino)etil]-2H-benzotriazol-4-ilmetil}carbámico (100 mg) en DCM (2 ml). Después de 20 minutos, se inactivó la mezcla con metanol y se concentró a presión reducida. Se incorporó el residuo a acetato de etilo, se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (70 mg, 15 87 %). R_f= 0,2 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 453. RMN-¹H: (500 MHz, *CLOROFORMO-d*): 1,86 (s, 3H), 4,21 (d, J= 3,4 Hz, 2H), 5,16 (d, J= 13,7 Hz, 1H), 5,43 (d, J= 13,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, J= 0,7 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,75 (d, J= 1,5 Hz, 1H) y 7,88 (d, J= 8,7 Hz, 2H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *DMSO-d*₆): - 57,1 (s, 3F).

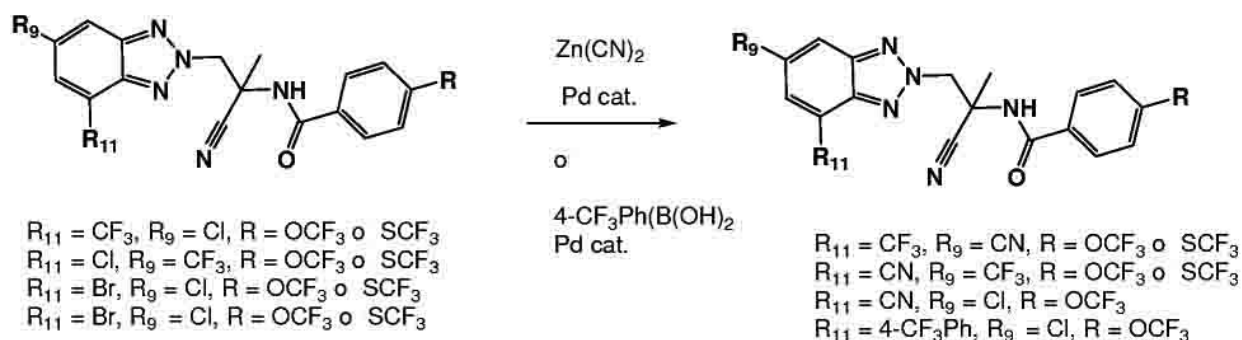
20 **[0331]** Se preparó el material de partida éster *terc*-butílico del ácido {6-cloro-2-[2-ciano-2-metil-2-(4-trifluorometoxibenzoilamino)etil]-2H-benzotriazol-4-ilmetil}carbámico [0,25 g, 60 %, EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 553] usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por partir de éster *terc*-butílico del ácido [2-(2-amino-2-ciano-2-metiletil)-6-cloro-2H-benzotriazol-4-ilmetil]carbámico (0,28 g) que se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de éster *terc*-butílico del ácido [6-cloro-2-(2-oxopropil)-2H-benzotriazol-4-ilmetil]carbámico (0,4 g) que se preparó como sigue:

25 a. Se calentaron 1-(4-bromo-6-cloro-2H-benzotriazol-2-il)propan-2-ona (3,5 g), cianuro de cinc (2,8 g), polvo de cinc (0,4 g) y bis(tri-*terc*-butilfosfino)paladio (0,62 g) en dimetilacetamida desgasificada (60 ml) a 60 °C. Después de agitar 2 horas, se diluyó la mezcla con agua. Se formó un residuo sólido que se filtró, se lavó con agua y se incorporó a acetato de etilo. Se filtró la fase orgánica y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando 6-cloro-2-(2-oxopropil)-2H-benzotriazol-4-carbonitrilo en forma de un sólido blanco (2 g, 70 %). R_f= 0,55 (AE/heptano 1:1). Se preparó la 1-(4-bromo-6-cloro-2H-benzotriazol-2-il)propan-2-ona usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a, excepto por partir del 7-bromo-5-cloro-1H-benzotriazol descrito en el Ejemplo 38, parte a y b.

35 b. Se añadieron dicarbonato de di-*terc*-butilo (7,6 g) y cloruro de níquel hexahidratado (0,4 g) a una solución de 6-cloro-2-(2-oxopropil)-2H-benzotriazol-4-carbonitrilo en metanol (160 ml) a 0 °C, seguido de la adición lenta durante 1,5 horas de borohidruro de sodio (5,2). Después de agitar durante 1 hora adicional, se trató la mezcla con dietilentriamina (1,8 ml), se concentró a presión reducida, se incorporó a acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo marrón (5,6 g) que contenía éster *terc*-butílico del ácido [6-cloro-2-(2-hidroxiopropil)-2H-benzotriazol-4-ilmetil]carbámico y el análogo deshalogenado de éster *terc*-butílico del ácido [2-(2-hidroxiopropil)-2H-benzotriazol-4-ilmetil]carbámico. Se llevó este residuo directamente a la siguiente etapa sin purificación adicional.

45 c. Se añadió gota a gota a -78 °C en atmósfera de nitrógeno una solución de DMSO (1,2 ml) en DCM (10 ml) a una solución de cloruro de oxalilo (0,8 ml) en DCM (20 ml). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió gota a gota en atmósfera de nitrógeno una solución del residuo bruto que contenía éster *terc*-butílico del ácido 6-cloro-2-(2-hidroxiopropil)-2H-benzotriazol-4-ilmetil]carbámico (1,45 g) en DCM (5 ml). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió TEA (5 ml) en atmósfera de nitrógeno y se permitió calentar la mezcla a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando éster *terc*-butílico del ácido [6-cloro-2-(2-oxopropil)-2H-benzotriazol-4-ilmetil]carbámico en forma de un sólido amarillo (0,4 g, 30 %). R_f= 0,45 (AE/heptano 1:1). RMN-¹H: (400 MHz, *CLOROFORMO-d*): 1,47 (s, 9H), 2,19 (s, 3H), 4,71 (d, J= 5,3 Hz, 2H), 5,21 (s a, 1H), 5,50 (s, 2H), 7,30 (d, J= 0,8 Hz, 1H) y 7,78 (d, J= 1,3 Hz, 1H).

50 **[0332]** Se prepararon los compuestos de los Ejemplos 78 a 83 según el siguiente esquema de reacción general:



Producto final

5 [0333]

V= C-H; W= C-R₉; X= C-H; Y= C-R₁₁;

Q= P= N;

10

R₃= R₄= H; a= 1; R₅= CH₃; R₆= H;

Z= C(O); R₇= p-fenil-R.

15 [0334] Resultará evidente para un especialista en la materia que pueden hacerse también derivados modificados con sustitución variable en el anillo de fenilo partiendo del correspondiente cloruro de ácido sustituido.

EJEMPLO 78. N-[1-Ciano-2-(4-ciano-6-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.054)

20

[0335] Se calentaron en atmósfera de nitrógeno en dimetilacetamida desgasificada (1 ml) a 100 °C durante una noche N-[2-(4-cloro-6-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (100 mg, descrita en el Ejemplo 19), cianuro de cinc (50 mg), polvo de cinc (10 mg), 2-di-*terc*-butilfosfino-1,1'-binaftilo (40 mg) y trifluoroacetato de paladio (34 mg). Se concentró la mezcla a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (62 mg, 63 %). R_f= 0,6 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 483. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,77 (s, 3H), 5,56 (d, J= 13,3 Hz, 1H), 5,66 (d, J= 13,3 Hz, 1H), 7,49 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,92 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,90 (s, 1H) y 9,02 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -61,0 (s, 3F) y -57,1 (s, 3F).

30 **EJEMPLO 79. N-[1-Ciano-2-(4-ciano-6-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.055)**

[0336] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 78, excepto por usar N-[2-(4-cloro-6-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (100 mg, descrita en el Ejemplo 20), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (52 mg, 53 %). R_f= 0,5 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 499. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,77 (s, 3H), 5,57 (d, J= 13,2 Hz, 1H), 5,67 (d, J= 13,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,90 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 8,60 (d, J= 1,1 Hz, 1H), 8,99 (s, 1H) y 9,01 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -42,0 (s, 3F) y -61,0 (s, 3F).

40 **EJEMPLO 80. N-[1-Ciano-2-(6-ciano-4-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.056)**

[0337] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 78, excepto por usar N-[2-(6-cloro-4-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (100 mg, descrita en el Ejemplo 32), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (44 mg, 45 %). R_f= 0,55 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 483. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,78 (s, 3H), 5,53 (d, J= 13,2 Hz, 1H), 5,68 (d, J= 13,3 Hz, 1H), 7,48 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,89 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,85 (s, 1H) y 9,18 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -61,7 (s, 3F) y -57,2 (s, 3F).

EJEMPLO 81. N-[1-Ciano-2-(6-ciano-4-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.066)

5 **[0338]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 78, excepto por usar *N*-[2-(6-cloro-4-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (590 mg, descrita en el Ejemplo 33), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (320 mg, 55 %). R_f= 0,5 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 499. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,78 (s, 3H), 5,53 (d, *J*= 13,2 Hz, 1H), 5,69 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 7,79-7,91 (m, 4H), 8,31 (s, 1H), 8,94 (s, 1H) y 9,18 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -42,1 (s, 3F) y -61,7 (s, 10 3F).

EJEMPLO 82. N-[2-(6-Cloro-4-ciano-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.067)

15 **[0339]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 78, excepto por usar *N*-[2-(4-bromo-6-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (100 mg) descrita en el Ejemplo 38 y bis(tri-*tert*-butilfosfino)paladio (20 mg) como catalizador de paladio sin ligando de fosfino adicional y calentando la mezcla de reacción a 60 °C durante 1 hora, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (70 mg, 79 %). R_f= 0,6 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 449. RMN: (400 MHz, DICLOROMETANO-*d*₂): 1,87 (s, 3H), 5,28 (d, *J*= 13,7 Hz, 1H), 5,52 (d, *J*= 13,7 Hz, 1H), 7,29-7,43 (m, 3H), 7,85 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H), 7,87-7,95 (m, 2H) y 8,20 (d, *J*= 1,7 Hz, 20 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DICLOROMETANO-*d*₂): -58,5 (s, 3F).

EJEMPLO 83. N-[2-[6-Cloro-4-(4-trifluorometilfenil)-2H-benzotriazol-2-il]-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.068)

25 **[0340]** Se agitaron a temperatura ambiente durante 3 días *N*-[2-(4-bromo-6-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (120 mg) descrita en el Ejemplo 38, bis(tri-*tert*-butilfosfino)paladio (20 mg), bis(dibencilidenacetona)paladio (20 mg), fluoruro de potasio (42 mg) y ácido 4-trifluorometilfenilborónico (45 mg) en THF. Se concentró la mezcla a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, 30 heptano/EA), procurando una mezcla 1 a 1 de compuesto del título y material de partida [110 mg, R_f= 0,3 (AE/heptano 3:7)]. Se purificó adicionalmente la mezcla mediante cromatografía líquida semipreparativa (metanol/agua), procurando el compuesto del título en forma de un sólido puro (35 mg, 26 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 568. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,74 (s, 3H), 1,84 (s, 1H), 5,39 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 5,64 (d, *J*= 13,3 Hz, 1H), 7,41 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 7,60 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 7,84 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H), 7,93 (d, *J*= 8,9 Hz, 2H), 812 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H) y 35 8,23 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -61,8 (s, 3F) y -57,3 (s, 3F).

[0341] Se prepararon los compuestos de los Ejemplos 84 a 95 según el siguiente esquema de reacción general

40 52

Producto final

[0342]

45

W= C-R₉; X= C-R₁₀; Y= C-R₁₁;

P= N;

50

R₃= R₄= H; a= 1; R₅= CH₃; R₆= H;

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

EJEMPLO 84. N-[1-Ciano-2-(5-ciano-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida (compuesto nº 1.022)

55 **[0343]** Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (77 % puro, 0,13 g) a 0 °C a una solución de *N*-[1-ciano-2-(5-ciano-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (0,11 g, descrita en el Ejemplo 22) en DCM. Se agitó la mezcla de reacción durante 72 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y

se lavó entonces con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (60 mg, 53 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 447. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,77 (s, 3H), 5,44-5,65 (m, 2H), 7,76 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 8,02-8,07 (m, 4H), 7,94 (d, *J*= 8,9 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H) y 9,10 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -74,20 (s, 3F).

EJEMPLO 85. N-[2-(4-Cloro-6-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida (compuesto n° 1.023)

10 **[0344]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 84, excepto por usar *N*-[1-ciano-1-metil-2-(4-cloro-6-trifluorometilbenzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometiltiobenzamida descrita en el Ejemplo 20, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (60 mg, 53 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 524. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,78 (s, 3H), 5,46-5,56 (m, 2H), 7,94 (d, 1H, *J*= 0,7 Hz), 8,01-8,07 (m, 4H), 8,56 (d, *J*= 0,8 Hz, 1H) y 9,02 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -74,27 (s, 3F) y -61,08 (s, 3F).

15 **EJEMPLO 86. N-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida (compuesto n° 1.024)**

[0345] Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (77 % puro, 0,57 g) a 0 °C a una solución de *N*-[1-ciano-2-(4,6-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (0,3 g, descrita en el Ejemplo 16) en DCM. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (100 mg, 32 %). R_f= 0,6 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 490. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,76 (s, 3H), 5,39-5,60 (m, 2H), 7,74 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,99-8,08 (m, 4H), 8,18 (dd, *J*= 1,5, 0,9 Hz, 1H) y 9,04 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -74,24 (s, 3F).

EJEMPLO 87. N-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida (compuesto n° 1.025)

30 **[0346]** Se purificó el residuo bruto descrito en el Experimento 86 mediante cromatografía (SiO₂, heptano/AE) y se proporcionó también el compuesto del título de sulfona en forma de un sólido blanco (100 mg, 31 %). R_f= 0,65 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 506. RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,76 (s, 3H), 5,51 (dd, *J*= 60,1, 13,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 8,12-8,17 (m, 2H), 8,19 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H), 8,31 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H) y 9,19 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -78,70 (s, 3F).

EJEMPLO 88. N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida (compuesto n° 1.026)

40 **[0347]** Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (60 mg) a 0 °C a una solución de *N*-[1-ciano-1-metil-2-(5-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (50 mg, descrita en el Ejemplo 11) en DCM. Se agitó la mezcla de reacción durante 48 h a temperatura ambiente, se añadió entonces más ácido 3-cloroperbenzoico (60 mg) y se agitó la mezcla de reacción durante 48 horas adicionales a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (42 mg, 79 %). R_f= 0,5 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 506. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,90 (s, 3H), 5,40 (dd, *J*= 120,3, 13,8 Hz, 2H), 7,38 (s a, 1H), 7,66 (dd, *J*= 9,1, 1,5 Hz, 1H), 8,07-8,14 (m, 2H), 8,16-8,23 (m, 2H) y 8,26 (s a, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -78,33 (s, 3F) y -63,04 (s, 3F).

50 **EJEMPLO 89. N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-ciano-2H-benzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida (compuesto n° 1.027)**

[0348] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 88, excepto por usar *N*-[1-ciano-2-(5-ciano-2H-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (50 mg, descrito en el Ejemplo 22), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (35 mg, 65 %). R_f= 0,4 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 463. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,76 (s, 3H), 5,44-5,65 (m, 2H), 7,77 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 8,15 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H), 8,19 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 8,32 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 8,79 (s, 1H) y 9,26 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -78,67 (s, 3F).

EJEMPLO 90. N-[2-(4-Cloro-6-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (compuesto nº 1.028)

- 5 **[0349]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 86, excepto por usar *N*-[2-(4-cloro-6-trifluorometil-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (50 mg, descrita en el Ejemplo 20) y un exceso de 6 veces de ácido 3-cloroperbenzoico (77 % puro, 130 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (35 mg, 66 %). Rf= 0,65 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 540. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,78 (s, 3H), 5,59 (dd, *J*= 58,3, 13,3 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,16 (d, *J*= 8,58 Hz, 2H), 8,57 (s, 1H) y 9,17 (s, 10 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -78,73 (s, 3F) y -61,08 (s, 3F).

EJEMPLO 91. N-[2-(2H-Benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (compuesto nº 1.029)

- 15 **[0350]** Se añadieron peryodato de sodio (200 mg) y cloruro de rutenio (10 mg) a una solución de *N*-[2-(2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (100 mg, descrita en el Ejemplo 6), en una mezcla de acetonitrilo-agua (2:1). Se agitó la mezcla de reacción durante 48 horas, tras de lo cual se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se secó el filtrado orgánico sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por 20 cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (50 mg, 46 %). Rf = 0,6 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 438. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,39-5,33 (m, 2H), 7,47 (dd, *J*= 6,6, 3,1 Hz, 2H), 7,95 (dd, *J*= 6,6, 3,1 Hz, 2H), 8,17 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H), 8,31 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H) y 9,25 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -78,66 (s, 3F).

EJEMPLO 92. N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-metil-2H-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (compuesto nº 1.030)

- [0351]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 88, excepto por usar *N*-[1-ciano-1-metil-2-(5-metil-2H-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (50 mg, descrita en el Ejemplo 8), se aisló el compuesto 30 del título en forma de un sólido blanco (40 mg, 37 %). Rf= 0,6 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 452. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,73 (s, 3H), 5,34-5,47 (m, 2H), 7,30 (dd, *J*= 8,8, 1,4 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,83 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 8,17 (d, *J*= 8,5 Hz, 2H), 8,32 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H) y 9,24 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -78,67 (s, 3F).

EJEMPLO 93. N-[2-(5-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (compuesto nº 1.031)

- [0352]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 88, excepto por usar *N*-[2-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (50 mg, descrita en el Ejemplo 3), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (120 mg, 45 %). Rf = 0,6 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 472. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 5,41-5,52 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,14-8,32 (m, 4H) y 9,25 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -78,67 (s, 3F). 40

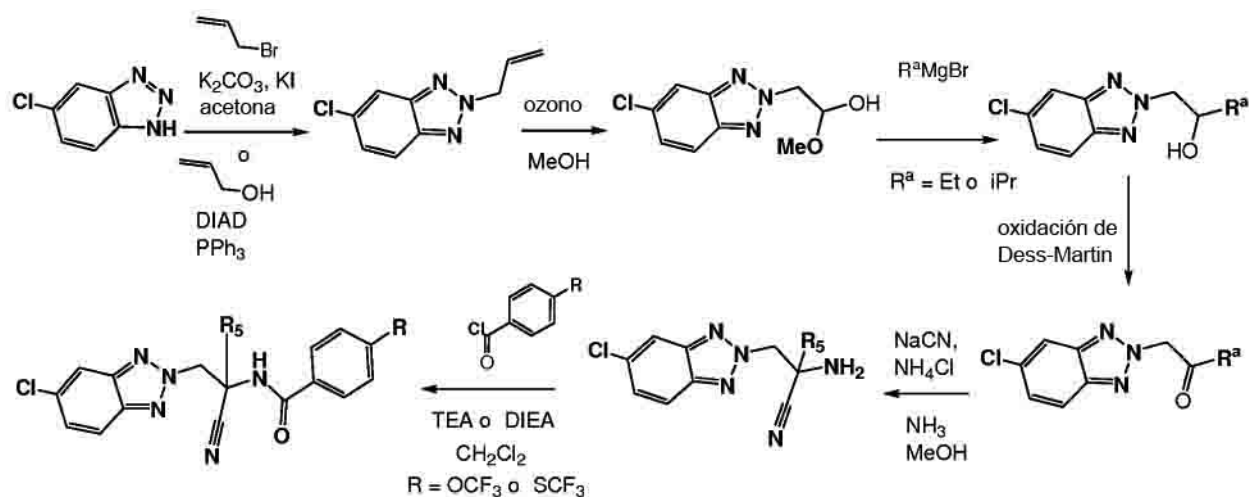
EJEMPLO 94. N-[2-(6-Cloro-2H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (compuesto nº 3.032)

- 45 **[0353]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 91, excepto por usar *N*-[2-(6-cloro-2H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (25 mg, descrita en el Ejemplo 181), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (6,9 mg). EM (ES): M/Z [M+H]= 472. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,98 (s, 3H), 4,82-4,89 (m, 1H), 4,97-5,03 (m, 1H), 8,11-8,15 (m, 2H), 8,21 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 50 8,44-8,47 (m, 1H), 8,49-8,53 (m, 1H) y 8,58 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -78,3 (s, 3F).

EJEMPLO 95. N-[2-(6-Bromo-2H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (compuesto nº 3.033)

- 55 **[0354]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 91, excepto por usar *N*-[2-(6-bromo-2H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (17 mg, descrita en el Ejemplo 183), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7,4 mg). EM (ES): M/Z [M+H]= 516. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,98 (s, 3H), 4,81-4,89 (m, 1H), 4,97-5,04 (m, 1H), 8,10-8,15 (m, 2H), 8,21 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 8,42-8,51 (m, 2H) y 8,66 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -78,3 (s, 3F).

[0355] Se prepararon los compuestos de los Ejemplos 96 a 99 según el siguiente esquema de reacción general:



5

Producto final

[0356]

10

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

Q= P= N;

15 $R_3 = R_4 = H$; $a = 1$; $R_6 = H$;

Z= C(O); $R_7 = p$ -fenil-R; R= OCF₃ o SCF₃

[0357] Resultará evidente para un especialista en la materia que pueden hacerse también derivados modificados con sustitución variable en el anillo de fenilo partiendo del correspondiente cloruro de ácido benzoico sustituido.

20

EJEMPLO 96. *N*-{1-[(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-1-cianopropil}-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.047)

25

[0358] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-2-[(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]butironitrilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido. EM (ES): M/Z $[M+H]^+ = 438$. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,29 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,72-1,94 (m, $J = 14,4, 7,4$ Hz, 1H), 2,29 (m, $J = 14,3, 7,4$ Hz, 1H), 5,23 (d, $J = 13,9$ Hz, 1H), 5,47 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,40 (dd, $J = 9,1, 1,8$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H) y 7,87 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -58,1 (s, 3F).

30

[0359] Se preparó el 2-amino-2-[(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]butironitrilo usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)butan-2-ona que se preparó como sigue:

35

a. Se añadió una solución de 5-cloro-1*H*-benzotriazol (1,53 g) en THF a 0 °C a una mezcla de azodicarboxilato diisopropílico (2 ml), trifenilfosfina (2,9 g) y alcohol alílico (1,4 ml) en THF. Después de agitar durante 1 hora a 0 °C, se concentró la mezcla a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando 2-alil-5-cloro-2*H*-benzotriazol (1,02 g, 53 %). Se recuperó también una mezcla de 1-alil-5-cloro-1*H*-benzotriazol y 1-alil-6-cloro-1*H*-benzotriazol (0,9 g, 47 %). Como alternativa, se obtuvo 2-alil-5-cloro-2*H*-benzotriazol [4,87 g, 25 %, $R_f = 0,4$ (AE/heptano 1:3)] usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a, excepto

40

por usar 3-bromopropeno. De forma similar, se recuperó también una mezcla de 1-alil-5-cloro-1*H*-benzotriazol y 1-alil-6-cloro-1*H*-benzotriazol [10,81 g, 56 %, Rf= 0,2 (AE/heptano 1:3)].

b. Se trató con gas ozono durante 30 minutos 2-alil-5-cloro-2*H*-benzotriazol disuelto en una mezcla de DCM y metanol. Después de agitar durante 1 hora a -78 °C, se purgó la mezcla durante 10 minutos con oxígeno y se inactivó entonces con sulfuro de dimetilo seguido de una solución de tiosulfato de sodio al 10 % y se diluyó con DCM (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando cuantitativamente 2-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metoxietanol. c. Se añadió a una solución de 2-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metoxietanol (300 mg) en THF una solución de reactivo de Grignard de bromuro de magnesio 2 M (1,6 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno y se dejó calentar lentamente la mezcla hasta temperatura ambiente. Se inactivó la mezcla con cloruro de amonio saturado, seguido de sulfato de magnesio. Se separaron por filtración los sólidos resultantes y se concentró la fase orgánica a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando 1-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)butan-2-ol (107 mg). Rf= 0,7 (AE/heptano 2:1).

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

20 EJEMPLO 97. N-{1-[(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-1-cianopropil}-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 1.048)

[0360] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-2-[(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]butironitrilo descrito en el Ejemplo 96 y cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido. EM (ES): M/Z [M+H]= 454. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,29 (t, *J*= 7,4 Hz, 3H), 1,77-1,94 (m, *J*= 14,4, 7,4, 7,4, 7,3 Hz, 1H), 2,16-2,36 (m, *J*= 14,4, 7,4, 7,4, 7,3 Hz, 1H), 5,23 (d, *J*= 13,9 Hz, 1H), 5,47 (d, *J*= 13,8 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,39 (dd, *J*= 9,1, 1,9 Hz, 1H), 7,73-7,79 (m, 2H), 7,79-7,85 (m, 3H) y 7,87 (dd, *J*= 1,8, 0,7 Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -42,3 (s, 3F).

30 EJEMPLO 98. N-{1-[(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-1-ciano-3-metilbutil}-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 1.049)

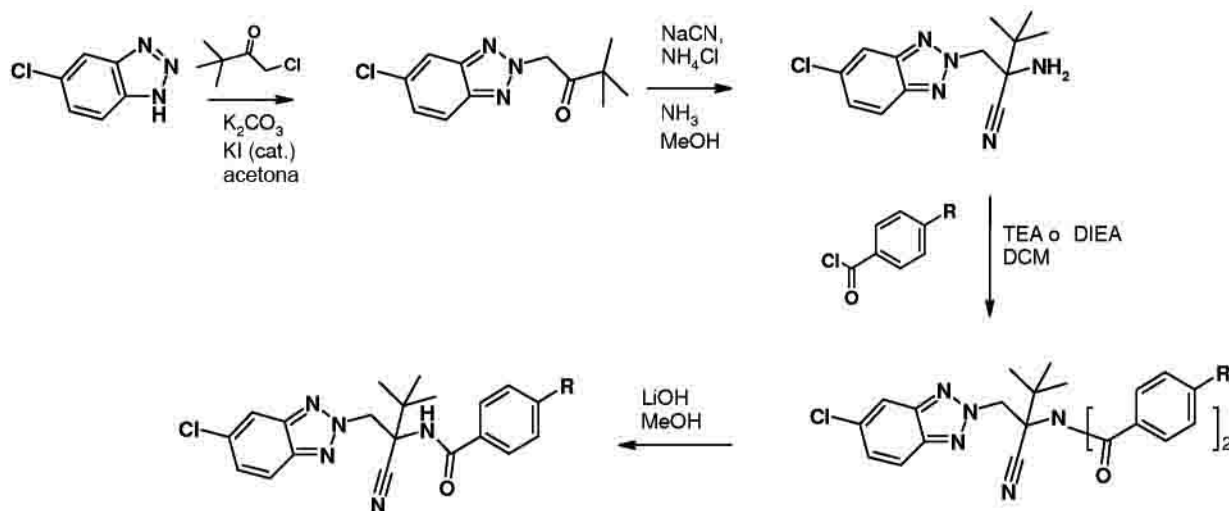
[0361] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-2-[(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-4-metilpentanonitrilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido. EM (ES): M/Z [M+H]= 466. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,11 (d, *J*= 6,4 Hz, 3H), 1,14 (d, *J*= 6,3 Hz, 3H), 1,79-1,90 (m, 1H), 2,05-2,21 (m, 2H), 5,27 (d, *J*= 13,8 Hz, 1H), 5,48 (d, *J*= 13,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,32 (d, *J*= 8,5 Hz, 2H), 7,39 (dd, *J*= 9,1, 1,7 Hz, 1H), 7,78-7,86 (m, 3H) y 7,87 (d, *J*= 1,8 Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -58,1 (s, 3F).

[0362] Se preparó el 2-amino-2-[(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-4-metilpentanonitrilo usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-4-metilpentan-2-ona. Se preparó la 1-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-4-metilpentan-2-ona usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 96 parte a a d, excepto por usar el reactivo de Grignard bromuro de isopropilmagnesio en la parte c.

40 EJEMPLO 99. N-{1-[(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-1-ciano-3-metilbutil}-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 1.050)

[0363] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-2-[(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-4-metilpentanonitrilo descrito en el Ejemplo 98 y cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,11 (d, *J*= 6,5 Hz, 3H), 1,15 (d, *J*= 6,4 Hz, 3H), 1,78-1,91 (m, 1H), 2,06-2,21 (m, 2H), 5,27 (d, *J*= 13,8 Hz, 1H), 5,49 (d, *J*= 13,8 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,40 (dd, *J*= 9,1, 1,8 Hz, 1H), 7,75-7,80 (m, 2H), 7,80-7,86 (m, 3H) y 7,87 (dd, *J*= 1,8, 0,5 Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -42,2 (s, 3F).

[0364] Se prepararon los compuestos de los Ejemplos 100 y 101 según el siguiente esquema de reacción:



Producto final

5 **[0365]**

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

Q= P= N;

10

R₃= R₄= H; a= 1; R₅= *terc*-butilo; R₆= H;

Z= C(O); R₇= *p*-fenil-R

15 **[0366]**

Resultará evidente para un especialista en la materia que pueden hacerse también derivados modificados con sustitución variable en el anillo de fenilo partiendo del correspondiente cloruro de ácido benzoico sustituido.

EJEMPLO 100.

***N*-{1-[(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-1-ciano-2,2-dimetilpropil}-4-**

trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 1.051)

[0367]

Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-2-[(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-3,3-dimetilbutironitrilo, se aisló el derivado de bisamida *N*-{1-[(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-1-ciano-2,2-dimetilpropil}-4-trifluorometoxi-*N*-(4-trifluorometoxibenzoil)benzamida en lugar del compuesto del

25

título. EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 654. El tratamiento posterior con hidróxido de litio en metanol y la purificación por cromatografía (SiO₂, heptano/AE) procuraron el compuesto del título en forma de un sólido. EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 466. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): ,17 (s, 9H), 5,34 (d, *J*= 14,1 Hz, 1H), 5,51 (d, *J*= 14,1 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,35 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 7,38 (dd, *J*= 9,1, 1,9 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J*= 9,1, 0,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J*= 1,8, 0,6 Hz, 1H) y 7,89 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -58,1 (s, 3F).

30

[0368]

Se preparó el 2-amino-2-[(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-3,3-dimetilbutironitrilo usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a y b, excepto por usar 1-cloro-3,3-dimetilbutan-2-ona en lugar de cloroacetona en la parte a.

35 **EJEMPLO 101.**

***N*-{1-[(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-1-ciano-2,2-dimetilpropil}-4-**

trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 1.052)

[0369]

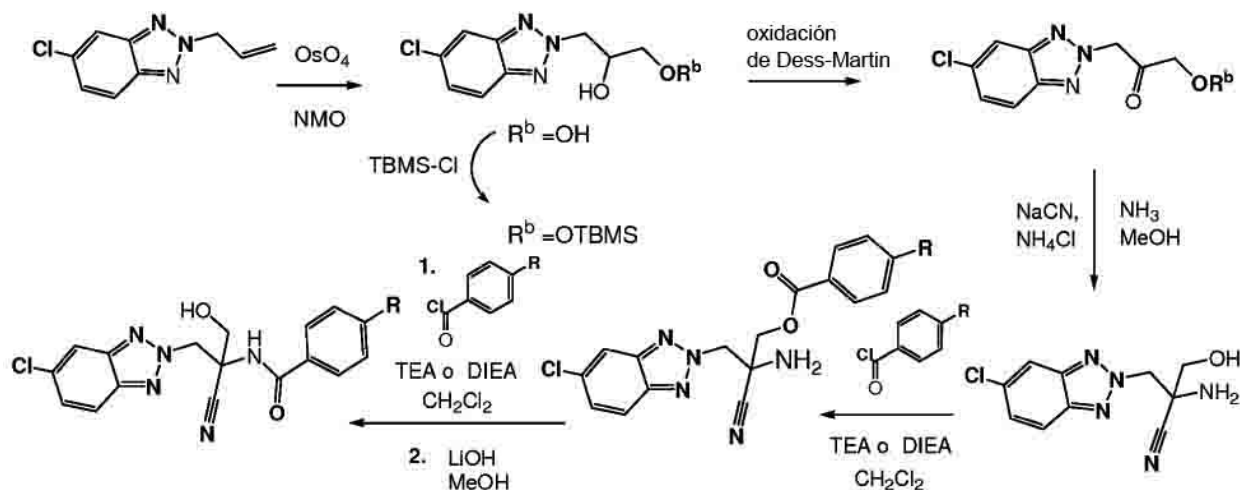
Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-2-[(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-3,3-dimetilbutironitrilo descrito en el Ejemplo 100 y cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo, se aisló el derivado de bisamida *N*-{1-[(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-1-ciano-2,2-dimetilpropil}-4-trifluorometiltio-*N*-(4-trifluorometiltiobenzoil)benzamida en lugar del compuesto del título. EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 686. El tratamiento

40

posterior con hidróxido de litio en metanol y la purificación por cromatografía (SiO₂, heptano/AE) procuraron el compuesto del título en forma de un sólido. EM (ES): M/Z [M+H]= 482. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,17 (s, 9H), 5,35 (d, *J*= 14,1 Hz, 1H), 5,51 (d, *J*= 14,1 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,38 (dd, *J*= 9,1, 1,9 Hz, 1H), 7,75-7,82 (m, 3H), 7,84 (dd, *J*= 1,8, 0,6 Hz, 1H) y 7,85-7,91 (m, 2H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -42,3 (s, 3F).

5

[0370] Se prepararon los compuestos de los Ejemplos 102 y 103 según el siguiente esquema de reacción general:



10

Producto final

[0371]

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

Q= P= N;

R₃= R₄= H; a= 1; R₅= CH₂OH; R₆= H;

20

Z= C(O); R₇= p-fenil-R.

[0372] Resultará evidente para un especialista en la materia que pueden hacerse también derivados modificados con sustitución variable en el anillo de fenilo partiendo del correspondiente cloruro de ácido benzoico sustituido.

25

EJEMPLO 102. N-[2-(5-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(hidroximetil)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 1.058)

30 **[0373]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-(hidroximetil)propionitrilo, se aisló el derivado éster 2-amino-3-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-cianopropílico del ácido 4-trifluorometoxibenzoico en lugar del compuesto del título. Se hizo reaccionar este éster con más cloruro de 4-trifluorometoxibenzoilo, se trató posteriormente con hidróxido de litio en metanol y se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando el compuesto del título en forma de un sólido. EM (ES): M/Z

35 [M+H]= 440. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 3,27 (t, *J*= 7,3 Hz, 1H), 3,94 (dd, *J*= 11,9, 7,3 Hz, 1H), 4,30 (dd, *J*= 11,9, 5,9 Hz, 1H), 5,43 (d, *J*= 13,9 Hz, 1H), 5,48 (, *J*= 14,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 7,43 (dd, *J*= 9,1, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,82-7,89 (m, 3H) y 7,90 (dd, *J*= 1,8, 0,6 Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -58,1 (s, 3F).

40 **[0374]** Se preparó el 2-amino-3-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-(hidroximetil)propionitrilo usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(*terc*-butildimetilsililo)-3-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-propan-2-ona, que se preparó como sigue (el grupo protector *terc*-butildimetilsililo se retiró en

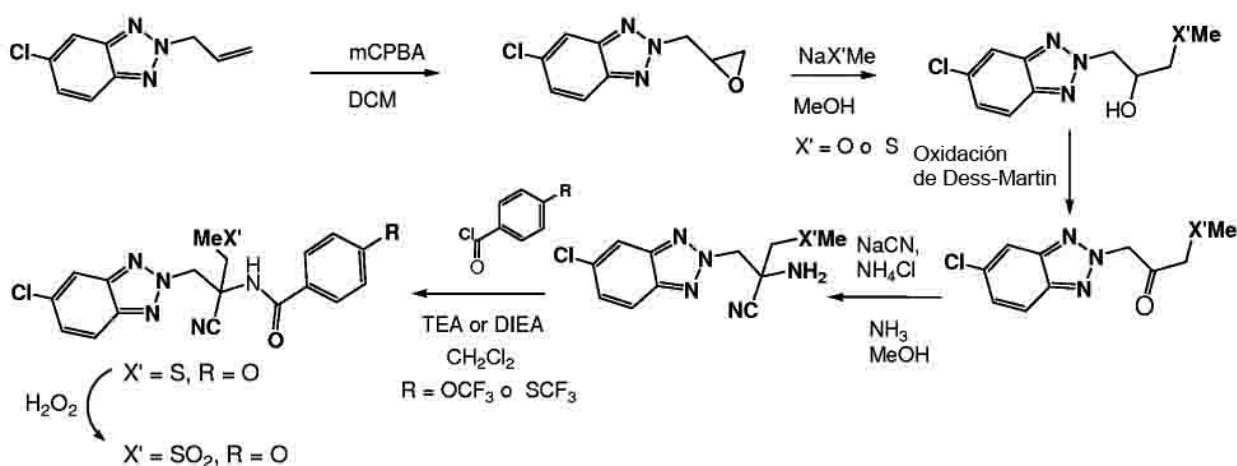
las condiciones de reacción de Strecker):

- a. Se añadió una solución de *N*-óxido de 4-metilmorfilina en agua (7 ml) al 50 % a una solución de 2-*alil*-5-cloro-2*H*-benzotriazol (5,2 g), descrito en el Ejemplo 85 parte a, en una mezcla 10 a 1 de THF y agua (45 ml), seguido de una solución de tetróxido de osmio al 4 % en agua (2 ml). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se inactivó la mezcla con una solución de tiosulfato de sodio al 10 % y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando 3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-propano-1,2-diol (4,8 g, 79 %) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 10 b. Se añadieron imidazol (0,65 g) y cloruro de *terc*-butildimetilsililo (0,8 g) a una solución de 3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-propano-1,2-diol (1,09 g) en DCM a 0 °C. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con DCM, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando 1-(*terc*-butildimetilsililo)-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-propan-2-ol (1,5 g, 85 %). R_f = 0,55 (AE/heptano 1:1).
- 15 c. Se hizo reaccionar el 1-(*terc*-butildimetilsililo)-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-propan-2-ol (1,5 g) en DCM (20 ml) con peryodinato de Dess-Martin (2,1 g). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando 1-(*terc*-butildimetilsililo)-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-propan-2-ona (1,2 g).
- 20

EJEMPLO 103. *N*-[2-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(hidroximetil)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 1.059)

- 25 **[0375]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-(hidroximetil)propionitrilo, descrito en el Ejemplo 102, y cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo, se aisló el derivado éster 2-amino-3-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-2-cianopropílico del ácido 4-trifluorometilbenzoico en lugar del compuesto del título. Se hizo reaccionar este éster con más cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo, se trató posteriormente con hidróxido de litio en metanol y se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando el
- 30 compuesto del título en forma de un sólido. EM (ES): M/Z [M+H] = 456. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 3,31 (s, 1H), 3,94 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 4,31 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 5,43 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 5,49 (d, *J* = 13,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,84-7,87 (m, 3H) y 7,90 (dd, *J* = 1,8, 0,6 Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -42,2 (s, 3F).

- 35 **[0376]** Se prepararon los compuestos de los Ejemplos 104 a 106 según el siguiente esquema de reacción general:



- 40 Producto final

[0377]

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

Q= P= N;

5 R₃= R₄= H; a= 1; R₅= CH₂X'Me; R₆= H;

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

[0378] Resultará evidente para un especialista en la materia que pueden hacerse también derivados modificados con sustitución variable en el anillo de fenilo partiendo del correspondiente cloruro de ácido benzoico sustituido.

EJEMPLO 104. N-[2-(5-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(metiltiometil)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 1.061)

15

[0379] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-(metiltiometil)propionitrilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido. EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 470. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 2,41 (s, 3H), 3,07 (d, J= 14,7 Hz, 1H), 3,52 (d, J= 14,6 Hz, 1H), 5,47 (dd, 2H), 7,34 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 7,41 (dd, J= 9,1, 1,8 Hz, 2H) y 7,79-7,94 (m, 5H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d): -58,1 (s, 3F).

20

[0380] Se preparó el 2-amino-3-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-(metiltiometil)propionitrilo usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-3-(metiltio)propan-2-ona que se preparó como sigue:

25

a. Se añadió ácido *meta*-cloroperbenzoico (8,5 g, 55 % puro) a una solución de 2-alil-5-cloro-2H-benzotriazol (5,0 g), descrito en el Ejemplo 85 parte a, en DCM (50 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, se filtró la mezcla a través de una almohadilla de alúmina básica. Se concentró el filtrado a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando 5-cloro-2-oxiranilmetil-2H-benzotriazol (0,7 g). R_f= 0,55 (AE/heptano 2:1).

30

b. Se añadió tiometóxido de sodio (307 mg) a una solución de 5-cloro-2-oxiranilmetil-2H-benzotriazol (306 mg) en metanol (5 ml). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando 1-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-3-(metiltio)propan-2-ol que se usó directamente en la siguiente etapa de oxidación.

35

c. Se hizo reaccionar el 1-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-3-(metiltio)propan-2-ol en DCM (5 ml) con peryodinano de Dess-Martin (720 mg). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se concentró la mezcla a presión reducida y se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando 1-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-3-(metiltio)propan-2-ona (149 mg, 40 % en dos etapas).

40

EJEMPLO 105. N-[2-(5-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(metoximetil)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 1.062)

45

[0381] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-(metoximetil)propionitrilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido. EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 454. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 3,52 (s, 3H), 3,71 (d, J= 9,8 Hz, 1H), 4,12 (d, J= 9,7 Hz, 1H), 5,37-5,47 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,40 (dd, J= 9,1, 1,9 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H) y 7,81-7,90 (m, 4H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d): -58,1 (s, 3F).

50

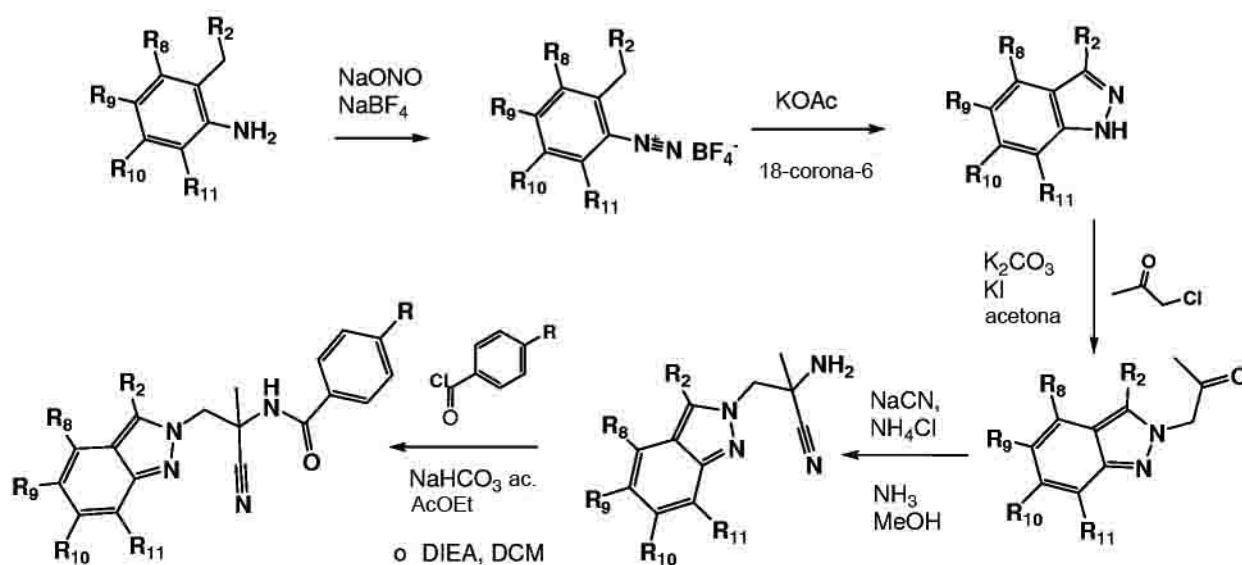
[0382] Se preparó el 2-amino-3-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-2-(metoximetil)propionitrilo usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-3-metoxipropan-2-ona. Se preparó la 1-(5-cloro-2H-benzotriazol-2-il)-3-metoxipropan-2-ona usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 104 parte a a c, excepto por usar metóxido de sodio en la parte b.

55

EJEMPLO 106. N-[2-(5-Cloro-2H-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(methanesulfonilmetil)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 1.063)

[0383] Se añadieron 3 gotas de peróxido de hidrógeno (al 30 % en peso en agua) a una solución de *N*-[2-(5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(metilmetil)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (36 mg) en una mezcla de DCM y TFA. Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se concentró la mezcla a presión reducida, dando el compuesto del título en forma de un sólido. EM (ES): *M/Z* [*M+H*]= 502. RMN-¹H: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 3,03 (s, 3H), 4,13 (d, *J*= 5,0 Hz, 1H), 4,20 (d, *J*= 5,1 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 7,43 (dd, *J*= 9,1, 1,9 Hz, H), 7,50 (d, *J*= 8,7, 0,8 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,81-7,90 (m, 2H), 7,91-8,00 (m, 2H), 8,05 (dd, *J*= 1,9, 0,6 Hz, 1H) y 8,29 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *DMSO-d*₆): -57,1 (s, 3F).

[0384] Se prepararon los compuestos de los Ejemplos 107 a 115 según el siguiente esquema de reacción general:



Producto final

15

[0385]

V= C-R₈; W= C-R₉; X= C-R₁₀; Y= C-R₁₁;

20 Q= C-R₂; P= N;

R₃= R₄= H; a= 1; R₅= CH₃; R₆= H;

Z= C(O); R₇= p-fenil-R

25

[0386] Resultará evidente para un especialista en la materia que pueden hacerse también derivados modificados con sustitución variable en el anillo de fenilo partiendo del correspondiente cloruro de ácido benzoico sustituido.

30 **EJEMPLO 107.** *N*-[1-Ciano-1-metil-2-(5-nitro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.001)

[0387] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-2-metil-3-(5-nitro-2*H*-indazol-2-il)propionitrilo (62 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (100 mg, 91 %). EM (ES): *M/Z* [*M+H*]= 434. RMN-¹H: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,72 (s, 3H), 5,21 (c, *J*=13,7 Hz, 2H), 7,53 (d, *J*= 8,2 Hz, 2H), 7,81 (d, *J*= 9,5 Hz, 1H), 7,97 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 8,01 (dd, *J*= 2,2 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,94 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H) y 8,99 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *DMSO-d*₆): -57,1 (s, 3F).

[0388] Se preparó el 2-amino-2-metil-3-(5-nitro-2*H*-indazol-2-il)propionitrilo (444 mg) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a y b, excepto por partir de 5-nitro-1*H*-indazol (7 g) comercialmente

40

disponible, 1/2 equivalente molar de carbonato de potasio (3,1 g), 1 equivalente de yoduro de potasio (9,2 g) y calentar la mezcla de reacción a reflujo en acetona, aislando la 1-(5-nitro-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona deseada (890 mg, 9,5 %) junto con 1-(5-nitro-1*H*-indazol-1-il)propan-2-ona en la parte a.

5 **EJEMPLO 108. N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-nitro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 2.002)**

[0389] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-2-metil-3-(5-nitro-2*H*-indazol-2-il)propionitrilo (62 mg, descrito en el Ejemplo 107) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzóilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (96 mg, 84 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 450. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,72 (s, 3H), 5,22 (c, 2H), 7,81 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 7,86-7,90 (m, 2H), 7,92-7,97 (m, 2H), 8,00-8,05 (m, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,5 (d, J= -1,9Hz, 1H) y 9,07 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -41,9 (s, 3F).

15 **EJEMPLO 109. N-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 2.003)**

[0390] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (60 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (80 mg, 78 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 457. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,70 (s, 3H), 5,11 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 7,51 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,89 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 7,97 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,94 (d, J= 2,0 Hz, 1H) y 8,95 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

[0391] Se preparó el 2-amino-3-(5,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a y b, excepto por partir de 5,7-dicloro-1*H*-indazol (3 g) y calentar la mezcla de reacción en acetona, aislando la 1-(5,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona deseada (1,7 g, 44 %) junto con 1-(5,7-dicloro-1*H*-indazol-1-il)propan-2-ona (1,2 g, 30 %) en la parte a.

[0392] Se preparó el 5,7-dicloro-1*H*-indazol como sigue adaptando los procedimientos descritos en la bibliografía para la preparación de indazoles sustituidos en el anillo de 6 miembros. Véanse, por ejemplo, R. A. Bartsch, *et al.* *J. Heterocycl. Chem.* **1984**, 21, 1063 y P. Schumann *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2001**, 11, 1153.

a. Se añadió lentamente a 0 °C una solución de nitrito de sodio (2 g) en una cantidad mínima de agua a una suspensión de 2,4-dicloro-6-metilaniлина (5 g) en una mezcla de ácido clorhídrico (7,5 ml) y agua (7,5 ml). Después de desaparecer todos los materiales de partida sólidos produciendo una mezcla amarilla, se añadió una solución de tetrafluoroborato de sodio (4,4 g) en agua (10 ml). Después de agitar durante 45 minutos a 0 °C, se filtraron los sólidos que se formaron se lavaron con metanol frío, se lavaron con dietiléter y se secaron a vacío, produciendo tetrafluoroborato de 2,4-dicloro-6-metilbencenodiazonio (5,7 g).

b. Se agitó una mezcla de tetrafluoroborato de 2,4-dicloro-6-metilbencenodiazonio (5,5 g), 18-corona-6 (271 mg) y acetato de potasio (4 g) en clorofomo (60 ml) durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla bruta resultante con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, dando 5,7-dicloro-1*H*-indazol en forma de un sólido marrón pálido (3 g).

45 **EJEMPLO 110. N-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 2.005)**

[0393] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-2-metil-3-(5,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)propionitrilo (60 mg, descrito en el Ejemplo 109) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzóilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (80 mg, 76 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 473. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,70 (s, 3H), 5,11 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,84-7,91 (m, 3H), 7,95 (d, 2H), 8,54 (s, 1H) y 9,03 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -42,0 (s, 3F).

55 **EJEMPLO 111. N-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]- γ -fenoxibenzamida (compuesto n° 2.004)**

[0394] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-2-metil-3-(5,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)propionitrilo (60 mg, descrito en el Ejemplo 109) y cloruro de 4-fenoxibenzóilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (90 mg, 87 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 465. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,71 (s, 3H), 5,12 (d, 1H), 5,21 (d, 1H), 7,04-7,13 (m, 4H), 7,23 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 7,41-7,51 (m, 3H),

7,85-7,92 (m, 3H), 8,52 (s, 1H) y 8,80 (s, 1H).

EJEMPLO 112. N-[2-(5-Cloro-7-metil-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.006)

5

[0395] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5-cloro-7-metil-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (58 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (73 mg, 72 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 437. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,69 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 5,05 (d, 1H), 5,19 (d, *J*= 13,7 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,52 (d, *J*= 8,2 Hz, 2H), 7,65 (d, *J*= 0,8 Hz, 1H), 7,97 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 8,36 (s, 1H) y 8,89 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

10

[0396] Se preparó el 2-amino-3-(5-cloro-7-metil-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte a y b, excepto por partir de 5-cloro-7-metil-1H-indazol (6,9 g) y calentar la mezcla de reacción a reflujo en acetona durante 1,5 días, procurando 1-(5-cloro-7-metil-2H-indazol-2-il)propan-2-ona (1,9 g) en la parte a.

15

[0397] Se preparó el 5-cloro-7-metil-1H-indazol usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 109 parte a y b, excepto por partir de 4-cloro-2,6-dimetilanilina (5 g).

20 EJEMPLO 113. N-[2-(5-Cloro-7-metil-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 2.007)

[0398] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-2-metil-3-(5-cloro-7-metil-2H-indazol-2-il)propionitrilo (58 mg, descrito en el Ejemplo 101) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (77 mg, 73 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 453. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,69 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 5,05 (d, 1H), 5,21 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 8,37 (s, 1H) y 8,97 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -42,0 (s, 3F).

25

30 EJEMPLO 114. N-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-3-metil-2H-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.010)

[0399] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5,7-dicloro-3-metil-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (40 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (60 mg, 90 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 471. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,82 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 4,98 (d, 1H), 5,08 (d, *J*= 13,7 Hz, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,91 (d, 1H), 8,00-8,04 (m, 2H) y 9,09 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

35

[0400] Se preparó el 2-amino-3-(5,7-dicloro-3-metil-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte a y b, excepto por partir de 5,7-dicloro-3-metil-1H-indazol (400 mg) y calentar la mezcla de reacción a reflujo en acetona, procurando 1-(5,7-dicloro-3-metil-2H-indazol-2-il)propan-2-ona (140 mg) en la parte a.

40

[0401] Se preparó el 5,7-dicloro-3-metil-1H-indazol usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 109 parte a y b, excepto por partir de 2,4-dicloro-6-etilanilina (2,9 g) que se preparó mediante cloración de 6-etilanilina (10 g) con *N*-clorosuccinimida (22 g) en acetonitrilo (80 ml).

45

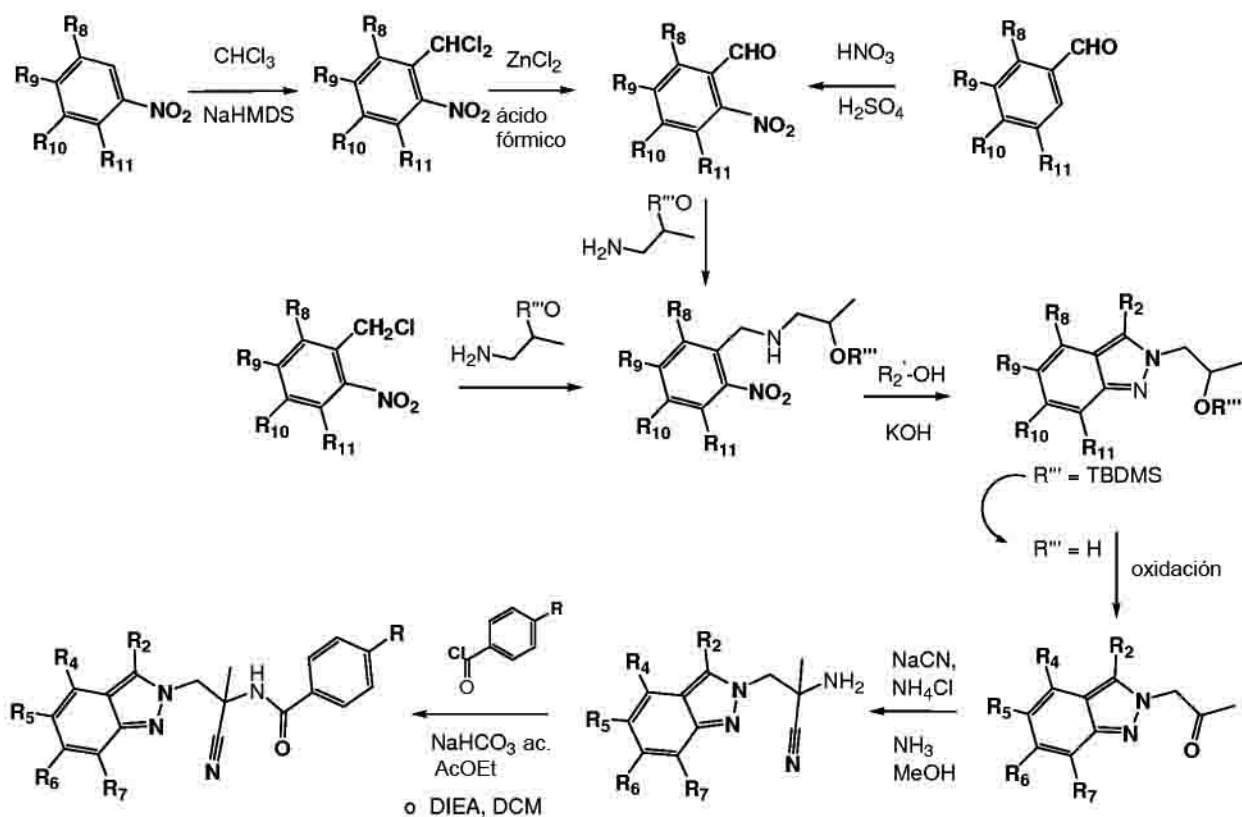
EJEMPLO 115. N-[2-(5,7-Dicloro-3-metil-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 2.011)

[0402] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-2-metil-3-(5,7-dicloro-3-metil-2H-indazol-2-il)propionitrilo (40 mg, descrito en el Ejemplo 114) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (64 mg, 92 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 487. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,83 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 5,00 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 7,45 (dd, *J*= 1,6 Hz, 1H), 7,87 (d, *J*= 8,2 Hz, 2H), 7,91 (dd, *J*= 1,6 Hz, 1H), 8,00 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H) y 9,16 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -42,0 (s, 3F).

50

55

[0403] Se prepararon los compuestos de los Ejemplos 116 a 142 según el siguiente esquema de reacción general:



Producto final

5 [0404]

V= C-R₈; W= C-R₉; X= C-R₁₀; Y= C-R₁₁;

Q= C-R₂; P= N;

10

R₂= O-alquilo C₁-C₄, O-alquil C₁-C₄-O-alquilo C₁-C₄, O-alquil C₁-C₄-NH-alquilo C₁-C₄, O-alquil C₁-C₄-N(alquilo C₁-C₄)₂; R₃= R₄= H;

a= 1; R₅= CH₃; R₆= H;

15

Z= C(O); R₇= p-fenil-R

[0405] Resultará evidente para un especialista en la materia que pueden hacerse también derivados modificados con sustitución variable en el anillo de fenilo partiendo del correspondiente cloruro de ácido benzoico sustituido.

20

EJEMPLO 116. N-[2-(6-Cloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.008)

25 [0406]

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

30

[0407] Se preparó el 2-amino-3-(6-cloro-3-metoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (475 mg, 93 %) usando

un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(6-cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona (462 mg) que se preparó como sigue:

a. Se añadió 2-(*terc*-butildimetilsilanilo)propilamina (6,1 g, 1,5 equivalente) en metanol (15 ml) a una solución a 4-5 cloro-2-nitrobenzaldehído (4 g) en dioxano (35 ml), seguido de ácido acético (1,9 ml) en metanol (15 ml). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se añadió una solución molar de cianoborohidruro de sodio en THF (22 ml). Después de 30 minutos, se inactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE) procurando [2-(*terc*-butildimetilsilanilo)propil]-(4-10 cloro-2-nitrobenzil)amina (5,9 g, 77 %). Se obtuvo la 2-(*terc*-butildimetilsilanilo)propilamina haciendo reaccionar 1-aminopropan-2-ol con cloruro de 2-*terc*-butildimetilsililo e imidazol en DCM durante 2 horas a temperatura ambiente, seguido de procesamiento acuoso.

b. Se añadió hidróxido de potasio (0,72 g) a una solución agitada de [2-(*terc*-butildimetilsilanilo)propil]-(4-cloro-2-15 nitrobenzil)amina (3 g) en metanol (30 ml). Después de agitar durante una noche a 60 °C, se inactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE) procurando 2-[2-(*terc*-butildimetilsilanilo)propil]-6-cloro-3-metoxi-2*H*-indazol (2,2 g, 87 %).

c. Se añadió una solución de fluoruro de *terc*-butilamonio (1 M en THF, 3 ml) a una solución de 2-[2-(*terc*-butildimetilsilanilo)propil]-6-cloro-3-metoxi-2*H*-indazol (1 g) en THF (35 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se inactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, procurando cuantitativamente 1-(6-cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-propan-2-ol en forma de un sólido (0,85 g). 20

d. Se añadió una solución de dimetilsulfóxido (1 ml) en DCM a -78 °C a una solución de cloruro de oxalilo (0,6 ml) en DCM. Después de agitar durante 30 minutos a -78 °C, se añadió una solución de 1-(6-cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-propan-2-ol (0,85 g) en DCM. Después de agitar durante 30 minutos a -78 °C, se añadió diisopropiletilamina (3,4 ml) y, después de 30 minutos adicionales, se permitió calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente 30 durante 1,5 horas antes de concentrar a presión reducida. Se incorporó el residuo de la mezcla de reacción a una mezcla de acetato de etilo y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando 1-(6-cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-propan-2-ona en forma de un sólido (0,46 g, 55 %). Como alternativa, se preparó la [2-(*terc*-butildimetilsilanilo)propil]-(4-cloro-2-nitrobenzil)amina, descrita en la parte a, 35 como sigue:

e. Se añadió lentamente cloruro de 4-cloro-2-nitrobenzilo en THF a una suspensión de 2-(*terc*-butildimetilsilanilo)propilamina (9 equivalentes) en THF con agitación vigorosa. Después de agitar durante una noche, se concentró la mezcla a presión reducida, dando un residuo que se trituró con dietiléter y se filtró. Se recogieron las fracciones de éter y se concentraron a presión reducida, produciendo un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando [2-(*terc*-butildimetilsilanilo)propil]-(4-cloro-2-nitrobenzil)amina. 40

EJEMPLO 117. N-[2-(6-Cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 2.009)

45

[0408] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (40 mg, descrito en el Ejemplo 116) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (65 mg, 91 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 469. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,71 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 4,76 (d, 1H), 4,89 (d, 1H), 6,87 (dd, *J*= 9,0, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 50 7,86-7,91 (m, 3H), 7,97 (d, 2H) y 9,01 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -41,9 (s, 3F).

EJEMPLO 118. N-[2-(5-Cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.012)

55 [0409] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5-cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (57 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (84 mg, 86 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 453. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,70 (s, 3H), 4,18 (s, 3H), 4,77 (d, 1H), 4,90 (d, 1H), 7,16 (dd, *J*= 9,3, 1,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*= 9,2 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 7,94 (d, *J*= 0,9 Hz, 1H), 7,98 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H) y 8,92 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

[0410] Se preparó el 2-amino-3-(5-cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (114 mg, 73 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(5-cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona (140 mg). Se preparó la 1-(5-cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 116 parte a a d, excepto por usar 5-cloro-2-nitrobenzaldehído (2 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (3,4 g) en la parte a, produciendo [2-(*terc*-butildimetilsilanilo)propil]-(5-cloro-2-nitrobencil)amina (2,2 g, 56 %).

EJEMPLO 119. *N*-[2-(5-Cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 2.013)

[0411] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5-cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (57 mg, descrito en el Ejemplo 118) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (96 mg, 95 %). EM (ES): *M/Z* [*M+H*]= 469. RMN-¹H: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,70 (s, 3H), 4,19 (s, 3H), 4,77 (d, 1H), 4,90 (d, 1H), 7,16 (d, *J*= 9,2 Hz, 1H), 7,46 (d, *J*= 9,4 Hz, 1H), 7,87 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 7,92-8,01 (m, 3H) y 9,00 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *DMSO-d*₆): -41,9 (s, 3F).

EJEMPLO 120. *N*-[2-(5-Cloro-3-etoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.014)

[0412] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5-cloro-3-etoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (52 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (85 mg, 97 %). EM (ES): *M/Z* [*M+H*]= 467. RMN-¹H: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,27 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H), 1,71 (s, 3H), 4,52 (c, *J*= 6,9 Hz, 2H), 4,78 (d, 1H), 4,92 (d, 1H), 7,16 (dd, *J*= 9,3, 2,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*= 9,3 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*= 8,2 Hz, 2H), 7,87 (d, *J*= 1,5 Hz, 1H), 7,98 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H) y 8,91 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *DMSO-d*₆): -57,1 (s, 3F).

[0413] Se preparó el 2-amino-3-(5-cloro-3-etoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (104 mg, 72 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(5-cloro-3-etoxi-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona (131 mg). Se preparó la 1-(5-cloro-3-etoxi-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 116 parte a a d, excepto por usar 5-cloro-2-nitrobenzaldehído (2 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (3,4 g) en la parte a y por usar etanol en lugar de metanol en la parte b.

EJEMPLO 121. *N*-[2-(5-Cloro-3-etoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 2.015)

[0414] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5-cloro-3-etoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (52 mg, descrito en el Ejemplo 120) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (83 mg, 93 %). EM (ES): *M/Z* [*M+H*]= 483. RMN-¹H: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,26 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H), 1,71 (s, 3H), 4,52 (c, *J*= 7,0 Hz, 2H), 4,78 (d, 1H), 4,93 (d, 1H), 7,16 (dd, *J*= 9,3, 1,9 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*= 9,3 Hz, 1H), 7,85-7,89 (m, 3H), 7,96 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H) y 8,99 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *DMSO-d*₆): -42,0 (s, 3F).

EJEMPLO 122. *N*-[1-Ciano-2-(3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.016)

[0415] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (52 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (140 mg, 77 %). EM (ES): *M/Z* [*M+H*]= 419. RMN-¹H: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,72 (s, 3H), 4,19 (s, 3H), 4,77 (d, 1H), 4,90 (d, 1H), 6,88 (d, *J*= 1,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J*= 6,7 Hz, 1H), 7,41 (d, *J*= 8,9 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*= 8,2 Hz, 2H), 7,82 (d, *J*= 8,6 Hz, 1H), 8,00 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H) y 8,95 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *DMSO-d*₆): -57,1 (s, 3F).

[0416] Se preparó el 2-amino-3-(3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (130 mg, 83 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto por partir de 1-(3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona (138 mg). Se preparó la 1-(3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 116 parte a a d, excepto por partir de 2-nitrobenzaldehído (2,5 g) en la parte a.

EJEMPLO 123. *N*-[2-[6-Cloro-3-(2-metoxietoxi)-2*H*-indazol-2-il]-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.017)

[0417] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-[6-cloro-3-(2-metoxietoxi)-2*H*-indazol-2-il]-2-metilpropionitrilo (60 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (41 mg, 43 %). EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 497. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,70 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,61 (dd, *J*= 5,2, 3,7 Hz, 2H), 4,58 (dd, *J*= 4,9, 3,9 Hz, 2H), 4,79 (d, 1H), 4,92 (d, 1H), 6,90 (dd, *J*= 9,0, 1,8 Hz, 1H), 7,53-7,55 (m, 3H), 7,82 (d, *J*= 9,1 Hz, 1H), 7,98 (d, 2H) y 8,93 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

[0418] Se preparó el 2-amino-3-[6-cloro-3-(2-metoxietoxi)-2*H*-indazol-2-il]-2-metilpropionitrilo (60 mg, 61 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-[6-cloro-3-(2-metoxietoxi)-2*H*-indazol-2-il]propan-2-ona (90 mg). Se preparó la 1-[6-cloro-3-(2-metoxietoxi)-2*H*-indazol-2-il]propan-2-ona usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 116 parte a a d, excepto por usar 2-metoxietanol en lugar de metanol en la parte b.

EJEMPLO 124. N-[2-[6-Cloro-3-(2-dimetilaminoetoxi)-2*H*-indazol-2-il]-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 2.018)

[0419] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-[6-cloro-3-(2-dimetilaminoetoxi)-2*H*-indazol-2-il]-2-metilpropionitrilo (60 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (44 mg, 46 %). EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 510. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,90 (s, 3H), 2,43 (s, 6H), 2,85 (dd, *J*= 5,8, 4,8 Hz, 1H), 2,95 (dd, *J*= 6,9, 4,8 Hz, 1H), 4,52 (d, *J*= 14,2 Hz, 1H), 4,69 (ddd, *J*= 10,3, 5,7, 4,9 Hz, 1H), 4,80 (ddd, *J*= 10,2, 6,9, 4,7 Hz, 1H), 4,90 (d, *J*= 14,2 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J*= 9,1, 1,7 Hz, 1H), 7,32 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 7,47 (dd, *J*= 1,6, 0,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J*= 9,0, 0,6 Hz, 1H) y 9,00 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -58,1 (s, 3F).

[0420] Se preparó el 2-amino-3-[6-cloro-3-(2-dimetilaminoetoxi)-2*H*-indazol-2-il]-2-metilpropionitrilo (127 mg, 78 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto por partir de 1-[6-cloro-3-(2-dimetilaminoetoxi)-2*H*-indazol-2-il]propan-2-ona (150 mg). Se preparó la 1-[6-cloro-3-(2-dimetilaminoetoxi)-2*H*-indazol-2-il]propan-2-ona usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 116 parte a a d, excepto por usar 2-dimetilaminoetanol en lugar de metanol en la parte b.

EJEMPLO 125. N-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 2.020)

[0421] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5,7-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (196 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (147 mg, 46 %). EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 487. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,96 (s, 3H), 4,42 (s, 3H), 4,53 (d, *J*= 14,2 Hz, 1H), 4,88 (d, *J*= 14,2 Hz, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,35 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 8,01-8,10 (m, 2H) y 9,13 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -58,1 (s, 3F).

[0422] Se preparó el 2-amino-3-(5,7-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(5,7-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona. Se preparó la 1-(4,6-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 116 parte a a d, excepto por usar 3,5-dicloro-2-nitrobenzaldehído (2,1 g) y decaborano (0,41 g) en la parte a, produciendo [2-(*tert*-butildimetilsilanilo)propil]-(3,5-dicloro-2-nitrobenzil)amina (1,2 g, 32 %). Se preparó el 3,5-dicloro-2-nitrobenzaldehído (2,2 g, 79 %) mediante nitración de 3,5-diclorobenzaldehído (2,2 g) en una mezcla de ácido nítrico (1,5 ml) y ácido sulfúrico (8 ml) a 0 °C durante 30 minutos.

EJEMPLO 126. N-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 2.019)

[0423] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5,7-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (181 mg, descrito en el Ejemplo 125) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (161 mg, 51 %). EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 503. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,96 (s, 3H), 4,42 (s, 3H), 4,53 (d, *J*= 14,2 Hz, 1H), 4,88 (d, *J*= 14,2 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 7,75 (d, *J*= 8,2 Hz, 2H), 8,02-8,09 (m, 2H) y 9,21 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -42,4 (s, 3F).

EJEMPLO 127. N-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 2.021)

[0424] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(4,6-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (30 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (45 mg, 92 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 487. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 7,17 (d, *J*= 1,3 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*= 8,2 Hz, 2H), 7,63 (d, *J*= 1,2 Hz, 1H), 7,98 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H) y 8,95 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

[0425] Se preparó el 2-amino-3-(4,6-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (60 mg, 32 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(4,6-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona (170 mg). Se preparó la 1-(4,6-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 116 parte a a d, excepto por usar 2,4-dicloro-6-nitrobenzaldehído (1 g) en la parte a, produciendo [2-(*terc*-butildimetilsilanilo)propil]-(2,4-dicloro-6-nitrobenzil)amina (0,6 g, 37 %). Se preparó el 2,4-dicloro-6-nitrobenzaldehído como sigue:

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

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

EJEMPLO 128. N-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 2.022)

[0426] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(4,6-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (30 mg, descrito en el Ejemplo 127) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (42 mg, 83 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 503. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,75 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 4,94 (d, *J*= 6,5 Hz, 2H), 7,17 (d, *J*= 1,2 Hz, 1H), 7,62 (d, *J*= 1,1 Hz, 1H), 7,86-7,91 (m, 2H), 7,93-7,99 (m, 2H) y 9,03 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -41,9 (s, 3F).

EJEMPLO 129. N-[2-(6-Bromo-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 2.023)

[0427] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-bromo-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (50 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (73 mg, 90 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 497. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,71 (s, 3H), 4,19 (s, 3H), 4,76 (d, 1H), 4,88 (d, 1H), 6,97 (dd, *J*= 9,0, 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 7,68 (d, *J*= 0,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J*= 9,1 Hz, 1H), 7,98 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H) y 8,92 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

[0428] Se preparó el 2-amino-3-(6-bromo-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto por partir de 1-(6-bromo-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona. Se preparó la 1-(6-bromo-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 116 parte a a d, excepto por usar 4-bromo-2-nitrobenzaldehído (5,1 g) y decaborano (0,81 g) en la parte a, produciendo [2-(*terc*-butildimetilsilanilo)propil]-(4-bromo-2-nitrobenzil)amina (3,4 g).

EJEMPLO 130. N-[2-(6-Bromo-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 2.024)

[0429] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-bromo-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (50 mg, descrito en el Ejemplo 129) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (80 mg, 96 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 513. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,71 (s, 3H), 4,19 (s, 3H), 4,77 (d, 1H), 4,89 (d, 1H), 6,97 (dd, *J*= 9,1, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, *J*= 0,9 Hz, 1H), 7,83 (d, *J*= 9,1 Hz, 1H), 7,86-7,91 (m, 2H), 7,94-7,99 (m, 2H) y 9,00 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-

d_6): -41,9 (s, 3F).

EJEMPLO 131. N-[1-Ciano-2-(3-metoxi-6-trifluorometil-2H-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.025)

5

[0430] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(3-metoxi-6-trifluorometil-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (50 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (62 mg, 77 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 487. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO- d_6): 1,72 (s, 3H), 4,23 (s, 3H), 4,85 (d, 1H), 4,97 (d, 1H), 7,08 (dd, J= 9,0, 1,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,99 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 8,09 (d, J= 9,0 Hz, 1H) y 8,92 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO- d_6): -61,8 (s, 3F) y -57,1 (s, 3F).

10

[0431] Se preparó el 2-amino-3-(3-metoxi-6-trifluorometil-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(3-metoxi-6-trifluorometil-2H-indazol-2-il)propan-2-ona. Se preparó la 1-(3-metoxi-6-trifluorometil-2H-indazol-2-il)propan-2-ona usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 116 parte a a d, excepto por usar 2-nitro-4-(trifluorometil)benzaldehído (1 g) en la parte a, produciendo [2-(*terc*-butildimetilsilanilo)propil]-[2-nitro-4-(trifluorometil)encil]amina (0,6 g, 33%).

15

EJEMPLO 132. N-[1-Ciano-2-(3-metoxi-6-trifluorometil-2H-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 2.026)

20

[0432] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(3-metoxi-6-trifluorometil-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (50 mg, descrito en el Ejemplo 131) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzóilo se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (66 mg, 78 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 503. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO- d_6): 1,72 (s, 3H), 4,24 (s, 3H), 4,84 (d, J= 13,8 Hz, 1H), 4,96 (d, J= 13,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, J= 9,0, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,88 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,94-7,99 (m, 2H), 8,09 (d, J= 9,0 Hz, 1H) y 8,99 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO- d_6): -42,0 (s, 3F) y -61,8 (s, 3F).

25

EJEMPLO 133. N-[2-(6-Cloro-3-etoxi-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.027)

30

[0433] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-cloro-3-etoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (113 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (95 mg, 50 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 467. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO- d): 1,58 (t, J= 7,1 Hz, 3H), 1,91 (s, 3H), 4,50 (d, J=14,2 Hz, 1H), 4,63-4,81 (m, 2H), 4,83 (d, J= 14,1 Hz, 1H), 6,92 (dd, J= 9,1, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,46 (d, J= 1,1 Hz, 1H), 7,62 (d, J= 9,1 Hz, 1H), 7,89-8,02 (m, 2H) y 9,07 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO- d): -58,1 (s, 3F).

35

[0434] Se preparó el 2-amino-3-(6-cloro-3-etoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (221 mg, 95 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(6-cloro-3-etoxi-2H-indazol-2-il)propan-2-ona (210 mg). Se preparó la 1-(6-cloro-3-etoxi-2H-indazol-2-il)propan-2-ona usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 116 parte a a d, excepto por usar 4-cloro-2-nitrobenzaldehído (21,7 g) y decaborano (4,2 g) en la parte a y por usar etanol en lugar de metanol en la parte b.

40

EJEMPLO 134. N-[2-(6-Cloro-3-etoxi-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 2.028)

45

[0435] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-cloro-3-etoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (108 mg, descrito en el Ejemplo 133) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzóilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (96 mg, 51 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 483. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO- d): 1,59 (t, J= 7,0 Hz, 3H), 1,91 (s, 3H), 4,50 (d, J= 14,2 Hz, 1H), 4,63-4,81 (m, 2H), 4,83 (d, J= 14,2 Hz, 1H), 6,92 (dd, J= 9,1, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J= 1,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,90-7,99 (m, 2H) y 9,15 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO- d): -42,3 (s, 3F).

50

EJEMPLO 135. N-[2-(6-Cloro-3-propoxi-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.029)

55

[0436] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-cloro-3-propoxi-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (103 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco

(104 mg, 54 %). EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 481. RMN-¹H: (400 MHz, *CLOROFORMO-d*): 1,14 (t, *J*= 7,4 Hz, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,92-2,03 (m, 2H), 4,51 (d, *J*= 14,1 Hz, 1H), 4,55-4,69 (m, 2H), 4,81 (d, *J*= 14,1 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J*= 9,1, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J*= 8,8, 0,8 Hz, 2H), 7,46 (dd, *J*= 1,7, 0,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J*= 9,1, 0,6 Hz, 1H), 7,90-8,01 (m, 2H) y 9,10 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *CLOROFORMO-d*): -58,1 (s, 3F).

5

[0437] Se preparó el 2-amino-3-(6-cloro-3-propoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (207 mg, 92 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(6-cloro-3-propoxi-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona (205 mg). Se preparó la 1-(6-cloro-3-propoxi-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 116 parte a a d, excepto por usar 4-cloro-2-nitrobenzaldehído (21,7 g) y decaborano (4,2 g) en la parte a y por usar *n*-propanol en lugar de metanol en la parte b.

10

EJEMPLO 136. N-[2-(6-Cloro-3-propoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 2.030)

15 **[0438]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-cloro-3-propoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (104 mg, descrito en el Ejemplo 135) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (88 mg, 46 %). EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 497. RMN-¹H: (400 MHz, *CLOROFORMO-d*): 1,14 (t, *J*= 7,4 Hz, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,92-2,04 (m, 2H), 4,51 (d, *J*= 14,2 Hz, 1H), 4,56-4,70 (m, 2H), 4,82 (d, *J*= 14,2 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J*= 9,1, 1,7 Hz, 1H), 7,47 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H),
20 7,62 (dd, *J*= 9,1, 0,5 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J*= 8,3 Hz, 2H), 7,91-7,99 (m, 2H) y 9,17 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *CLOROFORMO-d*): -42,3 (s, 3F).

20

EJEMPLO 137. N-[2-(6-Cloro-3-butoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 2.031)

25

[0439] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-cloro-3-butoxi-2*H*-imidazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (88 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (60 mg, 43 %). EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 495. RMN-¹H: (400 MHz, *CLOROFORMO-d*): 1,04 (t, *J*= 7,4 Hz, 3H), 1,51-1,65 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,89-1,98 (m, 2H), 4,51 (d, *J*= 14,2 Hz, 1H), 4,57-4,73 (m, 2H), 4,81 (d, *J*= 14,2 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J*= 9,1, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 7,46 (d, *J*= 1,1 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J*= 9,1, 0,5 Hz, 1H), 7,91-8,00 (m, 2H) y 9,09 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *CLOROFORMO-d*): -58,1 (s, 3F).

30

[0440] Se preparó el 2-amino-3-(6-cloro-3-butoxi-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (88 mg) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(6-cloro-3-butoxi-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona (79 mg). Se preparó la 1-(6-cloro-3-butoxi-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 116 parte a a d, excepto por usar cloro-2-nitrobenzaldehído (21,7 g) y decaborano (4,2 g) en la parte a y por usar *n*-butanol en lugar de metanol en la parte b.

35

EJEMPLO 138. 2-[2-Ciano-2-metil-2-(4-trifluorometoxibenzoilamino)etil]-3-metoxi-2*H*-indazol-6-carboxilato de metilo (compuesto n° 2.032)

40

[0441] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-(2-amino-2-ciano-2-metiletil)-3-metoxi-2*H*-indazol-6-carboxilato de metilo (88 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (126 mg, 86 %). EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 477. RMN-¹H: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,72 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 4,21 (s, 3H), 4,83 (d, 1H), 4,97 (d, 1H), 7,37 (d, *J*= 8,9 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 7,93-8,03 (m, 3H), 8,07 (s, 1H) y 8,92 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *DMSO-d*₆): -57,1 (s, 3F).

45

[0442] Se preparó el 2-(2-amino-2-ciano-2-metiletil)-3-metoxi-2*H*-indazol-6-carboxilato de metilo usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 3-metoxi-2-(2-oxopropil)-2*H*-indazol-6-carboxilato de metilo. Se preparó el 3-metoxi-2-(2-oxopropil)-2*H*-indazol-6-carboxilato de metilo usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 116 parte a a d, excepto por usar 4-formil-3-nitrobenzoato de metilo (2 g) en la parte a, produciendo 4-[[2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)propilamino]metil]-3-nitrobenzoato de metilo (2,83 g, 77 %). En la etapa de ciclación básica de la parte b, se aisló el 2-[2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)propil]-3-metoxi-2*H*-indazol-6-carboxilato de metilo (230 mg) junto con ácido 2-[2-(*terc*-butildimetilsilaniloxi)propil]-3-hidroxi-2*H*-indazol-6-carboxílico (781 mg).

50

55

EJEMPLO 139. N-[1-Ciano-2-(3-metoxi-6-nitro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 2.033)

[0443] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(3-metoxi-6-nitro-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (63 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (84 mg, 79 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 464. RMN-¹H: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,73 (s, 3H), 4,25 (s, 3H), 4,88 (d, 1H), 5,00 (d, 1H), 7,53 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 7,61 (dd, *J*= 9,3, 1,9 Hz, 1H), 7,99 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 8,12 (d, *J*= 9,3 Hz, 1H), 8,42 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H) y 8,93 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *DMSO-d*₆): -57,1 (s, 3F).

[0444] Se preparó el 2-amino-3-(3-metoxi-6-nitro-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(3-metoxi-6-nitro-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona. Se preparó la 1-(3-metoxi-6-nitro-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 116 parte a a d, excepto por usar 2,4-dinitrobenzaldehído (2 g) en la parte a, produciendo [2-(*tert*-butildimetilsilanilo)propil]-(2,4-dinitrobenzil)amina (2,6 g, 64%).

EJEMPLO 140. N-[2-(6-Amino-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 2.034)

[0445] Se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 2,5 horas una mezcla de *N*-[1-ciano-2-(3-metoxi-6-nitro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (30 mg) descrita en el Ejemplo 139 y paladio sobre carbón en metanol (2 ml). Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite® y se concentró a presión reducida, produciendo un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (18 mg, 64 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 434. RMN-¹H: (400 MHz, *COLORFORMO-d*): 1,88 (s, 3H), 4,38 (s, 3H), 4,41 (d, 1H), 4,72 (d, *J*= 14,2 Hz, 1H), 6,48 (dd, *J*= 9,0, 1,8 Hz, 1H), 6,53 (d, *J*= 1,2 Hz, 1H), 7,3 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 7,55 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 7,98 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H) y 9,43 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *COLORFORMO-d*): -58,0 (s, 3F).

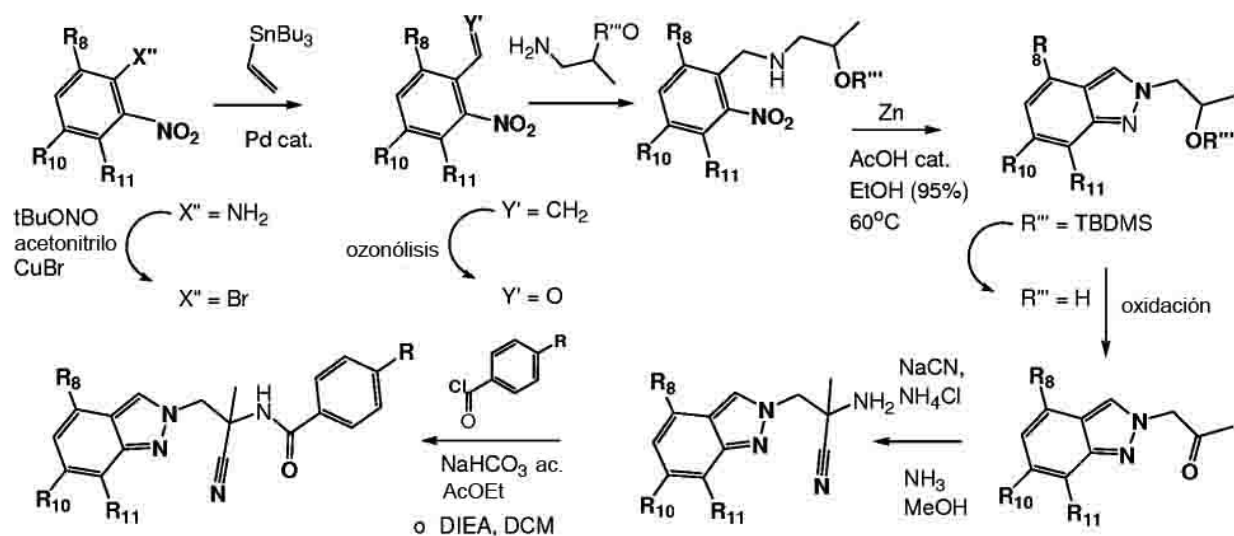
EJEMPLO 141. N-[2-(6-Acetilamino-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 2.035)

[0446] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar *N*-[2-(6-amino-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (23 mg, descrita en el Ejemplo 140) y cloruro de acetilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8 mg, 32 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 476. RMN-¹H: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,71 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 4,16 (s, 3H), 4,71 (d, 1H), 4,82 (d, 1H), 6,88 (dd, *J*= 9,2, 1,6 Hz, 1H), 7,52 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H), 7,74 (d, *J*= 9,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,99 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 8,95 (s, 1H) y 9,89 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *DMSO-d*₆): -57,1 (s, 3F).

EJEMPLO 142. 2-[2-Ciano-2-metil-2-(4-trifluorometoxibenzoilamino)etil]-3-metoxi-2*H*-indazol-6-carboxamida de metilo (compuesto n° 2.036)

[0447] Se agitó con hidróxido de amonio (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 8 días una solución de 2-[2-ciano-2-metil-2-(4-trifluorometoxibenzoilamino)etil]-3-metoxi-2*H*-indazol-6-carboxilato de metilo (50 mg, descrito en el Ejemplo 138) en metanol (3 ml). Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, produciendo un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (3 mg). EM (ES): M/Z [M+H]= 462. RMN-¹H: (400 MHz, *METANOL-d*₄): 1,81 (s, 3H), 4,32 (s, 3H), 4,82 (d, 1H), 5,08 (d, *J*= 14,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J*= 9,0, 1,4 Hz, 1H), 7,42 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H), 7,90 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 7,97 (d, *J*= 8,9 Hz, 2H) y 7,99 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *METANOL-d*₄): -59,8 (s, 3F).

[0448] Se prepararon los compuestos de los Ejemplos 143 a 156 según el siguiente esquema de reacción general:



Producto final

5 [0449]

V= C-R₈; W= C-H; X= C-R₁₀; Y= C-R₁₁;

Q= C-H; P= N;

10

R₃= R₄= H; a= 1; R₅= CH₃; R₆= H;

Z= C(O); R₇= p-fenil-R

15 [0450] Resultará evidente para un especialista en la materia que pueden hacerse también derivados modificados con sustitución variable en el anillo de fenilo a partir del correspondiente cloruro de ácido benzoico sustituido.

20 **EJEMPLO 143. N-[2-(6-Cloro-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.037)**

[0451] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-cloro-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (20 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (34 mg, 93 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 423. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,95 (s, 3H), 4,81 (d, 1H), 4,89 (d, 1H), 7,11 (dd, J= 8,9, 1,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,65 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,90 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,17 (s, 1H) y 8,49 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d): -58,1 (s, 3F).

[0452] Se preparó el 2-amino-3-(6-cloro-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (54 mg, 79 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(6-cloro-2H-indazol-2-il)propan-2-ona (68 mg). Se preparó la 1-(6-cloro-2H-indazol-2-il)propan-2-ona usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 116 parte c y d, excepto por partir de 2-[2-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)propil]-6-cloro-2H-indazol que se preparó como sigue:

a. Se calentó a 60 °C durante 24 horas una mezcla de [2-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)propil]-(4-cloro-2-nitrobenzil)amina (4,6 g, descrita en el Ejemplo 116 parte a) y cinc (2 g) en etanol (al 95 %, 20 ml) y una gota de ácido acético. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite® y se concentró a presión reducida, produciendo un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando 2-[2-(*tert*-butildimetilsilaniloxi)propil]-6-cloro-2H-indazol en forma de un sólido blanco (0,9 g, 22 %) junto con material de partida recuperado (2,2 g, 48 %).

40 **EJEMPLO 144. N-[2-(6-Cloro-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 2.038)**

[0453] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-cloro-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (20 mg, descrito en el Ejemplo 143) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzóilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (37 mg, 98 %). EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 439. RMN-¹H: (400 MHz, *COLORFORMO-d*): 1,95 (s, 3H), 4,81 (d, 1H), 4,89 (d, 1H), 7,12 (dd, *J*= 9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, *J*= 9,0, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,78 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 7,89 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 8,18 (s, 1H) y 8,58 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *COLORFORMO-d*): -42,2 (s, 3F).

EJEMPLO 145. N-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 2.040)

[0454] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (20 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (31 mg, 91 %). EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 457. RMN-¹H: (400 MHz, *COLORFORMO-d*): 1,96 (s, 3H), 4,82 (d, 1H), 4,92 (d, 1H), 7,15 (d, *J*= 1,3 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*= 8,2 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,89 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H) y 8,22 (s, 2H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *COLORFORMO-d*): -58,1 (s, 3F).

[0455] Se preparó el 2-amino-3-(4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (88 mg, 54 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b, excepto por partir de 1-(4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona (146 mg). Se preparó la 1-(4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 116 parte c y d, excepto por partir de 2-[2-(*terc*-butildimetilsilanilo)propil]-4,6-dicloro-2*H*-indazol que se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 143 parte a, excepto por partir de [2-(*terc*-butildimetilsilanilo)propil]-(2,4-dicloro-6-nitrobencil)amina descrita en el Ejemplo 127.

EJEMPLO 146. N-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 2.041)

[0456] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (20 mg, descrito en el Ejemplo 145) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzóilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (34 mg, 97 %). EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 473. RMN-¹H: (400 MHz, *COLORFORMO-d*): 1,96 (s, 3H), 4,82 (d, 1H), 4,93 (d, 1H), 7,15 (d, *J*= 0,9 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,22 (s, 1H) y 8,32 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *COLORFORMO-d*): -42,2 (s, 3F).

EJEMPLO 147. N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 2.048)

[0457] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-2-metil-3-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)propionitrilo (60 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (34 mg, 35 %). R_f= 0,65 (AE/heptano 1:1). RMN-¹H: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,70 (s, 3H), 5,12 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,52 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 7,97 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 8,72 (s, 1H) y 8,92 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *DMSO-d*₆): -57,1 (s, 3F).

[0458] Se preparó el 2-amino-2-metil-3-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)propionitrilo (0,16 g, 60 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona (0,25 g). Se preparó la 1-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)propan-2-ona usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 116 parte c y d, excepto por partir de 2-[2-(*terc*-butildimetilsilanilo)propil]-4,6,7-tricloro-2*H*-indazol (1,4 g, 69 %), que se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 143 parte a, excepto por partir de [2-(*terc*-butildimetilsilanilo)propil]-(2-nitro-3,4,6-triclorobencil)amina (2,2 g, 44 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 116 parte a, excepto por partir de 2-nitro-3,4,6-triclorobenzaldehído (3 g) que se preparó como sigue:

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

b. Se calentaron en tolueno (400 ml) a 100 °C durante 24 horas 2-bromo-3-nitro-1,4,5-triclorobenceno (53 g),

tributilvinilestaño (58 ml, 62 g) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (14 g). Se concentró la mezcla a presión reducida, se incorporó a acetato de etilo (1 l) y se trató con una solución saturada de fluoruro de potasio (300 ml) durante una noche. Se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite®, se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando 3-nitro-1,2,5-tricloro-4-vinilbenceno en forma de un sólido blanco (34 g, 78 %). Rf= 0,75 (AE/heptano 1:4).

c. Se trató con gas ozono durante 2 horas a -78 °C una solución de 3-nitro-1,4,5-tricloro-2-vinilbenceno (27 g) en una mezcla de DCM y metanol (3:1, 300 ml). Se purgó la mezcla durante 10 minutos con oxígeno y se inactivó entonces con sulfuro de dimetilo (2 ml) a -78 °C. Se permitió calentar la mezcla a 0 °C, se trató con una solución de tiosulfato de sodio al 10 % (200 ml) y se diluyó entonces con más DCM. Se recogió la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando 2-nitro-3,4,6-triclorobenzaldehído en forma de un sólido blanco (20 g, 74 %). Rf= 0,5 (AE/heptano 3:8). RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,44 (s, 1H) y 10,17 (s, 1H).

EJEMPLO 148. N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2H-indazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 2.049)

[0459] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-2-metil-3-(4,6,7-tricloro-2H-indazol-2-il)propionitrilo (60 mg, descrito en el Ejemplo 147) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoílo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (40 mg, 40 %). Rf= 0,65 (AE/heptano 1:1). RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,70 (s, 3H), 5,11 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,79-7,80 (m, 4H), 8,73 (s, 1H) y 9,00 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): - 42,0 (s, 3F).

EJEMPLO 149. N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2H-indazol-2-il)etil]-4-pentafluorotiobenzamida (compuesto n° 2.058)

[0460] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-2-metil-3-(4,6,7-tricloro-2H-indazol-2-il)propionitrilo (105 mg, descrito en el Ejemplo 147) y cloruro de 4-pentafluorotiobenzoílo (111 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (152 mg, 82 %). EM (ES): M/Z [M+Na]= 555. RMN-¹H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 2,00 (s, 3H), 4,86 (d, J= 14,1 Hz, 1H), 4,92 (d, J= 14,1 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,82-7,90 (m, 2H), 8,05 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 8,31 (s, 1H) y 8,80 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): - 167,8 (d, J= 150,4 Hz, 4F) y -147,6 (quin, J= 150,4 Hz, 1F).

EJEMPLO 150. N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2H-indazol-2-il)etil]-4-clorobenzamida (compuesto n° 2.061)

[0461] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, excepto por usar una solución de cloruro de 4-clorobenzoílo (0,16 mmol) en THF y una solución de 2-amino-2-metil-3-(4,6,7-tricloro-2H-indazol-2-il)propionitrilo (0,075 mmol, descrito en el Ejemplo 147) en THF mezclado con TEA (3 % v/v), se aisló el compuesto del título en forma de un residuo sólido (13,9 mg). Se disolvió en DMSO para evaluación biológica adicional y se analizó por CLEM. EM (ES): M/Z [M+H]= 441, RT= 0,74 min.

EJEMPLO 151. N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2H-indazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 2.062)

[0462] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, excepto por usar una solución de cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoílo (0,16 mmol) en THF y una solución de 2-amino-2-metil-3-(4,6,7-tricloro-2H-indazol-2-il)propionitrilo (0,075 mmol, descrito en el Ejemplo 147) en THF mezclado con TEA (3 % v/v), se aisló el compuesto del título en forma de un residuo sólido (13,9 mg). Se disolvió en DMSO para evaluación biológica adicional y se analizó por CLEM. EM (ES): M/Z [M+H]= 475, RT= 0,75 min.

EJEMPLO 152. N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2H-indazol-2-il)etil]-4-cianobenzamida (compuesto n° 2.063)

[0463] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, excepto por usar una solución de cloruro de 4-cianobenzoílo (0,16 mmol) en THF y una solución de 2-amino-2-metil-3-(4,6,7-tricloro-2H-indazol-2-il)propionitrilo (0,075 mmol, descrito en el Ejemplo 147) en THF mezclado con TEA (3 % v/v), se aisló el compuesto del título en forma de un residuo sólido (10,5 mg). Se disolvió en DMSO para evaluación biológica adicional y se analizó por CLEM. EM (ES): M/Z [M+H]= 432, RT= 0,66 min.

EJEMPLO 153. N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2H-indazol-2-il)etil]-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzamida (compuesto nº 2.066)

5 **[0464]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, excepto por usar una solución de cloruro de 4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzoílo (0,16 mmol) en THF y una solución de 2-amino-2-metil-3-(4,6,7-tricloro-2H-indazol-2-il)propionitrilo (0,075 mmol, descrito en el Ejemplo 147) en THF mezclado con TEA (3 % v/v), se aisló el compuesto del título en forma de un residuo sólido (6 mg). Se disolvió en DMSO para evaluación biológica adicional y se analizó por CLEM. EM (ES): M/Z [M+H]= 523, RT= 0,73 min.

10

EJEMPLO 154. N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2H-indazol-2-il)etil]-4-fenoxibenzamida (compuesto nº 2.067)

15 **[0465]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, excepto por usar una solución de cloruro de 4-fenoxibenzoílo (0,16 mmol) en THF y una solución de 2-amino-2-metil-3-(4,6,7-tricloro-2H-indazol-2-il)propionitrilo (0,075 mmol, descrito en el Ejemplo 147) en THF mezclado con TEA (3 % v/v), se aisló el compuesto del título en forma de un residuo sólido (13 mg). Se disolvió en DMSO para evaluación biológica adicional y se analizó por CLEM. EM (ES): M/Z [M+H]= 499, RT= 0,79 min.

EJEMPLO 155. N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2H-indazol-2-il)etil]-4-yodobenzamida (compuesto nº 2.068)

20 **[0466]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, excepto por usar una solución de cloruro de 4-yodobenzoílo (0,16 mmol) en THF y una solución de 2-amino-2-metil-3-(4,6,7-tricloro-2H-indazol-2-il)propionitrilo (0,075 mmol, descrito en el Ejemplo 147) en THF mezclado con TEA (3 % v/v), se aisló el compuesto del título en forma de un residuo sólido (13,9 mg). Se disolvió en DMSO para evaluación biológica adicional y se analizó por CLEM. EM (ES): M/Z [M+H]= 533, RT= 0,77 min.

EJEMPLO 156. N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2H-indazol-2-il)etil]-4-nitrobenzamida (compuesto nº 2.069)

30 **[0467]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, excepto por usar una solución de cloruro de 4-nitrobenzoílo (0,16 mmol) en THF y una solución de 2-amino-2-metil-3-(4,6,7-tricloro-2H-indazol-2-il)propionitrilo (0,075 mmol, descrito en el Ejemplo 147) en THF mezclado con TEA (3 % v/v), se aisló el compuesto del título en forma de un residuo sólido (6,7 mg). Se disolvió en DMSO para evaluación biológica adicional y se analizó por CLEM. EM (ES): M/Z [M+H]= 452, RT= 0,69 min.

35

EJEMPLO 157. N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2H-indazol-2-il)etil]-3-fluoro-4-trifluorometilbenzamida (compuesto nº 2.190)

40 **[0468]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, excepto por usar una solución de cloruro de 3-fluoro-4-trifluorometilbenzoílo (0,16 mmol) en THF y una solución de 2-amino-2-metil-3-(4,6,7-tricloro-2H-indazol-2-il)propionitrilo (0,075 mmol, descrito en el Ejemplo 147) en THF mezclado con TEA (3 % v/v), se aisló el compuesto del título en forma de un residuo sólido (13,9 mg). Se disolvió en DMSO para evaluación biológica adicional y se analizó por CLEM. EM (ES): M/Z [M+H]= 493, RT= 0,76 min.

EJEMPLO 158. N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2H-indazol-2-il)etil]-2-fluoro-4-trifluorometilbenzamida (compuesto nº 2.187)

45 **[0469]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, excepto por usar una solución de cloruro de 2-fluoro-4-trifluorometilbenzoílo (0,16 mmol) en THF y una solución de 2-amino-2-metil-3-(4,6,7-tricloro-2H-indazol-2-il)propionitrilo (0,075 mmol, descrito en el Ejemplo 147) en THF mezclado con TEA (3 % v/v), se aisló el compuesto del título en forma de un residuo sólido (13,9 mg). Se disolvió en DMSO para evaluación biológica adicional y se analizó por CLEM. EM (ES): M/Z [M+H]= 493, RT= 0,75 min.

EJEMPLO 159. N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2H-indazol-2-il)etil]-3-fluoro-4-metoxibenzamida (compuesto nº 2.227)

55 **[0470]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, excepto por usar una solución de cloruro de 3-fluoro-4-metoxibenzoílo (0,16 mmol) en THF y una solución de 2-amino-2-metil-3-(4,6,7-tricloro-2H-indazol-2-il)propionitrilo (0,075 mmol, descrito en el Ejemplo 147) en THF mezclado con TEA (3 % v/v), se aisló el compuesto

del título en forma de un residuo sólido (6,6 mg). Se disolvió en DMSO para evaluación biológica adicional y se analizó por CLEM. EM (ES): M/Z [M+H]= 455, RT= 0,69 min.

EJEMPLO 160. 2,4-Dicloro-*N*-[1-ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]benzamida (compuesto nº 2.230)

[0471] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, excepto por usar una solución de cloruro de 2,4-diclorobenoilo (0,16 mmol) en THF y una solución de 2-amino-2-metil-3-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)propionitrilo (0,075 mmol, descrito en el Ejemplo 147) en THF mezclado con TEA (3 % v/v), se aisló el compuesto del título en forma de un residuo sólido (4,2 mg). Se disolvió en DMSO para evaluación biológica adicional y se analizó por CLEM. EM (ES): M/Z [M+H]= 475, RT= 0,74 min.

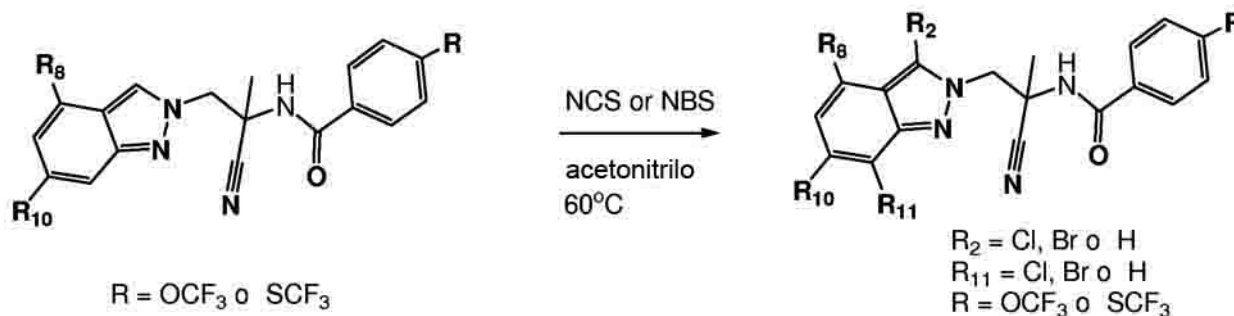
EJEMPLO 161. *N*-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]-2,4-difluorobenzamida (compuesto nº 2.228)

[0472] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, excepto por usar una solución de cloruro de 2,4-difluorobenoilo (0,16 mmol) en THF y una solución de 2-amino-2-metil-3-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)propionitrilo (0,075 mmol, descrito en el Ejemplo 147) en THF mezclado con TEA (3 % v/v), se aisló el compuesto del título en forma de un residuo sólido (13,9 mg). Se disolvió en DMSO para evaluación biológica adicional y se analizó por CLEM. EM (ES): M/Z [M+H]= 443, RT= 0,71 min.

EJEMPLO 162. 3-Bromo-*N*-[1-ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]benzamida (compuesto nº 2.229)

[0473] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, excepto por usar una solución de cloruro de 3-bromobenoilo (0,16 mmol) en THF y una solución de 2-amino-2-metil-3-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)propionitrilo (0,075 mmol, descrito en el Ejemplo 147) en THF mezclado con TEA (3 % v/v), se aisló el compuesto del título en forma de un residuo sólido (13,9 mg). Se disolvió en DMSO para evaluación biológica adicional y se analizó por CLEM. EM (ES): M/Z [M+H]= 485, RT= 0,75 min.

[0474] Se prepararon los compuestos de los Ejemplos 163 a 169 según el siguiente esquema de reacción general:



35 Producto final

[0475]

40 V= C-R₈; W= C-H; X= C-R₁₀; Y= C-R₁₁;

Q= C-R₂; P= N;

R₃= R₄= H; a= 1; R₅= CH₃; R₆= H;

45 Z= C(O); R₇= p-fenil-R

EJEMPLO 163. *N*-[1-Ciano-1-metil-2-(3,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida

(compuesto nº 2.039)

[0476] Se calentó a 60 °C durante una noche una mezcla de *N*-[2-(6-cloro-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (25 mg, descrita en el Ejemplo 143), y *N*-clorosuccinimida (50 mg) en acetonitrilo (2 ml). Se concentró la mezcla a presión reducida, produciendo un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando el compuesto del título (22 mg, 75 %) con un 70 % de pureza junto con un 30 % del otro isómero. EM (ES): M/Z [M+H]= 491. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,96 (s, 3H), 4,81 (d, *J*= 14,3 Hz, 1H), 5,06 (d, *J*= 14,3 Hz, 1H), 7,25 (d, *J*= 8,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J*= 8,1, 0,9 Hz, 2H), 7,51 (d, *J*= 8,9 Hz, 1H), 8,05 (d, *J*= 8,9 Hz, 2H) y 8,92 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -58,1 (s, 3F).

10

EJEMPLO 164. *N*-[2-(3-Bromo-6-cloro-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.042)

[0477] Se calentó a 60 °C durante 3,5 horas una mezcla de *N*-[2-(6-cloro-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (25 mg, descrita en el Ejemplo 143), y *N*-bromosuccinimida (10 mg) en acetonitrilo (1 ml). Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se recogió la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando el compuesto del título (12,5 mg, 42 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 501. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,90 (s, 3H), 4,82 (d, *J*= 14,3 Hz, 1H), 5,05 (d, *J*= 14,3 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J*= 9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,34 (d, *J*= 8,2 Hz, 2H), 7,50 (d, *J*= 8,9 Hz, 1H), 7,63 (d, *J*= 0,9 Hz, 1H), 7,93 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H) y 8,71 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -58,1 (s, 3F).

20

EJEMPLO 165. *N*-[2-(7-Bromo-6-cloro-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.043)

25

[0478] A partir de la misma mezcla de reacción descrita en el Ejemplo 164, se aisló también el compuesto del título (5 mg, 17 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 501. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,99 (s, 3H), 4,87 (s, 2H), 7,22 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*= 8,5 Hz, 2H), 7,63 (d, *J*= 8,9 Hz, 1H), 8,04 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 8,31 (s, 1H) y 8,75 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -58,1 (s, 3F).

30

EJEMPLO 166. *N*-[1-Ciano-2-(3,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.044)

[0479] Se calentó a 60 °C durante 3,5 horas una mezcla de *N*-[2-(6-cloro-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (50 mg, descrita en el Ejemplo 143), y *N*-clorosuccinimida (16 mg) en acetonitrilo (1 ml). Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se recogió la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando el compuesto del título (46 mg, 85 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 457. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,92 (s, 3H), 4,80 (d, *J*= 14,3 Hz, 1H), 5,03 (d, *J*= 14,3 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J*= 9,0, 1,4 Hz, 1H), 7,35 (d, *J*= 8,5 Hz, 2H), 7,57 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,93 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H) y 8,65 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -58,1 (s, 3F).

40

EJEMPLO 167. *N*-[1-Ciano-2-(6,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.045)

45

[0480] A partir de la misma mezcla de reacción descrita en el Ejemplo 166, se aisló también el compuesto del título (6 mg, 11 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 457. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,99 (s, 3H), 4,87 (s, 2H), 7,22 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*= 8,2 Hz, 2H), 7,59 (d, *J*= 8,9 Hz, 1H), 8,02 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 8,26 (s, 1H) y 8,81 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -58,1 (s, 3F).

50

EJEMPLO 168. *N*-[1-Ciano-2-(3,7-dibromo-4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.046)

[0481] Se calentó a 60 °C durante una noche una mezcla de *N*-[2-(4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida, descrita en el Ejemplo 145, y *N*-bromosuccinimida en exceso en acetonitrilo. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se recogió la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando el compuesto del título (13 mg). EM (ES): M/Z [M+H]= 613. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,97 (s, 3H), 4,75 (s, 1H), 4,88 (d, *J*= 14,3 Hz, 1H), 5,14 (d, *J*= 14,3

55

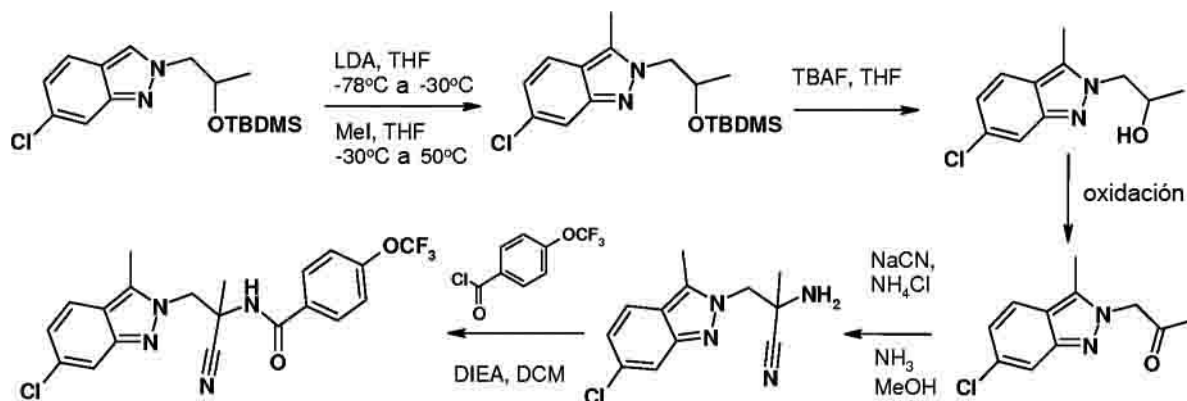
Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 8,05 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H) y 8,65 (s, 1H). RMN- ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO- d): -58,1 (s, 3F).

EJEMPLO 169. *N*-[2-(7-Bromo-6,7-dicloro-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.047)

[0482] A partir de la misma mezcla de reacción descrita en el Ejemplo 168, se aisló también el compuesto del título (18 mg). EM (ES): M/Z [M+Na]= 557. RMN- ^1H : (400 MHz, CLOROFORMO- d): 2,00 (s, 3H), 4,84-4,93 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 8,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 8,35 (s, 1H) y 8,57 (s, 1H). RMN- ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO- d): -58,1 (s, 3F).

EJEMPLO 170. *N*-[2-(6-Cloro-3-metil-2H-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.050)

15 [0483] Se preparó el compuesto del Ejemplo 170 según el siguiente esquema de reacción general:



[0484] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-cloro-3-metil-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo (33 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (31 mg, 52 %). RMN- ^1H : (400 MHz, CLOROFORMO- d): 1,98 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 4,69 (d, 1H), 4,83 (d, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,9, 1,6$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H) y 9,19 (s, 1H). RMN- ^{19}F (376 MHz, CLOROFORMO- d): -58,1 (s, 3F).

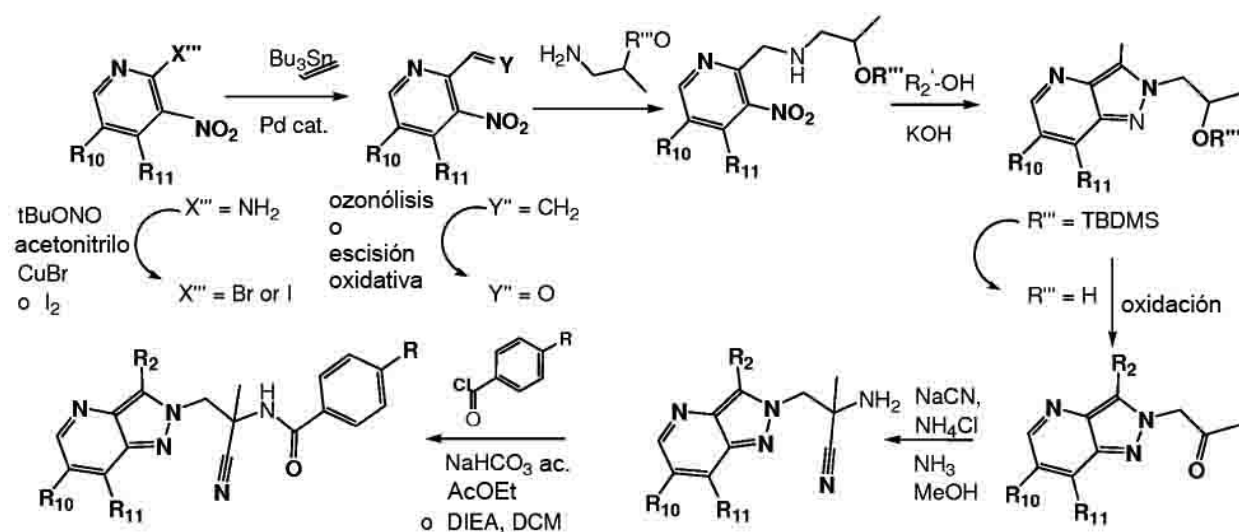
25 [0485] Se preparó el 2-amino-3-(6-cloro-3-metil-2H-indazol-2-il)-2-metilpropionitrilo usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(6-cloro-3-metil-2H-indazol-2-il)propan-2-ona. Se preparó la 1-(6-cloro-3-metil-2H-indazol-2-il)propan-2-ona usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 116 parte c y d, excepto por partir de 2-[2-(*tert*-butildimetilsilanilo)propil]-6-cloro-3-metil-2H-indazol que se preparó como sigue:

30

a. Se añadió a una solución de diisopropilamina (0,31 ml) en THF (3 ml) una solución de *n*-butil-litio (1,6 M en hexanos, 1,26 ml) a -78 °C. Después de agitar durante 30 minutos a -78 °C, se añadió una solución de 2-[2-(*tert*-butildimetilsilanilo)propil]-6-cloro-2H-indazol (469 g), descrita en el Ejemplo 143 parte a, en THF (3 ml) y se dejó calentar la mezcla a -30 °C durante 1 hora. Se añadió yoduro de metilo (0,126 ml) a -30 °C, se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se calentó entonces a 50 °C durante 24 horas. Se inactivó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se recogió la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo un residuo que se purificó por cromatografía (SiO_2 , heptano/AE), procurando una mezcla (1,3:1, 408 mg) del 2-[2-(*tert*-butildimetilsilanilo)propil]-6-cloro-3-metil-2H-indazol deseado y material de partida 2-[2-(*tert*-butildimetilsilanilo)propil]-6-cloro-2H-indazol.

40

[0486] Se prepararon los compuestos de los Ejemplos 171 a 174 según el siguiente esquema de reacción general:



Producto final

5 [0487]

V= N; W= C-H; X= C-R₁₀; Y= C-R₁₁;

Q= C-R₂; P= N;

10

R₃= R₄= H; a= 1; R₅= CH₃; R₆= H;

Z= C(O); R₇= p-fenil-R.

- 15 [0488] Resultará evidente para un especialista en la materia que pueden hacerse también derivados modificados con sustitución variable en el anillo de fenilo partiendo del correspondiente cloruro de ácido benzoico sustituido.

EJEMPLO 171.

N-[2-(6-Cloro-3-metoxi-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-

trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 3.001)

[0489] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-cloro-3-metoxi-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (15 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (24 mg, 82 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 454. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,91 (s, 3H), 4,52 (d, J= 14,2 Hz, 1H), 4,66 (s, 3H), 4,85 (d, J= 14,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,77 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 8,31 (d, J= 2,0 Hz, 1H) y 8,74 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d): -58,1 (s, 3F).

25

[0490] Se preparó cuantitativamente 2-amino-3-(6-cloro-3-metoxi-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (39 mg) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1e part b, excepto por partir de 1-(6-cloro-3-metoxi-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)propan-2-ona (32 mg). Se preparó la 1-(6-cloro-3-metoxi-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)propan-2-ona usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 116 parte a a d, excepto por usar 5-cloro-3-nitropiridin-2-carboxaldehído (1,2 g) y decaborano en la parte a, produciendo [2-(terc-butildimetilsilanilo)propil]-(5-cloro-3-nitropiridin-2-il-metil)amina (0,4 g, 17 %). Se preparó el 5-cloro-3-nitropiridin-2-carboxaldehído usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 147 parte a a c, excepto por partir de 2-amino-5-cloro-3-nitropiridina en la parte a o por usar 2-bromo-5-cloro-3-nitropiridina en la parte b. Como alternativa, se llevó a cabo la escisión oxidativa usando una solución de tetróxido de osmio al 4 % en agua (2 ml) y peryodato de sodio (1,2 g) en una mezcla de THF y agua (10:1, 20 ml) en la parte c, en lugar de ozonólisis, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 70, procurando 5-cloro-3-nitropiridin-2-carboxaldehído (0,72 g, 72 %) a partir de 5-cloro-3-nitro-2-vinilpiridina (1g).

40

EJEMPLO 172.

N-[2-(6-Cloro-3-metoxi-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-

trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 3.002)

[0491] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-cloro-3-metoxi-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (15 mg, descrito en el Ejemplo 171) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzamida, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (20 mg, 67 %). EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 470. RMN-¹H: (400 MHz, *CLOROFORMO-d*): 1,92 (s, 3H), 4,53 (d, *J*= 14,2 Hz, 1H), 4,67 (s, 3H), 4,86 (d, *J*= 14,2 Hz, 1H), 7,77-7,82 (m, 3H), 7,93 (d, *J*= 8,2 Hz, 2H), 8,31 (d, *J*= 1,9 Hz, 1H) y 8,82 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *CLOROFORMO-d*): -42,3 (s, 3F).

10 **EJEMPLO 173. N-[2-(6-Bromo-3-metoxi-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 3.007)**

[0492] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-bromo-3-metoxi-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (20 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (21 mg, 66 %). RMN-¹H: (400 MHz, *CLOROFORMO-d*): 1,93 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,51 (d, *J*= 14,2 Hz, 1H), 4,66 (s, 3H), 4,85 (d, *J*= 14,2 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 7,97 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 8,39 (s, 1H) y 9,03 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *CLOROFORMO-d*): -58,1 (s, 3F).

[0493] Se preparó el 2-amino-3-(6-bromo-3-metoxi-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (20 mg) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(6-bromo-3-metoxi-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona (117 mg). Se preparó la 1-(6-bromo-3-metoxi-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 116 parte a a d, excepto por usar 5-bromo-4-metil-3-nitropiridin-2-carboxaldehído (5,5 g) en la parte a, produciendo [2-(*tert*-butildimetilsilanilo)propil]-(5-bromo-4-metil-3-nitropiridin-2-il-metil)amina (6 g, 67 %). Se preparó el 5-bromo-4-metil-3-nitropiridin-2-carboxaldehído usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 147 parte a a c, excepto por partir de 2-amino-5-bromo-4-metil-3-nitropiridina (58,6 g) y por usar yodo (64 g) en la parte a en lugar de bromuro de cobre, generando 5-bromo-2-yodo-4-metil-3-nitropiridina (28,7 g, 33 %). Se llevó a cabo la escisión oxidativa usando una solución de tetróxido de osmio al 4 % en agua (3 ml) y peryodato de sodio (23,1 g) en una mezcla de THF y agua (10:1, 330 ml) en la parte c, en lugar de ozonólisis, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 70, procurando 5-bromo-4-metil-3-nitropiridin-2-carboxaldehído (11,7 g, 59 %) a partir de 5-bromo-4-metil-3-nitro-2-vinilpiridina (18,8 g). Se preparó la 2-amino-5-bromo-4-metil-3-nitropiridina (120,2 g, 85 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 38 parte a, excepto por partir de 2-amino-4-metil-3-nitropiridina (101,5 g).

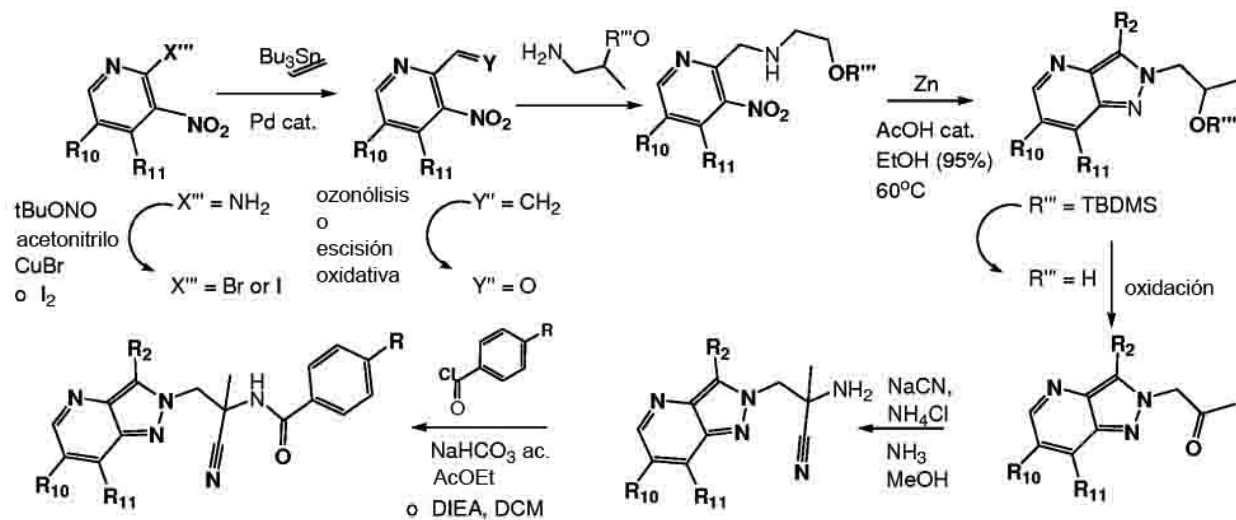
35 **EJEMPLO 174. N-[2-(6-Cloro-3-metoxi-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 3.008)**

[0494] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-cloro-3-metoxi-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (26 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (17 mg, 38 %). RMN-¹H: (400 MHz, *CLOROFORMO-d*): 1,93 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,51 (d, *J*= 14,2 Hz, 1H), 4,66 (s, 3H), 4,86 (d, *J*= 14,2 Hz, 1H), 7,31 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,98 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 8,28 (s, 1H) y 9,05 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *CLOROFORMO-d*): -58,1 (s, 3F).

[0495] Se preparó el 2-amino-3-(6-cloro-3-metoxi-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (26 mg) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(6-cloro-3-metoxi-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona (78 mg). Se preparó la 1-(6-cloro-3-metoxi-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 116 parte a a d, excepto por usar 5-cloro-4-metil-3-nitropiridin-2-carboxaldehído (1,3 g) en la parte a, produciendo [2-(*tert*-butildimetilsilanilo)propil]-(5-cloro-4-metil-3-nitropiridin-2-il-metil)amina (1,4 g, 57 %). Se preparó el 5-cloro-4-metil-3-nitropiridin-2-carboxaldehído usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 147 parte a a c, excepto por partir de 2-amino-5-cloro-4-metil-3-nitropiridina (32 g) en la parte a, generando 2-bromo-5-cloro-4-metil-3-nitropiridina (25,2 g, 59 %). Se llevó a cabo una escisión oxidativa usando una solución de tetróxido de osmio al 4 % en agua (1,5 ml) y peryodato de sodio (2,5 g) en una mezcla de THF y agua (10:1, 60 ml) en la parte c, en lugar de ozonólisis, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 70, procurando 5-cloro-4-metil-3-nitropiridin-2-carboxaldehído (1,3 g, 56 %) a partir de 5-cloro-4-metil-3-nitro-2-vinilpiridina (2,3 g). Se preparó la 2-amino-5-cloro-4-metil-3-nitropiridina (4,6 g, 75 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 38 parte a, excepto por partir de 2-amino-4-metil-3-nitropiridina (5 g) y por usar *N*-clorosuccinimida (5,8 g) en lugar de *N*-bromosuccinimida.

[0496] Se prepararon los compuestos de los Ejemplos 175 a 177 según el siguiente esquema de reacción

general:



5 Producto final

[0497]

V= N; W= C-H; X= C-R¹⁰; Y= C-R¹¹;

10

Q= C-R₂; P= N;

R₃= R₄= H; a= 1; R₅= CH₃; R₆= H;

15 Z= C(O); R₇= p-fenil-R.

[0498] Resultará evidente para un especialista en la materia que pueden hacerse también derivados modificados con sustitución variable en el anillo de fenilo partiendo del correspondiente cloruro de ácido benzoico sustituido.

20

EJEMPLO 175. N-[2-(6-Bromo-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 3.009)

[0499] Usando un procedimiento adaptado del descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-3-(6-bromo-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (27 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (5 mg, 11 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 482. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,97 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 4,82 (d, 1H), 4,98 (d, 1H), 7,32 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,93 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,41 (s, 1H) y 8,61 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d): -58,1 (s, 3F).

30 [0500]

Se preparó el 2-amino-3-(6-bromo-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (33 mg) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(6-bromo-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)propan-2-ona (27 mg). Se preparó la 1-(6-bromo-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)propan-2-ona usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 116 parte c y d, excepto por partir de 2-[2-(terc-butildimetilsilaniloxi)propil]-6-bromo-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridina. Se aisló la 2-[2-(terc-butildimetilsilaniloxi)propil]-6-bromo-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridina (0,15 g, 9 %) junto con 1-(6-bromo-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)propan-2-ol (0,14 g, 12 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 143 parte a, excepto por usar [2-(terc-butildimetilsilaniloxi)propil]-(5-bromo-4-metil-3-nitropiridin-2-il-metil)amina (1,9 g) descrita en el Ejemplo 173.

40

EJEMPLO 176. N-[2-(6-Bromo-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 3.023)

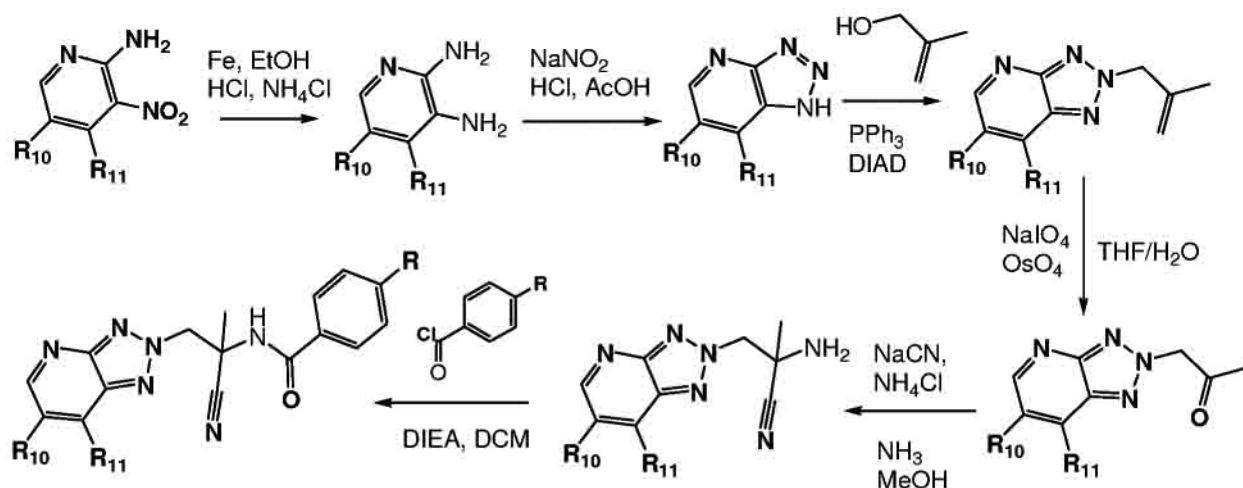
[0501] Usando un procedimiento adaptado del descrito en el Ejemplo 1, usando 2-amino-3-(6-bromo-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (56,7 mg, descrito en el Ejemplo 175) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzóilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (26 mg, 27 %). EM (ES): M/Z [M+H]⁺ = 498. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,97 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 4,82 (d, 1H), 4,97 (d, 1H), 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,54 (s, 1H) y 8,61 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d): -42,3 (s, 3F).

EJEMPLO 177. **N-[2-(6-Cloro-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 3.010)**

[0502] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-cloro-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (32 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (4 mg, 9 %). RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,97 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 4,83 (d, 1H), 4,97 (d, 1H), 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,44 (s, 1H) y 8,51 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d): -58,1 (s, 3F).

[0503] Se preparó el 2-amino-3-(6-cloro-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (33 mg) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(6-cloro-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)propan-2-ona (35 mg). Se preparó la 1-(6-cloro-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)propan-2-ona usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 116 parte c y d, excepto por partir de 2-[2-(*tert*-butildimetilsilanilo)propil]-6-cloro-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridina. Se aisló la 2-[2-(*tert*-butildimetilsilanilo)propil]-6-cloro-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridina (0,13 g, 13 %) junto con 1-(6-cloro-7-metil-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)propan-2-ol (0,13 mg, 21 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 143 parte a, excepto por usar [2-(*tert*-butildimetilsilanilo)propil]-(5-cloro-4-metil-3-nitropiridin-2-il-metil)amina (1,1 g) descrita en el Ejemplo 174.

[0504] Se prepararon los compuestos de los Ejemplos 178 a 179 según el siguiente esquema de reacción general:



Producto final

[0505]

V = N; W = C-H; X = C-R₁₀; Y = C-R₁₁;

Q = P = N;

40

R₃ = R₄ = H; a = 1; R₅ = CH₃; R₆ = H;

Z= C(O); R₇= p-fenil-R.

[0506] Resultará evidente para el especialista en la materia que pueden hacerse también derivados modificados con sustitución variable en el anillo de fenilo partiendo del correspondiente cloruro de ácido benzoico sustituido.

EJEMPLO 178. N-[2-(6-Bromo-7-metil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 3.003)

10 **[0507]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-bromo-7-metil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (60 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (60 mg, 61 %). R_f= 0,4 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M-H]= 481. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,76 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 5,41 (d, 1H), 5,54 (d, 1H), 7,52 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,92 (d, J= 8,6 Hz, 2H) y 8,85 (s, 2H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

15 **[0508]** Se preparó el 2-amino-3-(6-bromo-7-metil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (0,15 g, 55 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(6-bromo-7-metil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-2-il)propan-2-ona (0,25 g) que se preparó como sigue:

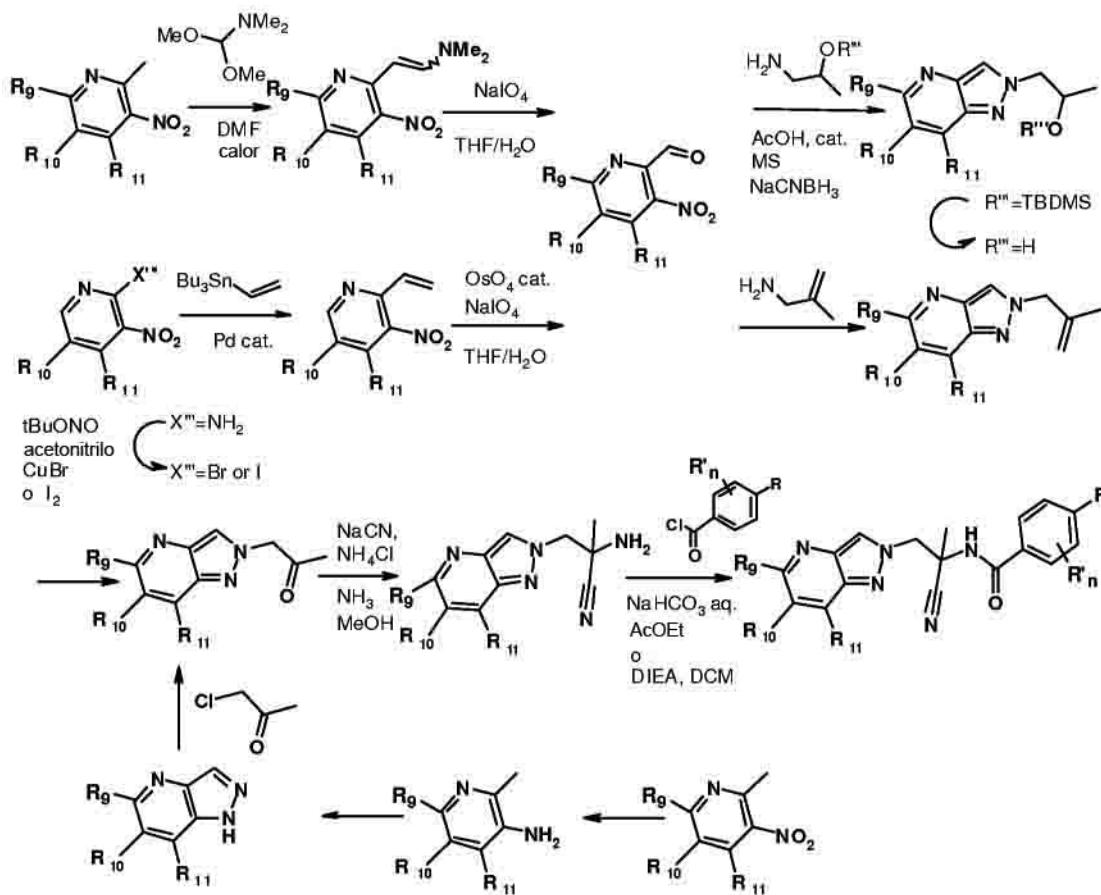
20 a. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD, 2,7 ml) a una mezcla de 2-metil-2-propen-1-ol (1,4 ml) y trifetilfosfina (3,7 g) en THF (80 ml). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió 6-bromo-7-metil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina (2,3 g) y se agitó la reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla en agua, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE),
25 procurando 6-bromo-7-metil-2-(2-metilalil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina. Se preparó la 6-bromo-7-metil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina (2,4 g, 74 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 13 parte a, excepto por partir de 5-bromo-4-metilpiridin-2,3-diamina (3,5 g, 80 %) que se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 38 parte b, excepto por partir de 2-amino-5-bromo-4-metil-3-nitropiridina (5 g) descrita en el Ejemplo 173.

30 b. Se añadieron peryodato de sodio (2 g) y una solución de tetróxido de osmio al 4 % en agua (2 ml, 5 % en moles) a una solución de 6-bromo-7-metil-2-(2-metilalil)-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridina (0,9 g) en una mezcla de THF y agua (8:1, 18 ml). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se inactivó la mezcla con una solución de tiosulfato de sodio al 10 %, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre
35 sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando 1-(6-bromo-7-metil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-2-il)propan-2-ona (0,3 g, 33 %).

EJEMPLO 179. N-[2-(6-Bromo-7-metil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 3.004)

40 **[0509]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-bromo-7-metil-2H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (90 mg, descrito en el Ejemplo 178) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzoilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (65 mg, 43 %). R_f= 0,4 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M-H]= 497. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,76 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 5,40 (d, 1H),
45 5,54 (d, 1H), 7,82-7,94 (m, 4H), 8,86 (s, 1H) y 8,93 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -42,0 (s, 3F).

[0510] Se prepararon los compuestos de los Ejemplos 180 a 198 según el siguiente esquema de reacción general:



Producto final

5 [0511]

V= N; W= C-H; X= C-R₁₀; Y= C-R₁₁;

Q= C-H; P= N;

10

R₃= R₄= H; a= 1; R₅= CH₃; R₆= H;

Z= C(O); R₇= p-fenil-R.

15 [0512] Resultará evidente para el especialista en la materia que pueden hacerse también derivados modificados con posición variable del nitrógeno de piridina en el anillo de pirazolopiridina partiendo de la correspondiente orto-nitrometilpiridina, como es el caso para los compuestos 199 a 205.

EJEMPLO 180. N-[2-(6-Cloro-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 3.005)

[0513] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-cloro-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (1,1 g, 49 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 424. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-d): 1,95 (s, 3H), 4,86 (d, J= 14,0 Hz, 1H), 5,02 (d, J= 14,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J= 8,1 Hz, 2H), 7,88 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,02 (dd, J= 2,1, 0,9 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,42 (d, J= 0,8 Hz, 1H) y 8,55 (d, J= 2,1 Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-d): -58,1 (s, 3F).

[0514] Se preparó el 2-amino-3-(6-cloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (1,1 g, 97 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(6-cloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)propan-2-one (1 g). Se preparó la 1-(6-cloro-3-metoxi-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 116 parte c y d, excepto por partir de 2-[2-(*terc*-butildimetilsilanilo)propil]-6-cloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina que se preparó como sigue:

a. Se añadieron polvo de tamices moleculares de 4Å y 2-(*terc*-butildimetilsilanilo)propilamina (1,22 g), descrita en el Ejemplo 116 parte a, a una solución de 5-cloro-3-nitropiridin-2-carboxaldehído (1 g), descrito en el Ejemplo 171, en 1,2-dicloroetano (20 ml). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se añadieron 10 cianoborohidruro de sodio (0,4 g) y ácido acético (0,33 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 1 hora a 0 °C, se calentó la mezcla de reacción a 65 °C durante una noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite® y se concentró a presión reducida, produciendo un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando 2-[2-(*terc*-butildimetilsilanilo)propil]-6-cloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (0,6 g, 37 %). EM (ES): M/Z [M+H]⁺ = 326. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): -0,37 (s, 3H), -0,09 (s, 3H), 0,79 (s, 9H), 1,24 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 4,21-4,31 (m, 1H), 4,33-4,38 (m, 1H), 4,40-4,47 (m, 1H), 8,00 (dd, *J* = 2,1, 0,9 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H) y 8,48 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H).

EJEMPLO 181. N-[2-(6-Cloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 3.006)

20 **[0515]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-cloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (35 mg, descrito en el Ejemplo 180) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (13 mg, 20 %). EM (ES): M/Z [M+H]⁺ = 440. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,96 (s, 3H), 4,86 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 5,01 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 25 7,71-7,83 (m, 2H), 7,83-7,92 (m, 2H), 8,02 (dd, *J* = 2,1, 0,9 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H) y 8,56 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -42,2 (s, 3F).

EJEMPLO 182. N-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 3.011)

30 **[0516]** Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (156 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (133 mg, 48 %). EM (ES): M/Z [M+H]⁺ = 468. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,93 (s, 3H), 4,84 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 5,00 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,82-7,90 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,20 (dd, *J* = 1,9, 0,8 Hz, 35 1H), 8,39 (s, 1H) y 8,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -58,1 (s, 3F).

[0517] Se preparó el 2-amino-3-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (416 mg, 80 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona (471 mg). Se preparó la 1-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 116 parte c y d, excepto por partir de 2-[2-(*terc*-butildimetilsilanilo)propil]-6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (289 mg, 39 %) que se preparó usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 180, excepto por partir de 5-bromo-3-nitropiridin-2-carboxaldehído (462 mg). Se preparó el 5-bromo-3-nitropiridin-2-carboxaldehído usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 147 parte a a c, excepto por partir de 2-amino-5-bromo-3-nitropiridina (50 g) y por usar yodo (69,9 g) en la parte a en lugar de bromuro de cobre, generando 5-bromo-2-yodo-3-nitropiridina en forma de un sólido amarillo (27,4 g, 36 %). Se llevó a cabo la escisión oxidativa usando una solución de tetróxido de osmio al 4 % en agua (4 ml) y peryodato de sodio (6,7 g) en una mezcla de THF y agua (10:1, 390 ml) en la parte c, en lugar de ozonólisis, siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 70, procurando 5-bromo-3-nitropiridin-2-carboxaldehído en forma de un sólido tostado (3,8 g, 62 %) a partir de 5-bromo-3-nitro-2-vinilpiridina (6 g). Se preparó también 1-(6-50 bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona como sigue:

a. Se añadieron dimetilacetal de dimetilformamida (240 ml) y 2-(*terc*-butildimetilsilanilo)propilamina (1,22 g), descrita en el Ejemplo 116 parte a, a una solución de 5-bromo-2-metil-3-nitropiridina (243 g, descrita en el documento WO 2006/103449 página 106), en DMF (240 ml). Después de calentar a 100 °C durante 5 horas, se 55 concentró la mezcla a presión reducida, produciendo casi cuantitativamente un residuo púrpura oscuro de 2-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)-vinil]dimetilamina que se usó directamente en la siguiente etapa.

b. Se añadió en porciones peryodato de sodio (260 g) a una solución de 2-(5-bromo-3-nitropiridin-2-il)vinil]dimetilamina (110 g) en una mezcla de THF y agua (1:1, 150 ml) con enfriamiento de la mezcla a

aproximadamente 25 °C siempre que fuera necesario con un baño de hielo. Después de 3 horas, se inactivó la reacción con una solución de sulfito de sodio al 10 % (250 ml). Después de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, dando un residuo que se incorporó a AE y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando 5-bromo-3-nitropiridin-2-carboxaldehído en forma de un sólido tostado (74,9 g, 80 %). RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 8,38 (d, *J*= 1,9 Hz, 1H), 9,03 (d, *J*= 1,9 Hz, 1H) y 10,21 (s, 1H).

c. Se añadió 2-metilalilamina (0,23 ml) a una suspensión de 5-bromo-3-nitropiridin-2-carboxaldehído (0,5 g) y polvo de tamices moleculares de 4Å (1 g) en dioxano anhidro (20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadieron cianoborohidruro de sodio (0,17 g) y ácido acético (0,2 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 1 hora a 0 °C, se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se calentó entonces a 110 °C durante 5 horas. Se enfrió la mezcla de reacción, se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró a presión reducida, produciendo un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando 6-bromo-2-(2-metilalil)-2H-pirazolo[4,3-*b*]piridina (0,23 g, 42 %). RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,71 (s, 3H), 4,96 (s a, 1H), 4,98 (s, 2H), 5,09 (s a, 1H), 8,20 (d, *J*= 0,6 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J*= 2,0, 1,0 Hz, 1H) y 8,58 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H).

d. Se trató una solución de 6-bromo-2-(2-metilalil)-2H-pirazolo[4,3-*b*]piridina (1,9 g) en una mezcla de DCM y metanol (1:2, 3150 ml) con gas ozono durante 30 minutos a -78 °C. Se purgó la mezcla durante 20 minutos con oxígeno y se inactivó entonces con sulfuro de dimetilo (10 ml) a -78 °C. Se permitió calentar lentamente la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró entonces a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando 1-(6-bromo-2H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona (1,35 g, 69 %). RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2,21 (s, 3H), 5,54 (s, 2H), 8,45 (dd, *J*= 2,1, 0,9 Hz, 1H), 8,56 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H) y 8,65 (d, *J*= 0,7 Hz, 1H).

Como alternativa, se preparó también la 1-(6-bromo-2H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona como sigue:

e. Se añadió HCl (12 N, 10 ml) a temperatura ambiente a una suspensión de hierro (13 g) en etanol (110 ml). Después de calentar la mezcla a 65 °C durante 30 minutos, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio en agua (25 %, 35 ml) seguida de una suspensión de 5-bromo-2-metil-3-nitropiridina (10 g, descrita en el documento WO 2006/103449) en etanol. Después de calentar la mezcla a 65 °C durante 4 horas, se permitió enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite® que se aclaró con más etanol. Se concentró el filtrado a presión reducida, produciendo un residuo que se incorporó a AE y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando 3-amino-5-bromo-2-metilpiridina (8,3 g) que se usó directamente en la siguiente etapa.

f. Se añadió anhídrido acético (16,7 ml) a temperatura ambiente a una mezcla de 3-amino-5-bromo-2-metilpiridina (8,3 g) y acetato de potasio (5,2 g) en cloroformo (200 ml), se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas y se calentó entonces a reflujo durante 2 horas adicionales. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadió nitrato de isoamilo (11,9 ml) y 18-corona-6-éter (1 g) y se calentó la mezcla a reflujo durante 26 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite®. Se concentró el filtrado a presión reducida, produciendo un residuo que se trató con una suspensión de carbonato de potasio (10 g) en una mezcla de metanol (150 ml) y agua (10 ml) a 0 °C durante 2 horas. Se concentró la mezcla a presión reducida, produciendo un residuo que se extrajo con AE y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se trituró con una mezcla de DCM y heptano, dando 6-bromo-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridina (6,85 g, 75 % de rendimiento global a partir de 10 g de 5-bromo-2-metil-3-nitropiridina). EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 198. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,33 (s a, 2H), 8,57 (d, *J*= 1,7 Hz, 1H), 13,47 (s a, 1H).

g. Se añadió cloroacetona a temperatura ambiente a una mezcla de 6-bromo-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridina (1,6 g) y carbonato de potasio (637 mg) en acetona. Después de calentar la mezcla a reflujo durante 4 horas, se concentró la mezcla a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando 1-(6-bromo-2H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona (0,43 g, 21 %) junto con 1-(6-bromo-1H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-1-il)propan-2-ona (1,46 g, 71 %).

EJEMPLO 183. N-[2-(6-Bromo-2H-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 3.012)

[0518] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (223 mg descrito en el Ejemplo 182) y cloruro de 4-trifluorometilbenzoílo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (145 mg, 38 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 484. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,95 (s, 3H), 4,86 (d, *J*= 14,0 Hz, 1H), 5,01 (d, *J*= 14,1 Hz, 1H), 7,78 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H), 7,84-7,90 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,22 (dd, *J*= 2,0, 1,0 Hz, 1H), 8,42 (d, *J*= 0,8 Hz, 1H) y 8,64 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -42,2 (s, 3F).

EJEMPLO 184. N-[1-Ciano-2-(6-yodo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 3.026).

10

[0519] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-yodo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (25 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (17 mg, 43 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 516. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,94 (s, 3H), 4,85 (d, *J*= 14,1 Hz, 1H), 5,03 (d, *J*= 13,9 Hz, 1H), 7,33 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,88 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,46 (s, 1H) y 8,75 (d, *J*= 1,6 Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -58,1 (s, 3F). Se preparó el 2-amino-3-(6-yodo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (25 mg, 66 %; EM (ES): M/Z [M+H]= 328) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(6-yodo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona (35 mg; EM (ES): M/Z [M+H]= 302). Se preparó la 1-(6-yodo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 182 parte g usando cloroacetona y carbonato de potasio, excepto por partir de 6-yodo-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina. Se preparó la 6-yodo-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina como sigue:

20

a. Se añadió una solución de *n*-butil-litio en hexano (2,2 equivalentes molares) a baja temperatura a una solución de 6-bromo-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (0,5 g) en THF seco (20 ml) enfriada con un baño de hielo seco y acetona. Después de agitar la mezcla a baja temperatura durante 90 minutos, se añadió yodo (703 mg, 1,1 equivalentes molares) y se agitó la mezcla durante otra hora antes de dejar elevarse la temperatura a aproximadamente 5 °C y se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio. Se extrajo la mezcla con AE y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando 6-yodo-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina. EM (ES): M/Z [M+H]= 246. Se describe la síntesis de 6-bromo-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina en el Ejemplo 182 parte f.

30

EJEMPLO 185. N-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida (compuesto nº 3.029)

[0520] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (110 mg descrito en el Ejemplo 182) y cloruro de 4-pentafluorotiobenzoílo (126 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (196 mg) 73 %. EM (ES): M/Z [M+H]= 510. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,96 (s, 3H), 4,86 (d, *J*= 14,1 Hz, 1H), 5,00 (d, *J*= 14,1 Hz, 1H), 7,85-7,95 (m, 4H), 8,23 (dd, *J*= 2,0, 0,8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,43 (d, *J*= 0,7 Hz, 1H) y 8,64 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -167,8 (d, *J*= 150 Hz, 4F) y -147,7 (quin, *J*= 150 Hz, 1F).

40

EJEMPLO 186. N-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-clorobenzamida (compuesto nº 3.046)

[0521] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, excepto por usar una solución de 4-clorobenzoílo (0,16 mmol) en THF y una solución de 2-amino-3-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (0,075 mmol, descrito en el Ejemplo 182) en THF mezclado con TEA (3 % v/v), se aisló el compuesto del título en forma de un residuo sólido (13,9 mg). Se disolvió en DMSO para evaluación biológica adicional y se analizó por CLEM. EM (ES): M/Z [M+H]= 418, RT= 0,56 min.

50

EJEMPLO 187. N-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilbenzamida (compuesto nº 3.047)

[0522] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, excepto por usar una solución de cloruro de 4-trifluorometilbenzoílo (0,16 mmol) en THF y una solución de 2-amino-3-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (0,075 mmol, descrito en el Ejemplo 182) en THF mezclado con TEA (3 % v/v), se aisló el compuesto del título en forma de un residuo sólido (13,9 mg). Se disolvió en DMSO para evaluación biológica adicional y se analizó por CLEM. EM (ES): M/Z [M+H]= 452, RT= 0,59 min.

55

EJEMPLO 188. N-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida

(compuesto n° 3.048)

[0523] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, excepto por usar una solución de cloruro de 4-fenoxibenzoilo (0,16 mmol) en THF y una solución de 2-amino-3-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (0,075 mmol, descrito en el Ejemplo 182) en THF mezclado con TEA (3 % v/v), se aisló el compuesto del título en forma de un residuo sólido (6,7 mg). Se disolvió en DMSO para evaluación biológica adicional y se analizó por CLEM. EM (ES): M/Z [M+H]= 476, RT= 0,63 min.

EJEMPLO 189. N-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-yodobenzamida (compuesto n° 3.049)

[0524] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, excepto por usar una solución de cloruro de 4-yodobenzoilo (0,16 mmol) en THF y una solución de 2-amino-3-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (0,075 mmol, descrito en el Ejemplo 182) en THF mezclado con TEA (3 % v/v), se aisló el compuesto del título en forma de un residuo sólido (8,3 mg). Se disolvió en DMSO para evaluación biológica adicional y se analizó por CLEM. EM (ES): M/Z [M+H]=510, RT= 0,59 min.

EJEMPLO 190. N-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-bifenil-4-carboxamida (compuesto n° 3.050)

[0525] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, excepto por usar una solución de cloruro de bifenil-4-carbonilo (0,16 mmol) en THF y una solución de 2-amino-3-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (0,075 mmol, descrito en el Ejemplo 182) en THF mezclado con TEA (3 % v/v), se aisló el compuesto del título en forma de un residuo sólido (6,3 mg). Se disolvió en DMSO para evaluación biológica adicional y se analizó por CLEM. EM (ES): M/Z [M+H]= 460, RT= 0,63 min.

EJEMPLO 191. N-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-hexilbenzamida (compuesto n° 3.051)

[0526] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 60, excepto por usar una solución de cloruro de 4-hexilbenzoilo (0,16 mmol) en THF y una solución de 2-amino-3-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (0,075 mmol, descrito en el Ejemplo 182) en THF mezclado con TEA (3 % v/v), se aisló el compuesto del título en forma de un residuo sólido (13,9 mg). Se disolvió en DMSO para evaluación biológica adicional y se analizó por CLEM. EM (ES): M/Z [M+H]= 468, RT= 0,76 min.

EJEMPLO 192. N-[1-Ciano-1-metil-2-(2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 3.045)

[0527] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-2-metil-3-(2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-propionitrilo (27 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8 mg). EM (ES): M/Z [M+H]= 390. RMN-¹H: (400 MHz, *CLOROFORMO-d*): 1,94 (s, 3H), 4,87 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 5,04 (d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 7,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,43 (s, 1H) y 8,65 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *CLOROFORMO-d*): -58,1 (s, 3F). Se preparó el 2-amino-2-metil-3-(2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-propionitrilo (37 mg) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona (37 mg). Se preparó la 1-(2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona (37 mg, 6,6 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 176) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 182 parte g usando cloroacetona y carbonato de potasio, excepto por partir de 1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (380 mg). Se preparó la 1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (380 mg, 34 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 182 parte f, excepto por partir de 3-amino-2-metilpiridina (1 g).

EJEMPLO 193. N-[2-(6-Bromo-5-metoxi-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 3.052).

[0528] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-bromo-5-metoxi-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (76 mg, 47 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 498. RMN-¹H: (400 MHz, *CLOROFORMO-d*): 1,93 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,76 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 4,90 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,11 (s, 2H) y 8,20 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *CLOROFORMO-d*): -58,1 (s, 3F). Se preparó el 2-amino-3-(6-bromo-5-metoxi-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (230 mg) usando un procedimiento similar al descrito en el

Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(6-bromo-5-metoxi-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona (230 mg). Se preparó la 1-(6-bromo-5-metoxi-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona (230 mg, 15 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 182 parte g usando cloroacetona y carbonato de potasio, excepto por partir de 1-(6-bromo-5-metoxi-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (1,2 g). Se preparó la 1-(6-bromo-5-metoxi-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (2,05 g, 60 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 182 parte f, excepto por partir de *N*-(5-bromo-6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)acetamida (3,89 g) y por usar tolueno en lugar de cloroformo. Se preparó la *N*-(5-bromo-6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)acetamida (3,89 g, 87 %) mediante bromación de *N*-6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)acetamida (3,1 g) con bromo (2,2 ml) en ácido acético (20 ml). Se preparó la *N*-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il)acetamida mediante acetilación de 3-amino-6-metoxi-2-metilpiridina en anhídrido acético. Se preparó la 3-amino-6-metoxi-2-metilpiridina mediante reducción con hierro de 6-metoxi-2-metil-3-nitropiridina. Se preparó la 6-metoxi-2-metil-3-nitropiridina (5 g, 93 %) mediante desplazamiento metanólico de 6-fluoro-2-metil-3-nitropiridina (5 g) con carbonato de potasio (13,3 g) en metanol (60 ml) a 45 °C durante una noche.

EJEMPLO 194. N-[2-(6-Bromo-5-metoxi-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 3.053).

[0529] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(6-bromo-5-metoxi-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg descrito en el Ejemplo 193) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzóilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (67,5 mg, 41 %). EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 514. RMN-¹H: (400 MHz, *CLOROFORMO-d*): 1,93 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 4,76 (d, *J*= 14,4 Hz, 1H), 4,90 (d, *J*= 14,4 Hz, 1H), 7,78 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H), 7,87 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H), 8,12 (s, 1H) y 8,20 (s, 2H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *CLOROFORMO-d*): -42,2 (s, 3F).

EJEMPLO 195. N-[1-Ciano-2-(5,6-dibromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 3.042).

[0530] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5,6-dibromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (60 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (51 mg, 56 %). EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 546. RMN-¹H: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,68 (s, 3H), 5,15 (d, *J*= 13,6 Hz, 1H), 5,16 (d, *J*= 13,6 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,97 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 8,74 (s, 1H), 8,78 (s, 1H) y 8,96 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *DMSO-d*₆): -57,1 (s, 3F). Se preparó el 2-amino-3-(5,6-dibromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (260 mg, 86 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(5,6-dibromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona (280 mg). Se preparó la 1-(5,6-dibromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona (300 mg) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 182 parte g usando cloroacetona y carbonato de potasio, excepto por partir de 5,6-dibromo-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (1,18 g). Se preparó la 5,6-dibromo-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (1,18 g, 75 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 182 parte f, excepto por partir de 3-amino-5,6-dibromo-2-metilpiridina (1,5 g) y por usar tolueno en lugar de cloroformo. Se preparó la 3-amino-5,6-dibromo-2-metilpiridina (2,53 g, 89 %) mediante bromación de 3-amino-5-bromo-2-metilpiridina (2 g, descrito en el Ejemplo 182) con *N*-bromosuccinimida (2,1 g) en acetonitrilo (80 ml) a 50 °C.

EJEMPLO 196. N-[1-Ciano-2-(5,6-dibromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 3.043)

[0531] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5,6-dibromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (60 mg, descrito en el Ejemplo 195) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzóilo (28 µl), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (44 mg, 47 %). EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 562. RMN-¹H: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,68 (s, 3H), 5,13 (d, *J*= 13,2 Hz, 1H), 5,18 (d, *J*= 13,2 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,94 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 8,74 (s, 1H), 8,79 (s, 1H) y 9,04 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *DMSO-d*₆): -41,9 (s, 3F).

EJEMPLO 197. N-[1-Ciano-2-(5-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 3.044).

[0532] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (33 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (46 mg, 84 %). R_f= 0,4 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 468. RMN-¹H: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,69 (s, 3H), 5,06-5,24 (m, 2H), 7,44 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 7,97 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 8,12 (d, *J*= 9,0 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H) y 8,96 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *DMSO-d*₆): -57,1 (s, 3F). Se preparó el 2-amino-3-(5-bromo-2*H*-

pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo [40 mg, 73 %; Rf= 0,35 (AE)] usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(5-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona (50 mg). Se preparó la 1-(5-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona [80 mg, 12 %; Rf= 0,25 (AE/heptano 2:1)] usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 182 parte g usando cloroacetona y carbonato de potasio, excepto por partir de 5-bromo-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (0,5 g). Se preparó la 5-bromo-1*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridina (0,5 g, 24 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 182 parte f, excepto por partir de 3-amino-6-bromo-2-metilpiridina (2 g). Se preparó la 3-amino-6-bromo-2-metilpiridina [3,2 g, 93%; Rf= 0,75 (AE/heptano 1:1)] usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 182 parte e, excepto por partir de 6-bromo-2-metil-3-nitropiridina (4 g).

10

EJEMPLO 198. N-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-2-fluoro-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 3.056)

[0533] Se agitaron ácido 2-fluoro-4-trifluorometoxibenzoico (80 mg, 0,357 mmol), clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC.HCl, 78 mg, 0,4 mmol), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt.H₂O, 69 mg, 0,45 mmol) y *N*-metilmorfolina (71 µl) en DMF (2 ml) durante 20 minutos a temperatura ambiente antes de añadir 2-amino-3-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg, 0,357 mmol, descrito en el Ejemplo 182). Se agitó la mezcla durante una noche a temperatura ambiente, se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con AE. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (17 mg, 9 %). EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 486. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,91 (s, 3H), 4,90 (d, *J*= 14,1 Hz, 1H), 5,08 (d, *J*= 14,1 Hz, 1H), 7,07 (d, *J*= 12,1 Hz, 1H), 7,17 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 8,02 (d, *J*= 12,1 Hz, 1H), 8,15-8,28 (m, 2H), 8,38 (s, 1H) y 8,62 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -108,6 (td, *J*= 11,9, 9,2 Hz, 1F) y -58,3 (s, 3F). Se preparó el ácido 2-fluoro-4-trifluorometoxibenzoico como sigue:

a. Se calentaron a reflujo en tolueno (30 ml) 1-bromo-2-fluoro-4-trifluorometoxibenceno (0,9 g), tributil(vinil)estaño (1,32 g) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (0,127 mg). Tras terminar la reacción monitorizada por TLC, se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó entonces con una solución acuosa saturada de fluoruro de potasio durante una noche. Se diluyó la mezcla con AE y se filtró por una almohadilla de Celite® que se aclaró con más AE. Se lavó el filtrado con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando 2-fluoro-4-trifluorometoxi-1-vinilbenceno que se usó directamente en la siguiente etapa.

b. Se trató con gas ozono durante 10 minutos 2-fluoro-4-trifluorometoxi-1-vinilbenceno disuelto en una mezcla de DCM (38 ml) y metanol (12 ml). Después de agitar durante 1000 minutos a -78 °C, se purgó la mezcla durante 2 minutos con oxígeno y durante 20 minutos con nitrógeno y se inactivó entonces con sulfuro de dimetilo (0,5 ml) seguido de una solución de tiosulfato de sodio al 10 % (10 ml) y se diluyó con DCM. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando 2-fluoro-4-trifluorometoxibenzaldehído que se dedicó directamente a la siguiente etapa.

c. Se añadió una solución de clorito de sodio (510 mg) y fosfato de sodio monobásico (810 mg) en agua (6 ml) a una mezcla de 2-metil-2-buteno (2 ml) y 2-fluoro-4-trifluorometoxibenzaldehído y se agitó la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con una solución acuosa de hidróxido de sodio y se lavó con dietiléter. Se acidificó la fase acuosa y se extrajo con AE. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida, procurando ácido 2-fluoro-4-trifluorometoxibenzoico en forma de un sólido (290 mg, 37 % en tres etapas). RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 7,06 (d, *J*= 10,9 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J*= 8,8, 0,9 Hz, 1H) y 8,10 (t, *J*= 8,4 Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -103,6 (dd, *J*= 10,6, 8,6 Hz, 1F) y -58,2 (s, 3F).

50

EJEMPLO 199. N-[2-(5-Bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 4.001)

[0534] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5-bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (140 mg, 84 %). Rf= 0,55 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 468. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,69 (s, 3H), 5,20 (d, *J*= 13,5 Hz, 1H), 5,23 (d, *J*= 13,4 Hz, 1H), 7,53 (d, *J*= 8,2 Hz, 2H), 7,96 (d, *J*= 8,7 Hz, 2H), 8,04 (d, *J*= 0,9 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,96 (s, 1H) y 9,05 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).

[0535] Se preparó el 2-amino-3-(5-bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo [0,35 g, 79 %, Rf= 0,3 (100 % de AE)] usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(5-bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-2-il)propan-2-ona (0,4 g). RMN-¹H: (400 MHz, *CLOROFORMO-d*): 1,65 (s, 3H), 2,22 (s, 2H), 4,59 (d, *J*= 13,6 Hz, 1H), 4,65 (d, *J*= 13,6 Hz, 1H), 7,79 (d, *J*= 1,3 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H) y 9,09 (t, *J*= 1,0 Hz, 1H).

[0536] Se preparó la 1-(5-bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-2-il)propan-2-ona como sigue:

a. Se añadió HCl (12 N, 1 ml) a temperatura ambiente a una suspensión de hierro (6,4 g) en etanol (60 ml). Después de calentar la mezcla a 65 °C durante 2 horas, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio en agua (25 %, 20 ml) seguida de una suspensión de 2-bromo-4-metil-5-nitropiridina (5 g) en etanol. Después de calentar la mezcla a 65 °C durante 3 horas, se permitió enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite® que se aclaró con más etanol. Se concentró el filtrado a presión reducida, produciendo un residuo que se incorporó a AE y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando 5-amino-2-bromo-4-metilpiridina (4,4 g) que se usó directamente en la siguiente etapa.

b. Se añadió anhídrido acético (3,5 ml) a temperatura ambiente a una mezcla de 5-amino-2-bromo-4-metilpiridina (4,4 g) y acetato de potasio (1,8 g) en cloroformo (125 ml) y se calentó a reflujo la mezcla durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadió nitrito de isoamilo (2,5 ml) y 18-corona-6-éter (0,5 g) y se calentó la mezcla a reflujo durante 26 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite®. Se concentró el filtrado a presión reducida, produciendo un residuo que se trató con una suspensión de carbonato de potasio en metanol (125 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró la mezcla a presión reducida, produciendo un residuo que se extrajo con AE y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se trituró con una mezcla de DCM y heptano, dando 5-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina [1,35 g, 30 % de rendimiento global a partir de 5 g de 2-bromo-4-metil-5-nitropiridina; se recuperó también *N*-(6-bromo-4-metil-piridin-3-il)acetamida (3,2 g)]. RMN-¹H: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 8,05 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,88 (s, 1H) y 13,81 (s a, 1H).

c. Se añadió cloroacetona a temperatura ambiente a una mezcla de 5-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina (1,6 g) y carbonato de potasio (637 mg) en acetona. Después de calentar la mezcla a reflujo durante 4 horas, se concentró la mezcla a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando 1-(5-bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-2-il)propan-2-ona [0,4 g, 23 %, Rf= 0,25 (AE/heptano 2:1)] junto con 1-(5-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il)propan-2-ona [1 g, 58 %, Rf= 0,45 (AE/heptano 1:1)]. RMN-¹H: (400 MHz, *CLOROFORMO-d*): 2,28 (s, 3H), 5,31 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,98 (s, 1H) y 9,06 (s, 1H).

EJEMPLO 200. *N*-[2-(5-Bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 4.002)

[0537] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5-bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg, descrito en el Ejemplo 199) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzilo (92 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (150 mg, 87 %). EM (ES): *M/Z* [*M+H*]= 484. RMN-¹H: (400 MHz, *DMSO-d*₆): 1,69 (s, 3H), 5,20 (d, *J*= 13,5 Hz, 1H), 5,27 (d, *J*= 13,5 Hz, 1H), 7,88 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,93 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 8,04 (d, *J*= 1,2 Hz, 1H), 8,54 (d, *J*= 0,6 Hz, 1H) y 9,05 (d, *J*= 1,1 Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, *DMSO-d*₆): -41,9 (s, 3F).

EJEMPLO 201. *N*-[2-(4-Bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 4.003)

[0538] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar una mezcla 1:1 de 2-amino-3-(4-bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo y 2-amino-3-(4-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg), se aisló el compuesto del título después de purificación por HPLC semipreparativa en forma de un sólido blanco (50 mg). Rf= 0,5 (AE/heptano 1:1). EM (ES): *M/Z* [*M+H*]= 468. RMN-¹H: (500 MHz, *DMSO-d*₆): 1,70 (s, 3H), 5,21 (s a, 2H), 7,45 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,93 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,93 (s a, 1H) y 9,24 (s, 1H).

[0539] Se preparó la mezcla de 2-amino-3-(4-bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo y 2-amino-3-(4-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il)-2-metilpropionitrilo [0,4 g, 77 %, Rf= 0,3 (100 % de AE)] usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de una mezcla 1:1 de 1-(4-bromo-2*H*-

pirazolo[3,4-c]piridin-2-il)propan-2-ona y 1-(4-bromo-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)propan-2-ona (0,47 g) que se preparó como sigue:

- 5 a. Se añadió gota a gota nitrito de isoamilo (4,4 ml, 1,5 equivalentes molares) a una solución de 2-amino-5-bromo-4-metil-3-nitropiridina (5 g) en acetoniitrilo (120 ml) a 0 °C y se dejó calentar entonces a temperatura ambiente durante una noche. Se volvió a enfriar la mezcla a 0° C antes de añadir más nitrito de isoamilo (4,4 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se concentró la mezcla a presión reducida, produciendo un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando 3-bromo-4-metil-5-nitropiridina en forma de un sólido blanco [R = 0,75 (AE/heptano 3:7)].
- 10 b. Se añadió HCl (12 N, 0,7 ml) a temperatura ambiente a una suspensión de hierro (4,3 g) en etanol (70 ml). Después de calentar la mezcla a 65 °C durante 2 horas, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio en agua (25 %, 14 ml), seguida de una suspensión de 3-bromo-4-metil-5-nitropiridina (3,34 g) en etanol. Después de calentar la mezcla a 65 °C durante 3 horas, se permitió enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se filtró a través
- 15 de una almohadilla de Celite® que se aclaró con más etanol. Se concentró el filtrado a presión reducida, produciendo un residuo que se incorporó a AE y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando 3-amino-5-bromo-4-metilpiridina [2,8 g, 97 %, Rf= 0,75 (AE/heptano 1:1)].
- 20 c. Se añadió anhídrido acético (2,2 ml) a temperatura ambiente a una mezcla de 3-amino-5-bromo-4-metilpiridina (2,8 g) y acetato de potasio (1,2 g) en cloroformo (125 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadió nitrito de isoamilo (1,6 ml) y 18-corona-6-éter (0,5 g) y se calentó la mezcla a reflujo durante 26 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtró la mezcla a través
- 25 de una almohadilla de Celite®. Se concentró el filtrado a presión reducida, produciendo un residuo que se trató con una suspensión de carbonato de potasio en metanol (125 ml) a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró la mezcla a presión reducida, produciendo un residuo que se extrajo con AE y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se trituró con una mezcla de DCM y heptano, dando 4-bromo-1H-pirazolo[3,4-c]piridina [1 g, 34 %, Rf= 0,4 (AE/heptano 1:1)]. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 8,25 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,06 (s, 1H) y 14,02 (s a, 1H).
- 30 d. Se añadió cloroacetona (0,5 g) a temperatura ambiente a una mezcla de 4-bromo-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (1 g) y carbonato de potasio (0,39 g) en acetona. Después de calentar la mezcla a reflujo durante 5 horas, se concentró la mezcla a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando una mezcla 1:1 de 1-(4-bromo-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-2-il)propan-2-ona y 1-(4-bromo-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-
- 35 il)propan-2-ona [0,85 g, 66 %, Rf= 0,2 (AE/heptano 1:1)].

EJEMPLO 202. N-[2-(7-Bromo-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 4.005)

- 40 [0540] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(7-bromo-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (151 mg, 90 %). Rf= 0,25 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 468. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,71 (s, 3H), 5,09-5,41 (m, 2H), 7,52 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,76 (d, J= 5,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J= 5,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 8,70 (s, 1H) y 8,93 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -57,1 (s, 3F).
- 45 [0541] Se preparó 2-amino-3-(7-bromo-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo [0,84 g, 85 %, Rf= 0,3 (100 % de AE)] usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(7-bromo-2H-pirazolo[3,4-c]piridin-2-il)propan-2-ona (0,9 g) que se preparó como sigue:
- 50 a. Se añadió HCl (12 N, 2 ml) a temperatura ambiente a una suspensión de hierro (12,8 g) en etanol (120 ml). Después de calentar la mezcla a 65 °C durante 2 horas, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio en agua (25 %, 40 ml) seguida de una suspensión de 2-bromo-4-metil-3-nitropiridina (10 g) en etanol. Después de calentar la mezcla a 65 °C durante 3 horas, se permitió enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se filtró a través
- 55 de una almohadilla de Celite® que se aclaró con más etanol. Se concentró el filtrado a presión reducida, produciendo un residuo que se incorporó a AE y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando 3-amino-2-bromo-4-metilpiridina en forma de un sólido marrón claro (7,3 g, 85 %).
- b. Se añadió una solución de nitrito de sodio (1,9 g) en agua (5 ml) a una mezcla de 3-amino-2-bromo-4-metilpiridina

(4,5 g) y acetato de potasio (2,84 g) en ácido acético (100 ml) a 10 °C y se calentó la mezcla a 60 °C durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se concentró la mezcla a presión reducida, produciendo un residuo que se extrajo con AE y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), 5 procurando 7-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina (1,2 g, 25 %).

c. Se añadió cloroacetona (0,5 g) a temperatura ambiente a una mezcla de 7-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridina (1 g) y carbonato de potasio (0,39 g) en acetona. Después de calentar la mezcla a reflujo durante 5 horas, se concentró la mezcla a presión reducida, dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando 1-(7-bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-2-il)propan-2-ona [0,93 g, 72 %, Rf= 0,25 (AE/heptano 2:1)] junto con 1-(7-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-1-il)propan-2-ona [0,25 g, 19 %, Rf= 0,5 (AE/heptano 2:1)].

EJEMPLO 203. N-[2-(7-Bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 4.006)

15

[0542] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(7-bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (100 mg, descrito en el Ejemplo 202) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzóilo (93 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (153 mg, 89 %). Rf= 0,25 (AE/heptano 1:1). EM (ES): M/Z [M+H]= 484. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,70 (s, 3H), 5,18 (d, *J*= 13,5 Hz, 1H), 5,33 (d, *J*= 13,5 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*= 5,8 Hz, 1H), 7,87-7,90 (m, 3H), 7,96 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H) y 9,01 (d, *J*= 1,1 Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-*d*₆): -42,0 (s, 3F).

20

EJEMPLO 204. N-[2-(5-Bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 5.001)

25

[0543] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5-bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (35 mg), se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (28 mg, 48 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 468. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,99 (s, 3H), 4,93 (d, *J*= 2,1 Hz, 2H), 7,31 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 7,91 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,25 (d, *J*= 2,1 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H) y 8,73 (d, *J*= 2,3 Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -58,1 (s, 3F).

30

[0544] Se preparó el 2-amino-3-(5-bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (70 mg, 80 %) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1 parte b, excepto por partir de 1-(5-bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona (79 mg) que se preparó como sigue:

35

a. Se añadió cloroacetona (0,26 ml) a temperatura ambiente a una mezcla de 5-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridina (0,5 g, Synthonix Corporation, Wake Forest, NC-USA) y carbonato de potasio (0,19 g) en acetona (20 ml). Después de calentar la mezcla a reflujo durante 6 horas, se concentró la mezcla a presión reducida dando un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando 1-(5-bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)propan-2-ona (85 mg, 13 %) junto con 1-(5-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-1-il)propan-2-ona (0,37 g, 58 %).

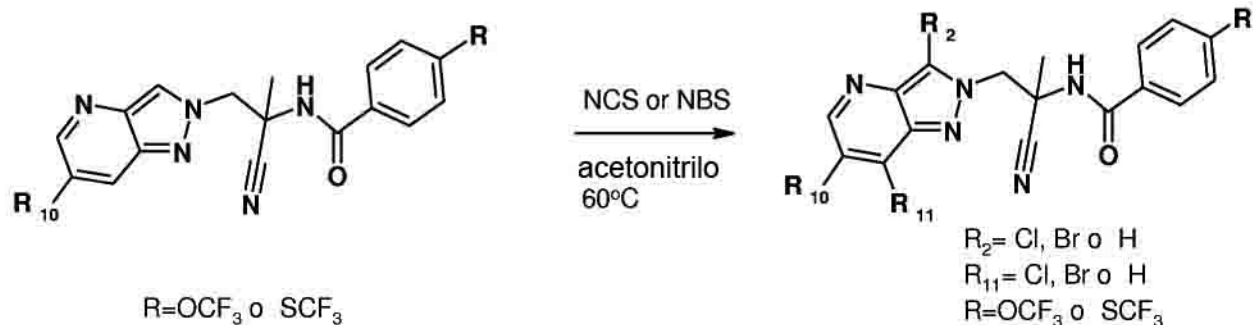
40

EJEMPLO 205. N-[2-(5-Bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 5.002)

[0545] Usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, excepto por usar 2-amino-3-(5-bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (35 mg, descrito en el Ejemplo 204) y cloruro de 4-trifluorometiltiobenzóilo, se aisló el compuesto del título en forma de un sólido blanco (30,7 mg, 50 %), EM (ES): M/Z [M+H]= 484. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,99 (s, 3H), 4,94 (d, *J*= 1,6 Hz, 2H), 7,76 (d, *J*= 8,2 Hz, 1H), 7,90 (d, *J*= 8,4 Hz, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,26 (d, *J*= 2,1 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H) y 8,74 (d, *J*= 2,1 Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -42,2 (s, 3F).

50

[0546] Se prepararon los compuestos de los Ejemplos 206 y 207 según el siguiente esquema de reacción general:



Producto final

5 **[0547]**

V= N; W= C-H; X= C-R₁₀; Y= C-R₁₁;

Q= C-R₂; P= N;

10

R₃= R₄= H; a= 1; R₅= CH₃; R₆= H;

Z= C(O); R₇= p-fenil-R.

15 **EJEMPLO 206. N-[1-Ciano-2-(3,6-dicloro-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 3.017)**

[0548] Se calentó a 60 °C durante una noche una mezcla de N-[2-(6-cloro-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (134 mg descrita en el Ejemplo 180) y N-clorosuccinimida (51 mg) en acetónitrilo (3,5 ml). Se concentró la mezcla a presión reducida, produciendo un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (129 mg, 89 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 458. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,78 (s, 3H), 5,10-5,20 (m, 2H), 7,53 (d, J= 8,3 Hz, 2H), 7,97 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 8,43 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,59 (d, J= 2,0 Hz, 1H) y 8,99 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆): -57,1 (s, 3F).

25

EJEMPLO 207. N-[2-(3-Bromo-6-cloro-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 3.019)

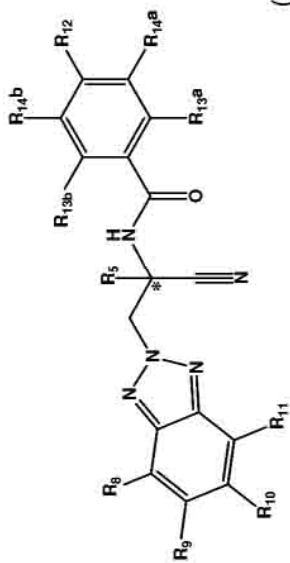
[0549] Se calentó a 60 °C durante una noche una mezcla de N-[2-(6-cloro-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (134 mg descrita en el Ejemplo 180) y N-bromosuccinimida (68 mg) en acetónitrilo (3,5 ml). Se concentró la mezcla a presión reducida, produciendo un residuo que se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (125 mg, 80 %). EM (ES): M/Z [M+H]= 502. RMN-¹H: (400 MHz, DMSO-d₆): 1,78 (s, 3H), 5,10-5,22 (m, 2H), 7,52 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,98 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 8,43 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 8,58 (d, J= 1,9 Hz, 1H) y 9,00 (s, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆): -57,1 (s, 3F).

35

[0550] La Tabla 1 siguiente muestra comuestos específicos englobados por la fórmula (I) que tienen la estructura (IJ):

Tabla 1

(Ij)													
Nº de comp.	R ₁₂	R _{13a}	R _{13b}	R _{14a}	R _{14b}	R ₅	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	Rotación óptica		
1.001	OCF ₃	H	H	H	H	Me	H	Cl	H	H	(+)/(-)		
1.002	CF ₃	H	H	H	H	Me	H	Cl	H	H	(+)/(-)		
1.003	SCF ₃	H	H	H	H	Me	H	Cl	H	H	(+)/(-)		
1.004	OCF ₃	H	H	H	H	Me	H	H	H	H	(+)/(-)		
1.005	SCF ₃	H	H	H	H	Me	H	H	H	H	(+)/(-)		
1.006	OCF ₃	H	H	H	H	Me	H	Me	H	H	(+)/(-)		
1.007	SCF ₃	H	H	H	H	Me	H	Me	H	H	(+)/(-)		
1.008	OCF ₃	H	H	H	H	Me	H	CF ₃	H	H	(+)/(-)		
1.009	SCF ₃	H	H	H	H	Me	H	CF ₃	H	H	(+)/(-)		
1.010	OCF ₃	H	H	H	H	Me	H	Cl	Cl	H	(+)/(-)		
1.011	SCF ₃	H	H	H	H	Me	H	Cl	Cl	H	(+)/(-)		
1.012	OCF ₃	H	H	H	H	Me	Cl	H	Cl	H	(+)/(-)		
1.013	SCF ₃	H	H	H	H	Me	Cl	H	Cl	H	(+)/(-)		
1.014	OCF ₃	H	H	H	H	Me	Cl	H	CF ₃	H	(+)/(-)		
1.015	SCF ₃	H	H	H	H	Me	Cl	H	CF ₃	H	(+)/(-)		
1.016	OCF ₃	H	H	H	H	Me	H	CN	H	H	(+)/(-)		
1.017	SCF ₃	H	H	H	H	Me	H	CN	H	H	(+)/(-)		
1.018	OCF ₃	H	H	H	H	Me	CF ₃	H	CF ₃	H	(+)/(-)		



(continuación)

Nº de comp.	R ₁₂	R _{13a}	R _{13b}	R _{14a}	R _{14b}	R ₅	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	Rotación óptica
1.019	SCF ₃	H	H	H	H	Me	CF ₃	H	C F ₃	H	(+)/(-)
1.020	OCF ₃	H	H	H	H	Me	H	Br	H	H	(+)/(-)
1.021	SCF ₃	H	H	H	H	Me	H	Br	H	H	(+)/(-)
1.022	SOCF ₃	H	H	H	H	Me	H	CN	H	H	(+)/(-)
1.023	SOCF ₃	H	H	H	H	Me	Cl	H	CF ₃	H	(+)/(-)
1.024	SOCF ₃	H	H	H	H	Me	Cl	H	Cl	H	(+)/(-)
1.025	SO ₂ CF ₃	H	H	H	H	Me	Cl	H	Cl	H	(+)/(-)
1.026	SO ₂ CF ₃	H	H	H	H	Me	H	CF ₃	H	H	(+)/(-)
1.027	SO ₂ CF ₃	H	H	H	H	Me	H	CN	H	H	(+)/(-)
1.028	SO ₂ CF ₃	H	H	H	H	Me	Cl	H	CF ₃	H	(+)/(-)
1.029	SO ₂ CF ₃	H	H	H	H	Me	H	H	H	H	(+)/(-)
1.030	SO ₂ CF ₃	H	H	H	H	Me	H	Me	H	H	(+)/(-)
1.031	SO ₂ CF ₃	H	H	H	H	Me	H	Cl	H	H	(+)/(-)
1.032	OPh	H	H	H	H	Me	H	Cl	H	H	(+)/(-)
1.033	OCF ₃	H	H	H	H	Me	Me	H	Cl	H	(+)/(-)
1.034	SCF ₃	H	H	H	H	Me	Me	H	Cl	H	(+)/(-)
1.035	OCF ₃	H	H	H	H	Me	H	OCF ₃	H	H	(+)/(-)
1.036	SCF ₃	H	H	H	H	Me	H	OCF ₃	H	H	(+)/(-)
1.037	OCF ₃	H	H	H	H	Me	CF ₃	H	Cl	H	(+)/(-)
1.038	SCF ₃	H	H	H	H	Me	CF ₃	H	Cl	H	(+)/(-)
1.039	OPh	H	H	H	H	Me	Me	H	Cl	H	(+)/(-)
1.040	OCF ₃	H	H	H	H	Me	H	Cl	Me	H	(+)/(-)
1.041	SCF ₃	H	H	H	H	Me	H	Cl	Me	H	(+)/(-)
1.042	OPh	H	H	H	H	Me	CF ₃	H	Cl	H	(+)/(-)
1.043	OCF ₃	H	H	H	H	Me	Cl	H	H	H	(+)/(-)

(continuación)

Nº de comp.	R ₁₂	R _{13a}	R _{13b}	R _{14a}	R _{14b}	R ₅	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	Rotación óptica
1.044	SCF ₃	H	H	H	H	Me	Cl	H	H	H	(+)/(-)
1.045	OPh	H	H	H	H	Me	Cl	H	H	H	(+)/(-)
1.046	Ph	H	H	H	H	Me	Cl	H	Cl	H	(+)/(-)
1.047	OCF ₃	H	H	H	H	Et	H	Cl	H	H	(+)/(-)
1.048	SCF ₃	H	H	H	H	Et	H	Cl	H	H	(+)/(-)
1.049	OCF ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	Cl	H	H	(+)/(-)
1.050	SCF ₃	H	H	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	H	Cl	H	H	(+)/(-)
1.051	OCF ₃	H	H	H	H	t-Bu	H	Cl	H	H	(+)/(-)
1.052	SCF ₃	H	H	H	H	t-Bu	H	Cl	H	H	(+)/(-)
1.053	t-Bu	H	H	H	H	Me	Cl	H	Cl	H	(+)/(-)
1.054	OCF ₃	H	H	H	H	Me	CN	H	CF ₃	H	(+)/(-)
1.055	SCF ₃	H	H	H	H	Me	CN	H	CF ₃	H	(+)/(-)
1.056	OCF ₃	H	H	H	H	Me	CF ₃	H	CN	H	(+)/(-)
1.057	OCF ₃	H	H	H	H	Me	Br	Cl	H	H	(+)/(-)
1.058	OCF ₃	H	H	H	H	CH ₂ OH	H	Cl	H	H	(+)/(-)
1.059	SCF ₃	H	H	H	H	CH ₂ OH	H	Cl	H	H	(+)/(-)
1.060	OCF ₃	H	H	H	H	Me	Br	H	Cl	H	(+)/(-)
1.061	OCF ₃	H	H	H	H	CH ₂ SMe	H	Cl	H	H	(+)/(-)
1.062	OCF ₃	H	H	H	H	CH ₂ OMe	H	Cl	H	H	(+)/(-)
1.063	OCF ₃	H	H	H	H	CHOSO ₂ Me	H	Cl	H	H	(+)/(-)
1.064	OCF ₃	H	H	H	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.065	SCF ₃	H	H	H	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.066	SCF ₃	H	H	H	H	Me	CF ₃	H	CN	H	(+)/(-)
1.067	OCF ₃	H	H	H	H	Me	CN	H	Cl	H	(+)/(-)
1.068	OCF ₃	H	H	H	H	Me	p-Ph-CF ₃	H	Cl	H	(+)/(-)

(continuación)

Nº de comp.	R ₁₂	R _{13a}	R _{13b}	R _{14a}	R _{14b}	R ₅	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	Rotación óptica
1.069	CHF ₃	H	H	H	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.070	OCF ₃	H	H	H	H	Me	Cl	H	OMe	H	(+)/(-)
1.071	SCF ₃	H	H	H	H	Me	Cl	H	OMe	H	(+)/(-)
1.072	OCF ₃	H	H	H	H	Me	H	OMe	H	H	(+)/(-)
1.073	SCF ₃	H	H	H	H	Me	H	OMe	H	H	(+)/(-)
1.074	OCF ₃	H	H	H	H	Me	CH ₂ NH ₂	H	Cl	H	(+)/(-)
1.075	OCF ₃	H	H	H	H	Me	Vinyl	H	Cl	H	(+)/(-)
1.076	SCF ₃	H	H	H	H	Me	Vinyl	H	Cl	H	(+)/(-)
1.077	OCF ₃	H	H	H	H	Me	CH(OH)CH ₂ OH	H	Cl	H	(+)/(-)
1.078	OCF ₃	H	H	H	H	Me	CH(F)CH ₂ F	H	Cl	H	(+)/(-)
1.079	OCF ₃	H	H	H	H	Me	Formyl	H	Cl	H	(+)/(-)
1.080	OCF ₃	H	H	H	H	Me	CH ₂ NMe ₂	H	Cl	H	(+)/(-)
1.081	OCF ₃	H	H	H	H	Me	CH ₂ OH	H	Cl	H	(+)/(-)
1.082	OCF ₃	H	H	H	H	Me	CO ₂ H	H	Cl	H	(+)/(-)
1.083	OCF ₃	H	H	H	H	Me	Br	Cl	H	Br	(+)/(-)
1.084	OCF ₃	H	H	H	H	Me	CO ₂ Me	H	Cl	H	(+)/(-)
1.085	SCF ₃	H	H	H	H	Me	Br	Cl	H	Br	(+)/(-)
1.086	OCF ₃	H	H	H	H	Me	Br	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.087	SCF ₃	H	H	H	H	Me	Br	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.088	OCF ₃	H	H	H	H	Me	Br	Cl	Br	Cl	(+)/(-)
1.089	SCF ₃	H	H	H	H	Me	Br	Cl	Br	Cl	(+)/(-)
1.090	OCF ₃	H	H	H	H	Me	F	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.091	SCF ₃	H	H	H	H	Me	F	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.092	OCF ₃	H	H	H	H	Me	Me	Cl	H	Me	(+)/(-)
1.093	SCF ₃	H	H	H	H	Me	Me	Cl	H	Me	(+)/(-)

(continuación)

Nº de comp.	R ₁₂	R _{13a}	R _{13b}	R _{14a}	R _{14b}	R ₅	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	Rotación óptica
1.094	OCF ₃	H	H	H	H	Me	F	Br	H	Me	(+)/(-)
1.095	SCF ₃	H	H	H	H	Me	F	Br	H	Me	(+)/(-)
1.096	OCF ₃	H	H	H	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)
1.097	OCF ₃	H	H	H	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(-)
1.098	CN	H	H	H	H	Me	Br	Cl	H	Br	(+)/(-)
1.099	OCH ₂ CHF ₂	H	H	H	H	Me	Br	Cl	H	Br	(+)/(-)
1.100	I	H	H	H	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.101	CF ₃	H	H	H	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.102	CN	H	H	H	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.103	OCH ₂ CHF ₂	H	H	H	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.104	SF ₅	H	H	H	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.105	SF ₅	H	H	H	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)
1.106	SF ₅	H	H	H	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(-)
1.107	SF ₅	Br	H	H	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.108	SF ₅	Cl	H	H	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.109	SF ₅	F	H	H	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.110	SF ₅	H	H	Br	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.111	SF ₅	H	H	Cl	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.112	SF ₅	H	H	F	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.113	SF ₅	Cl	H	F	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.114	SF ₅	F	H	Cl	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.115	SF ₅	F	H	F	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.116	SF ₅	Br	H	H	F	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.117	SF ₅	Cl	H	H	F	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.118	SF ₅	F	H	H	F	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)

(continuación)

Nº de comp.	R ₁₂	R _{13a}	R _{13b}	R _{14a}	R _{14b}	R ₅	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	Rotación óptica
1.119	SF ₅	F	F	H	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.120	SF ₅	H	H	F	F	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.121	SF ₅	F	F	F	F	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.122	SF ₅	Me	H	H	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.123	SF ₅	Me	H	H	F	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.124	OCF ₃	Br	H	H	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.125	OCF ₃	Cl	H	H	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.126	OCF ₃	F	H	H	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.127	OCF ₃	H	H	Br	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.128	OCF ₃	H	H	Cl	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.129	OCF ₃	H	H	F	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.130	OCF ₃	Cl	H	F	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.131	OCF ₃	F	H	Cl	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.132	OCF ₃	F	H	F	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.133	OCF ₃	Br	H	H	F	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.134	OCF ₃	Cl	H	H	F	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.135	OCF ₃	F	H	H	F	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.136	OCF ₃	F	F	H	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.137	OCF ₃	H	H	F	F	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.138	OCF ₃	F	F	F	F	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.139	OCF ₃	Me	H	H	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.140	OCF ₃	Me	H	H	F	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.141	CF ₃	Br	H	H	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.142	CF ₃	Cl	H	H	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.143	CF ₃	F	H	H	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)

(continuación)

Nº de comp.	R ₁₂	R _{13a}	R _{13b}	R _{14a}	R _{14b}	R ₅	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	Rotacion óptica
1.144	CF ₃	H	H	Br	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.145	CF ₃	H	H	Cl	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.146	CF ₃	H	H	F	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.147	CF ₃	Cl	H	F	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.148	CF ₃	F	H	Cl	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.149	CF ₃	F	H	F	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.150	CF ₃	Br	H	H	F	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.151	CF ₃	Cl	H	H	F	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.152	CF ₃	F	H	H	F	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.153	CF ₃	F	F	H	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.154	CF ₃	H	H	F	F	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.155	CF ₃	F	F	F	F	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.156	CF ₃	Me	H	H	H	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)
1.157	CF ₃	Me	H	H	F	Me	Cl	Cl	H	Cl	(+)/(-)

[0551] Los compuestos de fórmula general (IJ) que son de particular interés incluyen, pero sin limitación:

- 5 *N*-[2-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.001)
N-[2-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilbenzamida (compuesto nº 1.002)
N-[2-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.003)
- 10 *N*-[2-(2*H*-Benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.004)
N-[2-(2*H*-Benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.005)
N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.006)
- 15 *N*-[1-Ciano-1-metil-2-(5-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.007)
N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.008)
- 20 *N*-[1-Ciano-1-metil-2-(5-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.009)
N-[1-Ciano-2-(5,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.010)
N-[1-Ciano-2-(5,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.011)
- 25 *N*-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.012)
N-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.013)
- 30 *N*-[2-(4-Cloro-6-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.014)
N-[2-(4-Cloro-6-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.015)
- 35 *N*-[1-Ciano-2-(5-ciano-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.016)
N-[1-Ciano-2-(5-ciano-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.017)
- 40 *N*-[2-(4,6-Bis(trifluorometil)-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.018)
N-[2-(4,6-Bis(trifluorometil)-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.019)
- 45 *N*-[2-(5-Bromo-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.020)
N-[2-(5-Bromo-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.021)
N-[1-Ciano-2-(5-ciano-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida (compuesto nº 1.022)
- 50 *N*-[2-(4-Cloro-6-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida (compuesto nº 1.023)
N-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfinilbenzamida (compuesto nº 1.024)
- 55 *N*-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonylbenzamida (compuesto nº 1.025)
N-[1-Ciano-1-metil-2-(5-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometilsulfonylbenzamida (compuesto nº 1.026)

- N*-[1-Ciano-1-metil-2-(5-ciano-2*H*-benzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (compuesto nº 1.027)
- N*-[2-(4-Cloro-6-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (compuesto nº 1.028)
- 5 *N*-[2-(2*H*-Benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (compuesto nº 1.029)
- N*-[1-Ciano-1-metil-2-(5-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (compuesto nº 1.030)
- 10 *N*-[2-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (compuesto nº 1.031)
- N*-[2-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida (compuesto nº 1.032)
- N*-[2-(6-Cloro-4-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.033)
- 15 *N*-[2-(6-Cloro-4-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.034)
- N*-[1-Ciano-1-metil-2-(5-trifluorometoxi-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.035)
- 20 *N*-[1-Ciano-1-metil-2-(5-trifluorometoxi-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.036)
- N*-[2-(6-Cloro-4-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.037)
- 25 *N*-[2-(6-Cloro-4-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.038)
- N*-[2-(6-Cloro-4-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida (compuesto nº 1.039)
- 30 *N*-[2-(5-Cloro-6-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.040)
- N*-[1-Ciano-1-metil-2-(5-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.041)
- N*-[2-(6-Cloro-4-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida (compuesto nº 1.042)
- 35 *N*-[2-(4-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.043)
- N*-[2-(4-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.044)
- 40 *N*-[2-(4-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida (compuesto nº 1.045)
- N*-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]bifenil-4-carboxamida (compuesto nº 1.046)
- N*-{1-[(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-1-cianopropil}-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.047)
- 45 *N*-{1-[(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-1-cianopropil}-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.048)
- N*-{1-[(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-1-ciano-3-metilbutil}-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.049)
- 50 *N*-{1-[(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-1-ciano-3-metilbutil}-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.050)
- N*-{1-[(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-1-ciano-2,2-dimetilpropil}-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.051)
- N*-{1-[(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)metil]-1-ciano-2,2-dimetilpropil}-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.052)
- 55 *N*-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-tert-butylbenzamida (compuesto nº 1.053)
- N*-[1-Ciano-2-(4-ciano-6-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.054)

- N*-[1-Ciano-2-(4-ciano-6-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.055)
- 5 *N*-[1-Ciano-2-(6-ciano-4-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.056)
- N*-[2-(4-Bromo-5-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.057)
- 10 *N*-[2-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(hidroximetil)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.058)
- N*-[2-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(hidroximetil)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.059)
- N*-[2-(4-Bromo-6-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.060)
- 15 *N*-[2-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(metiltiometil)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.061)
- N*-[2-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(metoximetil)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.062)
- 20 *N*-[2-(5-Cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-(methanesulfonilmetil)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.063)
- N*-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.064)
- 25 (+)-*N*-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.096)
- (-)-*N*-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.097)
- N*-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.065)
- 30 *N*-[1-Ciano-2-(6-ciano-4-trifluorometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.066)
- N*-[2-(6-Cloro-4-ciano-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.067)
- 35 *N*-[2-[6-Cloro-4-(4-trifluorometilfenil)-2*H*-benzotriazol-2-il]-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.068)
- N*-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-etil]-4-(1,2,2,2-tetrafluoroetil)benzamida (compuesto nº 1.069)
- 40 *N*-[2-(4-Cloro-6-metoxi-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.070)
- N*-[2-(4-Cloro-6-metoxi-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.071)
- 45 *N*-[1-Ciano-2-(5-metoxi-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.072)
- N*-[1-Ciano-2-(5-metoxi-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.073)
- 50 *N*-[2-(4-Aminometil-6-cloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.074)
- N*-[2-(6-Cloro-4-vinil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.075)
- N*-[2-(6-Cloro-4-vinil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.076)
- 55 *N*-[2-[6-Cloro-4-(1,2-dihidroxietil)-2*H*-benzotriazol-2-il]-1-ciano-1-metil-etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.077)
- N*-[2-[6-Cloro-4-(1,2-difluoroetil)-2*H*-benzotriazol-2-il]-1-ciano-1-metil-etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.078)

1.078)

N-[2-(6-Cloro-4-formil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.079)

5 *N*-[2-(6-Cloro-4-dimetilaminometil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.080)

N-[2-(6-Cloro-4-hidroximetil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.081)

10 Ácido 6-cloro-2-[2-ciano-2-({[4-(trifluorometoxi)fenil]carbonil}amino)propil]-2*H*-benzotriazol-4-carboxílico (compuesto nº 1.082)

15 6-Cloro-2-[2-ciano-2-({[4-(trifluorometoxi)fenil]carbonil}amino)propil]-2*H*-benzotriazol-4-carboxilato de metilo (compuesto nº 1.084)

N-[2-(5-Cloro-4,7-dibromo-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.085)

20 *N*-[2-(4-Bromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.086)

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

N-[1-Ciano-2-(4,6-dibromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.088)

25 *N*-[1-Ciano-2-(4,6-dibromo-5,7-dicloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.089)

N-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-4-fluoro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.090)

30 *N*-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-4-fluoro-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.091)

N-[2-(5-Cloro-4,7-dimetil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.092)

35 *N*-[2-(5-Cloro-4,7-dimetil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.093)

N-[2-(5-Bromo-4-fluoro-7-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.094)

40 *N*-[2-(5-Bromo-4-fluoro-7-metil-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 1.095)

(+)-*N*-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.096)

45 (-)-*N*-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.097)

N-[2-(5-Cloro-4,7-dibromo-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-cianobenzamida (compuesto nº 1.098)

50 *N*-[2-(5-Cloro-4,7-dibromo-2*H*-benzotriazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzamida (compuesto nº 1.099)

N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-yodobenzamida (compuesto nº 1.100)

N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometilbenzamida (compuesto nº 1.101)

55 *N*-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-cianobenzamida (compuesto nº 1.102)

N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzamida (compuesto nº 1.103)

N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-pentafluorotiobenzamida (compuesto nº 1.104)

(+)-*N*-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-pentafluorotiobenzamida (compuesto nº 1.105)

5

(-)-*N*-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-pentafluorotiobenzamida (compuesto nº 1.106)

N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-3-fluoro-4-trifluorometilbenzamida (compuesto nº 1.146)

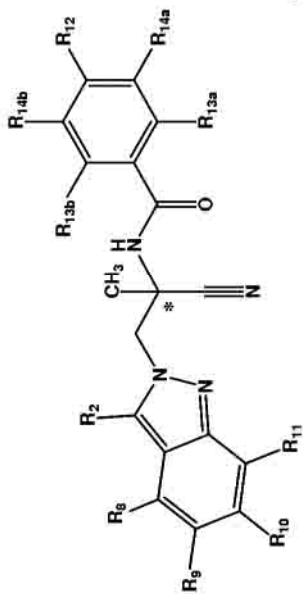
10 *N*-[1-Ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-2-fluoro-4-trifluorometilbenzamida (compuesto nº 1.143)

[0552] Los números 1.001 a 1.157 se asignan a los compuestos anteriores para identificación y referencia de aquí en adelante.

15 **[0553]** La Tabla 2 siguiente muestra compuestos específicos englobados por la fórmula (I) que tienen la estructura (IK):

Tabla 2

Nº de compuesto	R ₁₂	R _{13a}	R _{13b}	R _{14a}	R _{14b}	R ₂	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	Rotación óptica
2.001	OCF ₃	H	H	H	H	H	H	NO ₂	H	H	(+)/(-)
2.002	SCF ₃	H	H	H	H	H	H	NO ₂	H	H	(+)/(-)
2.003	OCF ₃	H	H	H	H	H	H	Cl	H	Cl	(+)/(-)
2.004	OPh	H	H	H	H	H	H	Cl	H	Cl	(+)/(-)
2.005	SCF ₃	H	H	H	H	H	H	Cl	H	Cl	(+)/(-)
2.006	OCF ₃	H	H	H	H	H	H	Cl	H	Me	(+)/(-)
2.007	SCF ₃	H	H	H	H	H	H	Cl	H	Me	(+)/(-)
2.008	OCF ₃	H	H	H	H	OMe	H	H	Cl	H	(+)/(-)
2.009	SCF ₃	H	H	H	H	OMe	H	H	Cl	H	(+)/(-)
2.010	OCF ₃	H	H	H	H	Me	H	Cl	H	Cl	(+)/(-)
2.011	SCF ₃	H	H	H	H	Me	H	Cl	H	Cl	(+)/(-)
2.012	OCF ₃	H	H	H	H	OMe	H	Cl	H	H	(+)/(-)
2.013	SCF ₃	H	H	H	H	OMe	H	Cl	H	H	(+)/(-)
2.014	OCF ₃	H	H	H	H	OEt	H	Cl	H	H	(+)/(-)
2.015	SCF ₃	H	H	H	H	OEt	H	Cl	H	H	(+)/(-)
2.016	OCF ₃	H	H	H	H	OMe	H	H	H	H	(+)/(-)
2.017	OCF ₃	H	H	H	H	O(CH ₂) ₂ OMe	H	H	Cl	H	(+)/(-)
2.018	OCF ₃	H	H	H	H	O(CH ₂) ₂ NMe ₂	H	H	Cl	H	(+)/(-)



(continuación)

Nº de compuesto	R ₁₂	R _{13a}	R _{13b}	R _{14a}	R _{14b}	R ₂	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	Rotación óptica
2.019	SCF ₃	H	H	H	H	OMe	H	Cl	H	Cl	(+)/(-)
2.020	OCF ₃	H	H	H	H	OMe	H	Cl	H	Cl	(+)/(-)
2.021	OCF ₃	H	H	H	H	OMe	Cl	H	Cl	H	(+)/(-)
2.022	SCF ₃	H	H	H	H	OMe	Cl	H	Cl	H	(+)/(-)
2.023	OCF ₃	H	H	H	H	OMe	H	H	Br	H	(+)/(-)
2.024	SCF ₃	H	H	H	H	OMe	H	H	Br	H	(+)/(-)
2.025	OCF ₃	H	H	H	H	OMe	H	H	CF ₃	H	(+)/(-)
2.026	SCF ₃	H	H	H	H	OMe	H	H	CF ₃	H	(+)/(-)
2.027	OCF ₃	H	H	H	H	OEt	H	H	Cl	H	(+)/(-)
2.028	SCF ₃	H	H	H	H	OEt	H	H	Cl	H	(+)/(-)
2.029	OCF ₃	H	H	H	H	O-n-Pr	H	H	Cl	H	(+)/(-)
2.030	SCF ₃	H	H	H	H	O-n-Pr	H	H	Cl	H	(+)/(-)
2.031	OCF ₃	H	H	H	H	O-n-Bu	H	H	Cl	H	(+)/(-)
2.032	OCF ₃	H	H	H	H	OMe	H	H	CO ₂ Me	H	(+)/(-)
2.033	OCF ₃	H	H	H	H	OMe	H	H	NO ₂	H	(+)/(-)
2.034	OCF ₃	H	H	H	H	OMe	H	H	NH ₂	H	(+)/(-)
2.035	OCF ₃	H	H	H	H	OMe	H	H	NHAc	H	(+)/(-)
2.036	OCF ₃	H	H	H	H	OMe	H	H	CONH ₂	H	(+)/(-)
2.037	OCF ₃	H	H	H	H	H	H	H	Cl	H	(+)/(-)
2.038	SCF ₃	H	H	H	H	H	H	H	Cl	H	(+)/(-)
2.039	OCF ₃	H	H	H	H	Cl	H	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.040	OCF ₃	H	H	H	H	H	Cl	H	Cl	H	(+)/(-)
2.041	SCF ₃	H	H	H	H	H	Cl	H	Cl	H	(+)/(-)
2.042	OCF ₃	H	H	H	H	Br	H	H	Cl	H	(+)/(-)
2.043	OCF ₃	H	H	H	H	H	H	H	Cl	Br	(+)/(-)

(continuación)

Nº de compuesto	R ₁₂	R _{13a}	R _{13b}	R _{14a}	R _{14b}	R ₂	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	Rotación óptica
2.044	OCF ₃	H	H	H	H	Cl	H	H	Cl	H	(+)/(-)
2.045	OCF ₃	H	H	H	H	H	H	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.046	OCF ₃	H	H	H	H	Br	Cl	H	Cl	Br	(+)/(-)
2.047	OCF ₃	H	H	H	H	H	Cl	H	Cl	Br	(+)/(-)
2.048	OCF ₃	H	H	H	H	H	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.049	SCF ₃	H	H	H	H	H	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.050	OCF ₃	H	H	H	H	Me	H	H	Cl	H	(+)/(-)
2.051	SCF ₃	H	H	H	H	H	Cl	H	Cl	Br	(+)/(-)
2.052	OCF ₃	H	H	H	H	H	Cl	H	Cl	Br	(+)
2.053	OCF ₃	H	H	H	H	H	Cl	H	Cl	Br	(-)
2.054	OCF ₃	H	H	H	H	H	Cl	H	Cl	Cl	(+)
2.055	OCF ₃	H	H	H	H	H	Cl	H	Cl	Cl	(-)
2.056	SCF ₃	H	H	H	H	H	Cl	H	Cl	Cl	(+)
2.057	SCF ₃	H	H	H	H	H	Cl	H	Cl	Cl	(-)
2.058	SF ₅	H	H	H	H	H	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.059	SF ₅	H	H	H	H	H	Cl	H	Cl	Cl	(+)
2.060	SF ₅	H	H	H	H	H	Cl	H	Cl	Cl	(-)
2.061	Cl	H	H	H	H	H	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.062	CF ₃	H	H	H	H	H	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.063	CN	H	H	H	H	H	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.064	CN	H	H	H	H	H	Cl	H	Cl	Cl	(+)
2.065	CN	H	H	H	H	H	Cl	H	Cl	Cl	(-)
2.066	CF ₂ CHF ₂	H	H	H	H	H	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.067	OPh	H	H	H	H	H	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.068	I	H	H	H	H	H	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)

(continuación)

Nº de compuesto	R ₁₂	R _{13a}	R _{13b}	R _{14a}	R _{14b}	R ₂	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	Rotación óptica
2.069	NO ₂	H	H	H	H	H	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.070	OCF ₃	H	H	H	H	H	Cl	H	Br	Cl	(+)/(-)
2.071	OCF ₃	H	H	H	H	H	Cl	H	Br	Cl	(+)
2.072	OCF ₃	H	H	H	H	H	Cl	H	Br	Cl	(-)
2.073	SCF ₃	H	H	H	H	H	Cl	H	Br	Cl	(+)/(-)
2.074	SCF ₃	H	H	H	H	H	Cl	H	Br	Cl	(+)
2.075	SCF ₃	H	H	H	H	H	Cl	H	Br	Cl	(-)
2.076	CN	H	H	H	H	H	Cl	H	Br	Cl	(+)/(-)
2.077	CN	H	H	H	H	H	Cl	H	Br	Cl	(+)
2.078	CN	H	H	H	H	H	Cl	H	Br	Cl	(-)
2.079	OCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	Br	H	(+)/(-)
2.080	OCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	Br	H	(+)
2.081	OCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	Br	H	(-)
2.082	SCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	Br	H	(+)/(-)
2.083	SCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	Br	H	(+)
2.084	SCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	Br	H	(-)
2.085	CN	H	H	H	H	H	Me	H	Br	H	(+)/(-)
2.086	CN	H	H	H	H	H	Me	H	Br	H	(+)
2.087	CN	H	H	H	H	H	Me	H	Br	H	(-)
2.088	OCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	Br	Cl	(+)/(-)
2.089	OCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	Br	Cl	(+)
2.090	OCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	Br	Cl	(-)
2.091	SCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	Br	Cl	(+)/(-)
2.092	SCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	Br	Cl	(+)
2.093	SCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	Br	Cl	(-)

(continuación)

Nº de compuesto	R ₁₂	R _{13a}	R _{13b}	R _{14a}	R _{14b}	R ₂	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	Rotación óptica
2.094	CN	H	H	H	H	H	Me	H	Br	Cl	(+)/(-)
2.095	CN	H	H	H	H	H	Me	H	Br	Cl	(+)
2.096	CN	H	H	H	H	H	Me	H	Br	Cl	(-)
2.097	OCF ₃	H	H	H	H	H	H	H	Br	Cl	(+)/(-)
2.098	OCF ₃	H	H	H	H	H	H	H	Br	Cl	(+)
2.099	OCF ₃	H	H	H	H	H	H	H	Br	Cl	(-)
2.100	SCF ₃	H	H	H	H	H	H	H	Br	Cl	(+)/(-)
2.101	SCF ₃	H	H	H	H	H	H	H	Br	Cl	(+)
2.102	SCF ₃	H	H	H	H	H	H	H	Br	Cl	(-)
2.103	CN	H	H	H	H	H	H	H	Br	Cl	(+)/(-)
2.104	CN	H	H	H	H	H	H	H	Br	Cl	(+)
2.105	CN	H	H	H	H	H	H	H	Br	Cl	(-)
2.106	OCF ₃	H	H	H	H	H	Cl	H	I	Cl	(+)/(-)
2.107	OCF ₃	H	H	H	H	H	Cl	H	I	Cl	(+)
2.108	OCF ₃	H	H	H	H	H	Cl	H	I	Cl	(-)
2.109	SCF ₃	H	H	H	H	H	Cl	H	I	Cl	(+)/(-)
2.110	SCF ₃	H	H	H	H	H	Cl	H	I	Cl	(+)
2.111	SCF ₃	H	H	H	H	H	Cl	H	I	Cl	(-)
2.112	CN	H	H	H	H	H	Cl	H	I	Cl	(+)/(-)
2.113	CN	H	H	H	H	H	Cl	H	I	Cl	(+)
2.114	CN	H	H	H	H	H	Cl	H	I	Cl	(-)
2.115	OCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	I	H	(+)/(-)
2.116	OCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	I	H	(+)
2.117	OCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	I	H	(-)
2.118	SCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	I	H	(+)/(-)

(continuación)

Nº de compuesto	R ₁₂	R _{13a}	R _{13b}	R _{14a}	R _{14b}	R ₂	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	Rotación óptica
2.119	SCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	I	H	(+)
2.120	SCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	I	H	(-)
2.121	CN	H	H	H	H	H	Me	H	I	H	(+)/(-)
2.122	CN	H	H	H	H	H	Me	H	I	H	(+)
2.123	CN	H	H	H	H	H	Me	H	I	H	(-)
2.124	OCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	I	Cl	(+)/(-)
2.125	OCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	I	Cl	(+)
2.126	OCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	I	Cl	(-)
2.127	SCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	I	Cl	(+)/(-)
2.128	SCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	I	Cl	(+)
2.129	SCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	I	Cl	(-)
2.130	CN	H	H	H	H	H	Me	H	I	Cl	(+)/(-)
2.131	CN	H	H	H	H	H	Me	H	I	Cl	(+)
2.132	CN	H	H	H	H	H	Me	H	I	Cl	(-)
2.133	OCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	Cl	H	(+)/(-)
2.134	OCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	Cl	H	(+)
2.135	OCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	Cl	H	(-)
2.136	SCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	Cl	H	(+)/(-)
2.137	SCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	Cl	H	(+)
2.138	SCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	Cl	H	(-)
2.139	CN	H	H	H	H	H	Me	H	Cl	H	(+)/(-)
2.140	CN	H	H	H	H	H	Me	H	Cl	H	(+)
2.141	CN	H	H	H	H	H	Me	H	Cl	H	(-)
2.142	OCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.143	OCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	Cl	Cl	(+)

(continuación)

Nº de compuesto	R ₁₂	R _{13a}	R _{13b}	R _{14a}	R _{14b}	R ₂	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	Rotación óptica
2.144	OCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	Cl	Cl	(-)
2.145	SCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.146	SCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	Cl	Cl	(+)
2.147	SCF ₃	H	H	H	H	H	Me	H	Cl	Cl	(-)
2.148	CN	H	H	H	H	H	Me	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.149	CN	H	H	H	H	H	Me	H	Cl	Cl	(+)
2.150	CN	H	H	H	H	H	Me	H	Cl	Cl	(-)
2.151	SF ₅	Br	H	H	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.152	SF ₅	Cl	H	H	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.153	SF ₅	F	H	H	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.154	SF ₅	H	H	Br	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.155	SF ₅	H	H	Cl	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.156	SF ₅	H	H	F	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.157	SF ₅	Cl	H	F	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.158	SF ₅	F	H	Cl	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.159	SF ₅	F	H	F	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.160	SF ₅	Br	H	H	F	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.161	SF ₅	Cl	H	H	F	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.162	SF ₅	F	H	H	F	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.163	SF ₅	F	F	H	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.164	SF ₅	H	H	F	F	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.165	SF ₅	F	F	F	F	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.166	SF ₅	Me	H	H	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.167	SF ₅	Me	H	H	F	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.168	OCF ₃	Br	H	H	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)

(continuación)

Nº de compuesto	R ₁₂	R _{13a}	R _{13b}	R _{14a}	R _{14b}	R ₂	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	Rotación óptica
2.169	OCF ₃	Cl	H	H	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.170	OCF ₃	F	H	H	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.171	OCF ₃	H	H	Br	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.172	OCF ₃	H	H	Cl	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.173	OCF ₃	H	H	F	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.174	OCF ₃	Cl	H	F	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.175	OCF ₃	F	H	Cl	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.176	OCF ₃	F	H	F	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.177	OCF ₃	Br	H	H	F	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.178	OCF ₃	Cl	H	H	F	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.179	OCF ₃	F	H	H	F	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.180	OCF ₃	F	F	H	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.181	OCF ₃	H	H	F	F	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.182	OCF ₃	F	F	F	F	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.183	OCF ₃	Me	H	H	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.184	OCF ₃	Me	H	H	F	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.185	CF ₃	Br	H	H	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.186	CF ₃	Cl	H	H	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.187	CF ₃	F	H	H	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.188	CF ₃	H	H	Br	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.189	CF ₃	H	H	Cl	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.190	CF ₃	H	H	F	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.191	CF ₃	Cl	H	F	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.192	CF ₃	F	H	Cl	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.193	CF ₃	F	H	F	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)

(continuación)

Nº de compuesto	R ₁₂	R _{13a}	R _{13b}	R _{14a}	R _{14b}	R ₂	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	Rotación óptica
2.194	CF ₃	Br	H	H	F	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.195	CF ₃	Cl	H	H	F	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.196	CF ₃	F	H	H	F	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.197	CF ₃	F	F	H	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.198	CF ₃	H	H	F	F	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.199	CF ₃	F	F	F	F	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.200	CF ₃	Me	H	H	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.201	CF ₃	Me	H	H	F	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.202	CN	Br	H	H	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.203	CN	Cl	H	H	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.204	CN	F	H	H	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.205	CN	H	H	Br	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.206	CN	H	H	Cl	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.207	CN	H	H	F	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.208	CN	Cl	H	F	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.209	CN	F	H	Cl	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.210	CN	F	H	F	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.211	CN	Br	H	H	F	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.212	CN	Cl	H	H	F	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.213	CN	F	H	H	F	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.214	CN	F	F	H	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.215	CN	H	H	F	F	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.216	CN	F	F	F	F	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.217	CN	Me	H	H	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.218	CN	Me	H	H	F	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)

(continuación)

Nº de compuesto	R ₁₂	R _{13a}	R _{13b}	R _{14a}	R _{14b}	R ₂	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	Rotación óptica
2.219	OCF ₃	H	H	CN	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.220	OCF ₃	CN	H	H	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.221	OCF ₃	H	H	CN	H	Me	Me	H	Br	Cl	(+)/(-)
2.222	OCF ₃	CN	H	H	H	Me	Me	H	Br	Cl	(+)/(-)
2.223	OCF ₃	H	H	CN	H	Me	H	H	Br	Cl	(+)/(-)
2.224	OCF ₃	CN	H	H	H	Me	H	H	Br	Cl	(+)/(-)
2.225	OCF ₃	H	H	CN	H	Me	H	H	Cl	Br	(+)/(-)
2.226	OCF ₃	CN	H	H	H	Me	H	H	Cl	Br	(+)/(-)
2.227	OCH ₃	H	H	F	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.228	F	F	H	H	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.229	H	H	H	Br	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)
2.230	Cl	Cl	H	H	H	Me	Cl	H	Cl	Cl	(+)/(-)

[0554] Los compuestos de fórmula general (IK) que son de particular interés incluyen, pero sin limitación:

- N*-[1-Ciano-1-metil-2-(5-nitro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.001)
- 5 *N*-[1-Ciano-1-metil-2-(5-nitro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 2.002)
- N*-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.003)
- N*-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida (compuesto nº 2.004)
- 10 *N*-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 2.005)
- N*-[2-(5-Cloro-7-metil-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.006)
- 15 *N*-[2-(5-Cloro-7-metil-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 2.007)
- N*-[2-(6-Cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.008)
- N*-[2-(6-Cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 2.009)
- 20 *N*-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-3-metil-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.010)
- N*-[2-(5,7-Dicloro-3-metil-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 2.011)
- 25 *N*-[2-(5-Cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.012)
- N*-[2-(5-Cloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 2.013)
- N*-[2-(5-Cloro-3-etoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.014)
- 30 *N*-[2-(5-Cloro-3-etoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 2.015)
- N*-[1-Ciano-2-(3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.016)
- 35 *N*-[2-[6-Cloro-3-(2-metoxietoxi)-2*H*-indazol-2-il]-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.017)
- N*-[2-[6-Cloro-3-(2-dimetilaminoetoxi)-2*H*-indazol-2-il]-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.018)
- 40 *N*-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 2.019)
- N*-[1-Ciano-2-(5,7-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.020)
- N*-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.021)
- 45 *N*-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 2.022)
- N*-[2-(6-Bromo-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.023)
- 50 *N*-[2-(6-Bromo-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 2.024)
- N*-[1-Ciano-2-(3-metoxi-6-trifluorometil-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.025)
- N*-[1-Ciano-2-(3-metoxi-6-trifluorometil-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 2.026)
- 55 *N*-[2-(6-Cloro-3-etoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.027)
- N*-[2-(6-Cloro-3-etoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 2.028)

- N*-[2-(6-Cloro-3-propoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.029)
- N*-[2-(6-Cloro-3-propoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 2.030)
- 5 *N*-[2-(6-Cloro-3-butoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.031)
- 2-[2-Ciano-2-metil-2-(4-trifluorometoxibenzoilamino)etil]-3-metoxi-2*H*-indazol-6-carboxilato de metilo (compuesto nº 2.032)
- 10 *N*-[1-Ciano-2-(3-metoxi-6-nitro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.033)
- N*-[2-(6-Amino-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.034)
- N*-[2-(6-Acetilamino-3-metoxi-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.035)
- 15 2-[2-Ciano-2-metil-2-(4-trifluorometoxibenzoilamino)etil]-3-metoxi-2*H*-indazol-6-carboxamida de metilo (compuesto nº 2.036)
- N*-[2-(6-Cloro-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.037)
- 20 *N*-[2-(6-Cloro-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 2.038)
- N*-[1-Ciano-1-metil-2-(3,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.039)
- 25 *N*-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.040)
- N*-[1-Ciano-2-(4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 2.041)
- N*-[2-(3-Bromo-6-cloro-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.042)
- 30 *N*-[2-(7-Bromo-6-cloro-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.043)
- N*-[1-Ciano-2-(3,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.044)
- 35 *N*-[1-Ciano-2-(6,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.045)
- N*-[1-Ciano-2-(3,7-dibromo-4,6-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.046)
- N*-[2-(7-Bromo-6,7-dicloro-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.047)
- 40 *N*-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.048)
- N*-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 2.049)
- 45 *N*-[2-(6-Cloro-3-metil-2*H*-indazol-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 2.050)
- N*-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-pentafluorotiobenzamida (compuesto nº 2.058)
- (+)-*N*-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-pentafluorotiobenzamida (compuesto nº 2.059)
- 50 (-)-*N*-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-pentafluorotiobenzamida (compuesto nº 2.060)
- N*-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-clorobenzamida (compuesto nº 2.061)
- 55 *N*-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-trifluorometilbenzamida (compuesto nº 2.062)
- N*-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-cianobenzamida (compuesto nº 2.063)
- (+)-*N*-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-cianobenzamida (compuesto nº 2.064)

(-)-*N*-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-cianobenzamida (compuesto nº 2.065)

N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzamida (compuesto nº 2.066)

5

N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-fenoxibenzamida (compuesto nº 2.067)

N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-yodobenzamida (compuesto nº 2.068)

10 *N*-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]-4-nitrobenzamida (compuesto nº 2.069)

N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]-2-fluoro-4-trifluorometilbenzamida (compuesto nº 2.187)

N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]-3-fluoro-4-trifluorometilbenzamida (compuesto nº 2.190)

15

N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]-3-fluoro-4-metoxibenzamida (compuesto nº 2.227)

N-[1-Ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]-2,4-difluorobenzamida (compuesto nº 2.228)

20 3-Bromo-*N*-[1-ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]benzamida (compuesto nº 2.229)

2,4-Dicloro-*N*-[1-ciano-1-metil-2-(4,6,7-tricloro-2*H*-indazol-2-il)etil]benzamida (compuesto nº 2.230)

[0555] Los números 2.001 a 2.230 se asignan a los compuestos anteriores para identificación y referencia de aquí en adelante.

[0556] La Tabla 3 siguiente muestra compuestos específicos englobados por la fórmula (ID):

Tabla 3

30

(ID)

Nº de compuesto	R ₁₂	R _{13a}	R _{13b}	R _{14a}	R _{14b}	Q	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	Rotacion óptica
3.001	OCF ₃	H	H	H	H	C-OMe	H	Cl	H	(+)/(-)
3.002	SCF ₃	H	H	H	H	C-OMe	H	Cl	H	(+)/(-)
3.003	OCF ₃	H	H	H	H	N	H	Br	Me	(+)/(-)
3.004	SCF ₃	H	H	H	H	N	H	Br	Me	(+)/(-)
3.005	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Cl	H	(+)/(-)
3.006	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Cl	H	(+)/(-)

(continuación)

Nº de compuesto	R ₁₂	R _{13a}	R _{13b}	R _{14a}	R _{14b}	Q	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	Rotacion óptica
3.007	OCF ₃	H	H	H	H	C-OMe	H	Br	Me	(+)/(-)
3.008	OCF ₃	H	H	H	H	C-OMe	H	Cl	Me	(+)/(-)
3.009	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Br	Me	(+)/(-)
3.010	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Cl	Me	(+)/(-)
3.011	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.012	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.013	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Cl	Cl	(+)/(-)
3.014	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Cl	Cl	(+)/(-)
3.015	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Br	Cl	(+)/(-)
3.016	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Br	Cl	(+)/(-)
3.017	OCF ₃	H	H	H	H	C-Cl	H	Cl	H	(+)/(-)
3.018	SCF ₃	H	H	H	H	C-Cl	H	Cl	H	(+)/(-)
3.019	OCF ₃	H	H	H	H	C-Br	H	Cl	H	(+)/(-)
3.020	SCF ₃	H	H	H	H	C-Br	H	Cl	H	(+)/(-)
3.021	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Cl	Br	(+)/(-)
3.022	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Cl	Br	(+)/(-)
3.023	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Br	Me	(+)/(-)
3.024	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)
3.025	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(-)
3.026	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	I	H	(+)/(-)
3.027	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	I	H	(+)
3.028	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	I	H	(-)
3.029	SF ₅	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.030	SF ₅	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)
3.031	SF ₅	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(-)
3.032	SO ₂ CF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Cl	H	(+)/(-)
3.033	SO ₂ CF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.034	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)
3.035	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(-)
3.036	OCF ₃	H	H	H	H	C-Me	H	I	H	(+)/(-)
3.037	OCF ₃	H	H	H	H	C-Me	H	I	H	(+)
3.038	OCF ₃	H	H	H	H	C-Me	H	I	H	(-)
3.039	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	I	Me	(+)/(-)
3.040	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	I	Me	(+)
3.041	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	I	Me	(-)
3.042	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	Br	Br	H	(+)/(-)
3.043	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	Br	Br	H	(+)/(-)
3.044	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	Br	H	H	(+)/(-)

(continuación)

Nº de compuesto	R ₁₂	R _{13a}	R _{13b}	R _{14a}	R _{14b}	Q	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	Rotación óptica
3.045	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	H	H	(+)/(-)
3.046	Cl	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.047	CF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.048	OPh	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.049	I	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.050	Ph	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.051	n-hexyl	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.052	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	OMe	Br	H	(+)/(-)
3.053	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	OMe	Br	H	(+)/(-)
3.054	OCF ₃	Br	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.055	OCF ₃	Cl	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.056	OCF ₃	F	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.057	OCF ₃	H	H	Br	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.058	OCF ₃	H	H	Cl	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.059	OCF ₃	H	H	F	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.060	OCF ₃	Cl	H	F	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.061	OCF ₃	F	H	Cl	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.062	OCF ₃	F	H	F	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.063	OCF ₃	Br	H	H	F	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.064	OCF ₃	Cl	H	H	F	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.065	OCF ₃	F	H	H	F	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.066	OCF ₃	F	F	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.067	OCF ₃	H	H	F	F	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.068	OCF ₃	F	F	F	F	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.069	OCF ₃	Me	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.070	OCF ₃	Me	H	H	F	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.071	SCF ₃	Br	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.072	SCF ₃	Cl	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.073	SCF ₃	F	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.074	SCF ₃	H	H	Br	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.075	SCF ₃	H	H	Cl	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.076	SCF ₃	H	H	F	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.077	SCF ₃	Cl	H	F	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.078	SCF ₃	F	H	Cl	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.079	SCF ₃	F	H	F	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.080	SCF ₃	Br	H	H	F	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.081	SCF ₃	Cl	H	H	F	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.082	SCF ₃	F	H	H	F	C-H	H	Br	H	(+)/(-)

(continuación)

Nº de compuesto	R ₁₂	R _{13a}	R _{13b}	R _{14a}	R _{14b}	Q	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	Rotación óptica
3.083	SCF ₃	F	F	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.084	SCF ₃	H	H	F	F	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.085	SCF ₃	F	F	F	F	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.086	SCF ₃	Me	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.087	SCF ₃	Me	H	H	F	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.088	SF ₅	Br	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.089	SF ₅	Cl	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.090	SF ₅	F	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.091	SF ₅	H	H	Br	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.092	SF ₅	H	H	Cl	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.093	SF ₅	H	H	F	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.094	SF ₅	Cl	H	F	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.095	SF ₅	F	H	Cl	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.096	SF ₅	F	H	F	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.097	SF ₅	Br	H	H	F	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.098	SF ₅	Cl	H	H	F	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.099	SF ₅	F	H	H	F	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.100	SF ₅	F	F	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.101	SF ₅	H	H	F	F	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.102	SF ₅	F	F	F	F	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.103	SF ₅	Me	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
3.104	SF ₅	Me	H	H	F	C-H	H	Br	H	(+)/(-)

5 **[0557]** Los compuestos de fórmula general (ID) que son de particular interés incluyen, pero sin limitación:

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

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

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

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

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

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

- N*-[2-(6-Bromo-3-metoxi-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 3.007)
- 5 *N*-[2-(6-Cloro-3-metoxi-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 3.008)
- N*-[2-(6-Bromo-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 3.009)
- 10 *N*-[2-(6-Cloro-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 3.010)
- N*-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 3.011)
- 15 *N*-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 3.012)
- N*-[1-Ciano-2-(3,6-dicloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 3.017)
- N*-[2-(3-Bromo-6-cloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 3.019)
- 20 *N*-[2-(6-Bromo-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 3.023)
- 25 (+)-*N*-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 3.024)
- (-)-*N*-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 3.025)
- N*-[1-ciano-2-(6-yodo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 3.026)
- 30 (+)-*N*-[1-Ciano-2-(6-yodo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 3.027)
- (-)-*N*-[1-Ciano-2-(6-yodo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 3.027)
- 35 *N*-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida (compuesto n° 3.029)
- (+)-*N*-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida (compuesto n° 3.030)
- (-)-*N*-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-pentafluorotiobenzamida (compuesto n° 3.030)
- 40 *N*-[2-(6-Cloro-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (compuesto n° 3.032)
- N*-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilsulfonilbenzamida (compuesto n° 3.033)
- 45 (+)-*N*-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 3.034)
- (-)-*N*-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 3.035)
- 50 *N*-[2-(6-Yodo-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 3.039)
- (+)-*N*-[2-(6-Yodo-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 3.040)
- 55 (-)-*N*-[2-(6-Yodo-7-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 3.041)
- N*-[1-Ciano-2-(5,6-dibromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 3.042)

N-[1-Ciano-2-(5,6-dibromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto n° 3.043)

5 *N*-[1-Ciano-2-(5-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 3.044)

N-[1-Ciano-1-metil-2-(2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 3.045)

N-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-clorobenzamida (compuesto n° 3.046)

10

N-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometilbenzamida (compuesto n° 3.047)

N-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-fenoxibenzamida (compuesto n° 3.048)

15 *N*-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-yodobenzamida (compuesto n° 3.049)

N-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-bifenil-4-carboxamida (compuesto n° 3.050)

N-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-hexilbenzamida (compuesto n° 3.051)

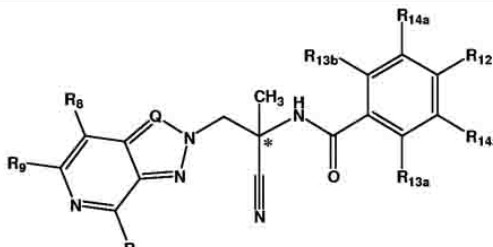
20

N-[2-(6-Bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-2-fluoro-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 3.056)

25 **[0558]** Los números 3.001 a 3.104 se asignan a los compuestos anteriores para identificación y referencia de aquí en adelante.

[0559] La Tabla 4 siguiente muestra compuestos específicos englobados por la fórmula (IF):

Tabla 4



(IF)

Nº de compuesto	R ₁₂	R _{13a}	R _{13b}	R _{14a}	R _{14b}	Q	R ₈	R ₉	R ₁₁	Rotación óptica
4.001	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
4.002	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
4.003	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	Br	H	H	(+)/(-)
4.004	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	Br	H	H	(+)/(-)
4.005	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	H	Br	(+)/(-)
4.006	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	H	Br	(+)/(-)
4.007	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	Br	H	Br	(+)/(-)
4.008	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	Br	H	Br	(+)/(-)
4.009	SF ₅	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
4.010	SF ₅	H	H	H	H	C-H	Br	H	H	(+)/(-)
4.011	SF ₅	H	H	H	H	C-H	H	H	Br	(+)/(-)
4.012	SF ₅	H	H	H	H	C-H	Br	H	Br	(+)/(-)
4.013	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)
4.014	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(-)
4.015	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	Br	H	H	(+)
4.016	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	Br	H	H	(-)
4.017	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	H	Br	(+)
4.018	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	H	Br	(-)
4.019	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	Br	H	Br	(+)
4.020	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	Br	H	Br	(-)
4.021	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)
4.022	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(-)
4.023	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	Br	H	H	(+)
4.024	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	Br	H	H	(-)
4.025	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	H	Br	(+)
4.026	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	H	Br	(-)
4.027	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	Br	H	Br	(+)
4.028	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	Br	H	Br	(-)
4.029	SF ₅	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)
4.030	SF ₅	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(-)

(continuación)

Nº de compuesto	R ₁₂	R _{13a}	R _{13b}	R _{14a}	R _{14b}	Q	R ₈	R ₉	R ₁₁	Rotación óptica
4.031	SF ₅	H	H	H	H	C-H	Br	H	H	(+)
4.032	SF ₅	H	H	H	H	C-H	Br	H	H	(-)
4.033	SF ₅	H	H	H	H	C-H	H	H	Br	(+)
4.034	SF ₅	H	H	H	H	C-H	H	H	Br	(-)
4.035	SF ₅	H	H	H	H	C-H	Br	H	Br	(+)
4.036	SF ₅	H	H	H	H	C-H	Br	H	Br	(-)

5 **[0560]** Los compuestos de fórmula general (IF) que son de particular interés incluyen, pero sin limitación,

N-[2-(5-Bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 4.001)

N-[2-(5-Bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 4.002)

10

N-[2-(4-Bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 4.003)

N-[2-(7-Bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 4.005)

15

N-[2-(7-Bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 4.006)

[0561] La Tabla 5 siguiente muestra compuestos específicos de la invención englobados por la fórmula (IG):

Tabla 5

(IG)

Nº de compuesto	R ₁₂	R _{13a}	R _{13b}	R _{14a}	R _{14b}	Q	R ₈	R ₉	R ₁₀	Rotación óptica
5.001	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
5.002	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
5.003	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	Br	H	H	(+)/(-)
5.004	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	Br	H	H	(+)/(-)
5.005	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	H	Br	(+)/(-)
5.006	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	H	Br	(+)/(-)
5.007	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	Br	H	Br	(+)/(-)
5.008	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	Br	H	Br	(+)/(-)
5.009	SF ₅	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)/(-)
5.010	SF ₅	H	H	H	H	C-H	Br	H	H	(+)/(-)
5.011	SF ₅	H	H	H	H	C-H	H	H	Br	(+)/(-)
5.012	SF ₅	H	H	H	H	C-H	Br	H	Br	(+)/(-)
5.013	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)

(continuación)

Nº de compuesto	R ₁₂	R _{13a}	R _{13b}	R _{14a}	R _{14b}	Q	R ₈	R ₉	R ₁₀	Rotación óptica
5.014	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(-)
5.015	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	Br	H	Br	(+)
5.016	OCF ₃	H	H	H	H	C-H	Br	H	Br	(-)
5.017	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)
5.018	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(-)
5.019	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	Br	H	H	(+)
5.020	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	Br	H	H	(-)
5.021	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	Br	H	Br	(+)
5.022	SCF ₃	H	H	H	H	C-H	Br	H	Br	(-)
5.023	SF ₅	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(+)
5.024	SF ₅	H	H	H	H	C-H	H	Br	H	(-)
5.025	SF ₅	H	H	H	H	C-H	Br	H	H	(+)
5.026	SF ₅	H	H	H	H	C-H	Br	H	H	(-)
5.027	SF ₅	H	H	H	H	C-H	Br	H	Br	(+)
5.028	SF ₅	H	H	H	H	C-H	Br	H	Br	(-)

5 **[0562]** Los compuestos de fórmula general (IG) que son de particular interés incluyen, pero sin limitación:

N-[2-(5-Bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 5.001)

N-[2-(5-Bromo-2*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometiltiobenzamida (compuesto nº 5.002)

10

EJEMPLO 208. Separación de los enantiómeros de *N*-[1-ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.064) produciendo (+)-*N*-[1-ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.096) y (-)-*N*-[1-ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 1.097)

15

[0563] Se prepara una solución de alimentación de *N*-[1-ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida (1,135 g, compuesto nº 1.064 descrito anteriormente) en etanol con agitación y calentamiento hasta conseguir la disolución completa. Se filtra la solución de alimentación a través de un filtro de 0,2 µm antes del uso. Se separaron los enantiómeros usando una columna CHIRALPAK®AD® (CHIRAL Technologies Inc., fase estacionaria CHIRALPAK®AD® de 20 µm de tamaño de partícula del polisacárido tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) de amilosa, diámetro interno 5 cm, longitud 50 cm y 25 °C y caudal de 120 ml/min). Se concentraron las fracciones recogidas del proceso cromatográfico para cada uno de los dos picos de elución cromatográfica usando rotavapores de sobremesa a 40 °C y 5 kPa. Después de la retirada de disolvente, se secaron los productos hasta peso constante en una estufa a vacío a 40 °C. Se aisló el eutómero diano (+)-*N*-[1-ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida del primer pico de elución con un rendimiento de recuperación del 97,5 % (0,554 g). El exceso enantiomérico porcentual es superior al 99,9 % con una rotación óptica específica media de +12,1° a una concentración de 10,4 mg/ml en CH₂Cl₂ a 22 °C, usando una longitud de onda de 589 nm con un recorrido de celda de 100 mm (medido en un polarímetro 341 de Perkin-Elmer en Robertson Microlit Laboratories Inc. Madison, NJ-USA). Se aisló el distómero (-)-*N*-[1-ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida del segundo pico de elución con un rendimiento de recuperación del 96,6 % (0,548 g). El exceso enantiomérico porcentual del distómero es superior al 99,9 % con una rotación óptica media de -12,7° a una concentración de 10,2 mg/ml en CH₂Cl₂ a 22 °C, usando una longitud de onda de 589 nm y un recorrido de celda de 100 mm (medido en un polarímetro 341 Perkin-Elmer en Robertson Microlit

20

25

30

Laboratories Inc. Madison, NJ-USA).

EJEMPLO 209. Separación de los enantiómeros de *N*-[2-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 3.011) produciendo (+)-*N*-[2-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 3.024) y (-)-*N*-[2-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 3.025)

[0564] Se prepara una solución de alimentación de *N*-[2-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (1,95 g, compuesto nº 3.011 descrito anteriormente) en etanol (220 ml) con agitación y calentamiento hasta conseguir la disolución completa. Se filtró la solución de alimentación a través de un filtro de 0,2 µm antes del uso. Se separaron los enantiómeros usando una columna CHIRALPAK®AD® (CHIRAL Technologies Inc., fase estacionaria CHIRALPAK®AD® de 20 µm de tamaño de partícula del polisacárido tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) de amilosa, diámetro interno 5 cm, longitud de 50 cm a 25 °C y caudal de 120 ml/min) con un volumen de inyección de 65 ml cada 9 min. Se concentraron las fracciones recogidas del proceso cromatográfico de cada uno de los dos picos de elución cromatográfica usando rotavapores de sobremesa a 40 °C y 5 kPa. Después de la retirada del disolvente, se secaron los productos hasta peso constante en una estufa a vacío a 40 °C. Se aisló el eutémero diano (+)-*N*-[2-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida a partir del primer pico de elución con un rendimiento de recuperación del 77,9 % (0,76 g). El exceso enantiomérico porcentual del eutémero es superior al 99,9 % con una rotación óptica media de +48,6° a una concentración de 10,1 mg/ml en CH₂Cl₂ a 22 °C, usando una longitud de onda de 589 nm (medido en un polarímetro 341 de Perkin-Elmer en Robertson Microlit Laboratories Inc. Madison, NJ-USA). Se aisló el distómero (-)-*N*-[2-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida a partir del segundo pico de elución con un rendimiento de recuperación del 84,1 % (0,82 g). El exceso enantiomérico porcentual del distómero es de un 99,2 % con una rotación óptica media de -49,0° a una concentración de 10,2 mg/ml en CH₂Cl₂ a 22 °C, usando una longitud de onda de 589 nm (medido en un polarímetro 341 de Perkin-Elmer en Robertson Microlit Laboratories Inc. Madison, NJ-USA).

EJEMPLO 210. Separación a escala preparativa de los enantiómeros de *N*-[2-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 3.011) produciendo (+)-*N*-[2-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 3.024) y (-)-*N*-[2-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 3.025)

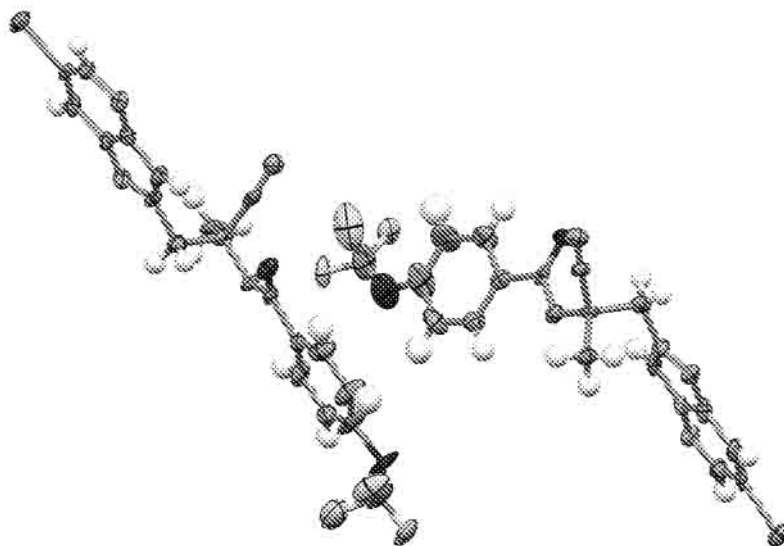
[0565] Se prepara una solución de alimentación de *N*-[2-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida racémica (43,39 g, en dos lotes de 43,0 g y 0,39 g, compuesto nº 3.011 descrito anteriormente) en etanol (la solubilidad de la alimentación era de 8,6 g/l) con agitación y calentamiento hasta conseguir la disolución completa. Se filtró la solución de alimentación a través de un filtro de 0,2 µm antes del uso. Se separaron los enantiómeros usando una columna CHIRALPAK®AD® (CHIRAL Technologies Inc., fase estacionaria CHIRALPAK®AD® de 20 µm de tamaño de partícula del polisacárido tris(3,5-dimetilfenilcarbamato) de amilosa, diámetro interno 5 cm, longitud 50 cm a 25 °C y caudal de 110 ml/min) con volumen de inyección de 65 ml cada 11 min. Se concentraron las fracciones recogidas del proceso cromatográfico para cada uno de los dos picos de elución cromatográfica usando un rotavapor de 20 l a 40 °C y 5 kPa. Después de la retirada del disolvente, se secaron los productos hasta peso constante en una estufa a vacío a 40 °C. Se aisló el eutémero diano (+)-*N*-[2-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida a partir del primer pico de elución con un rendimiento de recuperación del 89,0 % (19,3 g). El exceso enantiomérico porcentual del eutémero es superior al 99,8 % medido mediante HPLC quiral analítica usando una columna CHIRALPAK®AD® (CHIRAL Technologies Inc., 4,6 x 250 mm, a 30 °C, caudal de 0,7 ml/min de fase móvil de EtOH, tiempo de retención= 8,16 min) con una rotación óptica media de +51,6 ° a una concentración de 10,06 mg/ml en CH₂Cl₂ a 22 °C, usando una longitud de onda de 589 nm (medido en un polarímetro 341 de Perkin-Elmer en Robertson Microlit Laboratories Inc. Madison, NJ-USA). Se aisló el distómero (-)-*N*-[2-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida a partir del segundo pico de elución con un rendimiento de recuperación del 94,5 % (20,5 g). El exceso enantiomérico porcentual del distómero es del 98,8 %, medido mediante HPLC quiral analítica usando una columna CHIRALPAK®AD® (CHIRAL Technologies Inc., 4,6 x 250 mm, a 30 °C, caudal de 0,7 ml/min de fase móvil de EtOH, tiempo de retención= 12,5 min).

[0566] Se analizó el distómero mediante análisis de difracción de rayos X de monocristal usando un espécimen incoloro transparente en forma de aguja de C₁₈H₁₂BrF₃N₅O₂, dimensiones aproximadas 0,05 mm x 0,05 mm x 0,20 mm, para el análisis cristalográfico de rayos X. Se midieron los datos de intensidad de rayos X.

[0567] La integración de los datos usando una celda unitaria triclinica produjo un total de 14077 reflexiones a un ángulo θ máximo de $65,99^\circ$ (resolución de $0,84 \text{ \AA}$), de las cuales 5635 eran independientes (redundancia media de 2,498, integridad= 95,0 %, $R_{\text{int}}= 4,46 \%$, $R_{\text{sig}}= 5,47 \%$) y 5472 (97,11%) eran mayores de $2\sigma(F^2)$. Las constantes de celda finales de $a= 6,116(2) \text{ \AA}$, $b= 10,630(2) \text{ \AA}$, $c= 15,171(4) \text{ \AA}$, $\alpha= 107,99(2)^\circ$, $\beta= 95,65(2)^\circ$, $\gamma= 90,94(2)^\circ$ y volumen= $932,4(4) \text{ \AA}^3$, están basadas en el refinamiento de los centroides XYZ de las reflexiones por encima de $20 \sigma(I)$. Los coeficientes de transmisión mínimo y máximo calculados (basados en el tamaño de cristal) son de 0,5398 y 0,8438.

[0568] Se resolvió y refinó la estructura usando el paquete de software Bruker SHELXTL, usando el grupo espacial P1, con $Z= 2$ para la unidad de fórmula $C_{18}H_{12}BrF_3N_5O_2$. El refinamiento por mínimos cuadrados de matriz completa anisotrópica en F^2 con 525 variables convergía a $R1= 7,32 \%$ para los datos observados y a $wR2= 19,23 \%$ para todos los datos. La bondad de ajuste era de 1,067. El pico mayor en la síntesis de densidad electrónica de diferencia final era de $1,912 \text{ e/\AA}^3$ y el valle mayor era de $-0,662 \text{ e/\AA}^3$, con una desviación del VCM de $0,155 \text{ e/\AA}^3$. Basándose en el modelo final, la densidad calculada era de $1,664 \text{ g/cm}^3$ y el F(000) de 466 e⁻.

15

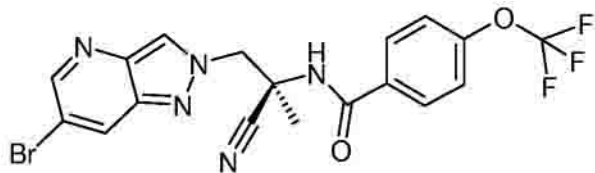


[0569] Las técnicas de rayos X modernas han posibilitado la elucidación de la configuración estereoquímica absoluta de moléculas, véanse Ladd, M. y Palmer, R. en "Structure Determination by X-Ray Crystallography, 4ª ed." Springer, 2003; Flack, H.D. "On Enantiomorph Polarity Estimation," *Acta. Cryst.* 1983, A39: 876-881; Flack, H.D. "The use of X-ray Crystallography to Determine Absolute Configuration," *Chirality* 2008, 20, 681-690 y Flack, H.D. "The use of X-ray Crystallography to Determine Absolute Configuration (II)," *Acta. Chim. Slov.* 2008, 55, 689-691; y las referencias contenidas en los mismos. Se elucidó la configuración estereoquímica absoluta basándose en el parámetro de Flack (Tabla 5). El análisis cristalográfico de rayos X dio sin ambigüedad la configuración absoluta (S) al distómero (-)-N-[2-(6-bromo-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 3.025) usando el sistema de *Cahn-Ingold-Prelog* en que se clasifican los cuatro grupos en un carbono asimétrico según un conjunto de reglas de secuencia. Para una descripción del sistema de *Cahn-Ingold-Prelog*, véase "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (Sexta edición)", Michael B. Smith and Jerry March, Wiley-Interscience Publishers, (2007) pág. 155-158 y las referencias citadas en el mismo. El eutómero (+)-N-[2-(6-bromo-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto nº 3.024) tiene entonces la configuración absoluta (R). Como se esperaba para un enantiómero, los datos de RMN-¹H y RMN-¹⁹F para el eutómero se correlacionan bien con los de la mezcla racémica y el distómero.

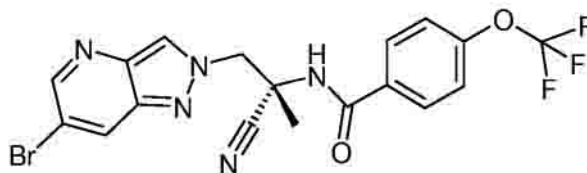
[0570] Las representaciones moleculares trazadas a continuación siguen las convenciones estándares para representar la estereoquímica. Para indicar la estereoconfiguración, los enlaces que salen del plano del dibujo hacia el lector se designan por cuñas sólidas en las que el lado ancho de la cuña está fijado al átomo que sale del plano del dibujo hacia el lector. Los enlaces que van por debajo del plano dibujo alejándose del lector se designan por cuñas discontinuas en las que el lado estrecho de la cuña está fijado al átomo más alejado del lector. Las líneas de anchura constante indican enlaces con una dirección opuesta o neutra respecto a los enlaces mostrados con cuñas sólidas o discontinuas; las líneas de anchura constante representan también enlaces en moléculas o partes de

40

moléculas en que no se pretende especificar ninguna estereoconfiguración particular.



Compuesto 3.024



Compuesto 3.025

5

Tabla 4. Datos de muestra y cristalinos para el compuesto 3.025.

	Fórmula química	C ₁₈ H ₁₂ BrF ₃ N ₅ O ₂	
	Peso de la fórmula	467,24	
	Temperatura	100(2) K	
10	Longitud de onda	1,54178 Å	
	Tamaño de cristal	0,05 x 0,05 x 0,20 mm	
	Hábito cristalino	aguja incolora transparente	
	Sistema cristalino	triclinico	
	Grupo espacial	P1	
15	Dimensiones de la celda unitaria	a= 6,116(2) Å	α= 107,99(2)°
		b= 10,630(2) Å	β= 95,65(2)°
		c= 15,171(4) Å	γ= 90,94(2)°
	Volumen	932,4(4) Å ³	
	Z	2	
20	Densidad (calculada)	1,664 mg/cm ³	
	Coefficiente de absorción	3,516 mm ⁻¹	
	F(000)	466	

Tabla 5. Recogida de datos y refinamiento de estructura para el compuesto 3.025.

25	Intervalo de teta para la recogida de datos	3,08 a 65,99°	
	Intervalos de índice	-7<=h<=7, -11 <=k<=12, -17<=l<=17	
	Reflexiones recogidas	14077	
	Reflexiones independientes	5635 [R(int) = 0,0446]	
30	Transmisión máx. y mín.	0,8438 y 0,5398	
	Técnica de resolución de la estructura	Procedimientos directos	
	Programa de resolución de la estructura	SHELXS-97 (Sheldrick, 2008)	
	Procedimiento de refinamiento	Mínimos cuadrados de matriz completa en F ²	
	Programa de refinamiento	SHELXL-97 (Sheldrick, 2008)	
35	Función minimizada	Σ w(F _o ² -F _c ²) ²	
	Datos/restricciones/parámetros	5635 / 75 / 525	
	Bondad del ajuste en F²	1,067	
	Δ/σ_{máx}	0,001	
	Índices R finales	5472 datos;	R1= 0,0732, wR2= 0,1909
40		I>2σ(I)	
	Esquema de ponderación	Todos los datos; R1= 0,0746, wR2= 0,1923	
	Parámetro estructural absoluto (desviación estándar estimada)	w=1/[σ ² (F _o ²)+(0,1113P) ² +4,5631P] en que P=(F _o ² +2F _c ²)/3	
45	Mayor diferencia entre pico y valle	0,029(29)	
	Desviación de VCM de la media	1,912 y -0,662 eÅ ⁻³	
		0,155 eÅ ⁻³	

Tabla 6. Coordenadas atómicas y parámetros de desplazamiento atómico isotrópico equivalente (Å²) para el compuesto 3.025.

U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor U_{ij} ortogonalizado

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
Br1	0.16677(12)	0.96665(8)	0.12535(6)	0.0374(2)
C1	0.995(2)	0.0633(11)	0.0600(7)	0.035(3)
C2	0.0857(17)	0.1815(11)	0.0539(7)	0.037(2)

5

(continuación)

U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor U_{ij} ortogonalizado

ES 2 551 130 T3

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
N3	0.9969(13)	0.2523(8)	0.0074(5)	0.0299(18)
C4	0.7960(13)	0.2056(9)	0.9591(5)	0.024(2)
C5	0.6470(18)	0.2596(10)	0.9041(5)	0.033(2)
N6	0.4699(11)	0.1712(9)	0.8775(5)	0.0313(17)
N7	0.4816(11)	0.0660(7)	0.9105(5)	0.0280(16)
C8	0.6840(17)	0.0865(9)	0.9623(5)	0.031(2)
C9	0.2658(14)	0.1815(9)	0.8206(5)	0.030(2)
C10	0.7917(17)	0.0092(10)	0.0120(5)	0.030(2)
C11	0.2869(14)	0.1316(9)	0.7149(5)	0.0270(18)
C12	0.3787(15)	0.9903(9)	0.6868(5)	0.030(2)
C13	0.0539(14)	0.1166(9)	0.6701(5)	0.0263(18)
N14	0.8725(14)	0.1008(9)	0.6392(5)	0.038(2)
N15	0.4138(11)	0.2192(8)	0.6829(5)	0.0305(17)
C16	0.3375(15)	0.3379(9)	0.6786(5)	0.025(2)
O17	0.1677(10)	0.3793(7)	0.7109(5)	0.0357(15)
C18	0.4689(14)	0.4129(9)	0.6310(5)	0.030(2)
C19	0.3808(18)	0.5300(10)	0.6202(8)	0.041(2)
C20	0.481(3)	0.5991(11)	0.5728(11)	0.070(4)
C21	0.678(3)	0.5567(13)	0.5382(11)	0.072(3)
C22	0.770(2)	0.4461(14)	0.5485(9)	0.053(3)
C23	0.6651(15)	0.3699(11)	0.5929(7)	0.036(2)
O24	0.824(2)	0.6213(10)	0.4995(8)	0.077(2)
C25	0.792(3)	0.7235(15)	0.4808(11)	0.069(2)
F26	0.576(2)	0.6858(13)	0.4197(8)	0.118(4)
F27	0.9090(11)	0.7608(5)	0.4249(4)	0.0510(16)
F28	0.7211(11)	0.8294(5)	0.5437(4)	0.0483(15)
Br2	0.87382(13)	0.83636(10)	0.76229(6)	0.0431(2)
C31	0.0027(15)	0.7358(10)	0.8387(5)	0.0257(16)
C32	0.2048(16)	0.7632(11)	0.8809(7)	0.0304(18)
C33	0.2838(14)	0.6810(10)	0.9328(5)	0.025(2)
N34	0.4749(11)	0.6830(9)	0.9828(5)	0.0305(18)
N35	0.4515(11)	0.5790(8)	0.0147(5)	0.0250(16)
C36	0.2585(16)	0.5108(10)	0.9898(5)	0.033(2)
C37	0.1335(15)	0.5744(9)	0.9325(5)	0.027(2)
N38	0.9269(13)	0.5451(8)	0.8878(5)	0.0294(17)
C39	0.8663(15)	0.6261(10)	0.8393(5)	0.0281(18)
C40	0.6379(14)	0.5463(11)	0.0725(5)	0.033(2)
C41	0.6504(14)	0.6185(9)	0.1767(7)	0.028(2)
C42	0.7495(15)	0.7598(10)	0.1974(7)	0.031(2)
C43	0.4317(15)	0.6288(9)	0.2102(5)	0.029(2)
N44	0.2590(14)	0.6482(9)	0.2365(5)	0.036(2)
N45	0.7928(11)	0.5448(8)	0.2254(5)	0.0278(16)
C46	0.7193(15)	0.4240(10)	0.2281(5)	0.028(2)
O47	0.5366(11)	0.3793(7)	0.1935(5)	0.0351(15)
C48	0.8774(15)	0.3530(10)	0.2802(5)	0.029(2)
C49	0.0901(18)	0.4015(11)	0.3185(8)	0.045(3)
C50	0.2178(16)	0.3341(13)	0.3663(7)	0.040(3)
C51	0.126(3)	0.2209(14)	0.3780(8)	0.065(3)
C52	0.917(2)	0.1697(11)	0.3409(9)	0.057(3)

(continuación)

U(eq) se define como un tercio de la traza del tensor U_{ij} ortogonalizado

5

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
C53	0.784(2)	0.2390(11)	0.2899(8)	0.050(3)
O54	0.2606(18)	0.1602(9)	0.4375(5)	0.069(2)
C55	0.307(3)	0.0390(14)	0.4080(9)	0.066(2)
F56	0.1697(16)	0.9408(8)	0.3552(5)	0.081(2)
F57	0.4472(14)	0.0065(8)	0.4646(4)	0.064(2)
F58	0.429(2)	0.0344(10)	0.3332(5)	0.090(3)

Tabla 7. Longitudes de enlace (Å) para el compuesto 3.025.

Br1-C1	1.897(12)	C1-C10	1.395(16)
C1-C2	1.398(16)	C2-N3	1.276(14)
N3-C4	1.367(12)	C4-C5	1.422(14)
C4-C8	1.446(12)	C5-N6	1.366(13)
N6-N7	1.359(12)	N6-C9	1.472(12)
N7-C8	1.375(13)	C8-C10	1.407(15)
C9-C11	1.545(12)	C11-N15	1.427(13)
C11-C13	1.501(12)	C11-C12	1.559(12)
C13-N14	1.149(12)	N15-C16	1.371(14)
C16-O17	1.223(11)	C16-C18	1.501(13)
C18-C23	1.405(13)	C18-C19	1.414(15)
C19-C20	1.354(17)	C20-C21	1.39(2)
C21-C22	1.36(2)	C21-O24	1.395(14)
C22-C23	1.386(16)	O24-C25	1.22(2)
C25-F27	1.306(14)	C25-F28	1.343(16)
C25-F26	1.51(2)	Br2-C31	1.929(9)
C31-C32	1.319(14)	C31-C39	1.426(14)
C32-C33	1.408(15)	C33-N34	1.325(12)
C33-C37	1.446(13)	N34-N35	1.348(12)
N35-C36	1.333(13)	N35-C40	1.481(12)
C36-C37	1.431(14)	C37-N38	1.357(12)
N38-C39	1.329(13)	C40-C41	1.523(13)
C41-C43	1.471(12)	C41-N45	1.473(11)
C41-C42	1.537(12)	C43-N44	1.165(12)
N45-C46	1.368(13)	C46-O47	1.210(11)
C46-C48	1.540(13)	C48-C53	1.385(17)
C48-C49	1.393(15)	C49-C50	1.371(16)
C50-C51	1.39(2)	C51-C52	1.38(2)
C51-O54	1.463(13)	C52-C53	1.429(17)
O54-C55	1.272(16)	C55-F57	1.282(14)
C55-F56	1.325(17)	C55-F58	1.41(2)

Tabla 8. Ángulos de enlace (°) para el compuesto 3.025.

10

ES 2 551 130 T3

C10-C1-C2	121.5(10)	C10-C1-Br1	119.6(8)
C2-C1-Br1	118.6(9)	N3-C2-C1	125.8(10)
C2-N3-C4	115.8(9)	N3-C4-C5	131.4(9)
N3-C4-C8	123.2(9)	C5-C4-C8	105.3(8)
N6-C5-C4	104.4(8)	N7-N6-C5	116.1(8)
N7-N6-C9	117.2(7)	C5-N6-C9	126.7(9)

ES 2 551 130 T3

(continuación)

N6-N7-C8	103.4(7)	N7-C8-C10	130.2(8)
N7-C8-C4	110.8(9)	C10-C8-C4	118.9(9)
N6-C9-C11	112.8(7)	C1-C10-C8	114.7(9)
N15-C11-C13	110.3(8)	N15-C11-C9	114.1(8)
C13-C11-C9	104.3(7)	N15-C11-C12	110.7(7)
C13-C11-C12	106.5(7)	C9-C11-C12	110.5(7)
N14-C13-C11	175.8(9)	C16-N15-C11	121.7(8)
O17-C16-N15	121.1(9)	O17-C16-C18	121.8(9)
N15-C16-C18	117.1(8)	C23-C18-C19	119.0(9)
C23-C18-C16	124.0(9)	C19-C18-C16	116.9(8)
C20-C19-C18	120.8(10)	C19-C20-C21	119.1(12)
C22-C21-C20	121.8(11)	C22-C21-O24	109.0(13)
C20-C21-O24	128.8(13)	C21-C22-C23	120.4(11)
C22-C23-C18	118.9(11)	C25-O24-C21	125.9(14)
O24-C25-F27	122.0(14)	O24-C25-F28	120.6(12)
F27-C25-F28	110.4(11)	O24-C25-F26	100.3(13)
F27-C25-F26	100.0(12)	F28-C25-F26	96.0(12)
C32-C31-C39	124.2(9)	C32-C31-Br2	121.7(8)
C39-C31-Br2	113.9(7)	C31-C32-C33	116.8(9)
N34-C33-C32	131.4(9)	N34-C33-C37	112.8(9)
C32-C33-C37	115.8(8)	C33-N34-N35	103.3(7)
C36-N35-N34	116.2(8)	C36-N35-C40	124.5(8)
N34-N35-C40	119.2(7)	N35-C36-C37	105.2(8)
N38-C37-C36	130.2(9)	N38-C37-C33	127.3(9)
C36-C37-C33	102.5(8)	C39-N38-C37	113.1(8)
N38-C39-C31	122.7(8)	N35-C40-C41	115.5(7)
C43-C41-N45	110.0(7)	C43-C41-C40	111.8(7)
N45-C41-C40	107.9(8)	C43-C41-C42	107.8(8)
N45-C41-C42	109.8(7)	C40-C41-C42	109.5(8)
N44-C43-C41	174.1(10)	C46-N45-C41	119.4(7)
O47-C46-N45	120.7(8)	O47-C46-C48	122.9(8)
N45-C46-C48	116.4(8)	C53-C48-C49	122.7(10)
C53-C48-C46	113.6(8)	C49-C48-C46	123.7(9)
C50-C49-C48	119.9(10)	C49-C50-C51	118.1(10)
C52-C51-C50	123.6(11)	C52-C51-O54	120.3(14)
C50-C51-O54	116.0(12)	C51-C52-C53	118.3(12)
C48-C53-C52	117.4(11)	C55-O54-C51	121.1(9)
O54-C55-F57	112.8(11)	O54-C55-F56	125.4(12)
F57-C55-F56	114.6(13)	O54-C55-F58	103.0(13)
F57-C55-F58	102.3(12)	F56-C55-F58	92.1(10)

Tabla 9. Ángulos de torsión (°) para el compuesto 3.025.

C10-C1-C2-N3	1.2(15)	Br1-C1-C2-N3	175.0(8)
C1-C2-N3-C4	-0.6(14)	C2-N3-C4-C5	177.0(9)
C2-N3-C4-C8	2.3(13)	N3-C4-C5-N6	-177.2(9)
C8-C4-C5-N6	-1.8(10)	C4-C5-N6-N7	1.5(10)
C4-C5-N6-C9	178.8(8)	C5-N6-N7-C8	-0.5(10)
C9-N6-N7-C8	-178.0(7)	N6-N7-C8-C10	-178.4(9)
N6-N7-C8-C4	-0.7(9)	N3-C4-C8-N7	177.5(8)
C5-C4-C8-N7	1.6(10)	N3-C4-C8-C10	-4.5(13)

ES 2 551 130 T3

(continuación)

C5-C4-C8-C10	179.6(8)	N7-N6-C9-C11	-99.8(9)
C5-N6-C9-C11	83.0(11)	C2-C1-C10-C8	-3.2(13)
Br1-C1-C10-C8	-177.0(7)	N7-C8-C10-C1	-177.8(9)
C4-C8-C10-C1	4.7(13)	N6-C9-C11-N15	-73.8(10)
N6-C9-C11-C13	165.7(8)	N6-C9-C11-C12	51.7(10)
C13-C11-N15-C16	46.3(11)	C9-C11-N15-C16	-70.7(10)
C12-C11-N15-C16	163.9(8)	C11-N15-C16-O17	7.6(13)
C11-N15-C16-C18	-171.3(8)	O17-C16-C18-C23	179.8(9)
N15-C16-C18-C23	-1.3(12)	O17-C16-C18-C19	-3.7(13)
N15-C16-C18-C19	175.2(8)	C23-C18-C19-C20	1.0(16)
C16-C18-C19-C20	-175.6(11)	C18-C19-C20-C21	-3.(2)
C19-C20-C21-C22	2.(3)	C19-C20-C21-O24	-170.0(15)
C20-C21-C22-C23	1.(2)	O24-C21-C22-C23	174.6(12)
C21-C22-C23-C18	-3.2(18)	C19-C18-C23-C22	2.0(14)
C16-C18-C23-C22	178.5(9)	C22-C21-O24-C25	179.7(15)
C20-C21-O24-C25	-8.(3)	C21-O24-C25-F27	-162.9(14)
C21-O24-C25-F28	49.(2)	C21-O24-C25-F26	-54.2(18)
C39-C31-C32-C33	-2.9(15)	Br2-C31-C32-C33	-178.3(7)
C31-C32-C33-N34	-179.4(9)	C31-C32-C33-C37	0.8(13)
C32-C33-N34-N35	-179.6(10)	C37-C33-N34-N35	0.3(9)
C33-N34-N35-C36	-0.7(10)	C33-N34-N35-C40	178.2(7)
N34-N35-C36-C37	0.8(11)	C40-N35-C36-C37	-178.0(8)
N35-C36-C37-N38	179.2(9)	N35-C36-C37-C33	-0.6(9)
N34-C33-C37-N38	-179.6(8)	C32-C33-C37-N38	0.3(13)
N34-C33-C37-C36	0.2(10)	C32-C33-C37-C36	-180.0(8)
C36-C37-N38-C39	-179.0(9)	C33-C37-N38-C39	0.8(13)
C37-N38-C39-C31	-2.8(13)	C32-C31-C39-N38	4.2(15)
Br2-C31-C39-N38	179.9(7)	C36-N35-C40-C41	-94.0(11)
N34-N35-C40-C41	87.2(10)	N35-C40-C41-C43	40.3(11)
N35-C40-C41-N45	161.4(7)	N35-C40-C41-C42	-79.1(10)
C43-C41-N45-C46	51.7(11)	C40-C41-N45-C46	-70.5(10)
C42-C41-N45-C46	170.2(8)	C41-N45-C46-O47	-2.3(13)
C41-N45-C46-C48	180.0(7)	O47-C46-C48-C53	-4.8(13)
N45-C46-C48-C53	172.9(8)	O47-C46-C48-C49	178.4(10)
N45-C46-C48-C49	-3.9(13)	C53-C48-C49-C50	1.5(16)
C46-C48-C49-C50	178.0(9)	C48-C49-C50-C51	-2.4(16)
C49-C50-C51-C52	3.(2)	C49-C50-C51-O54	-173.9(10)
C50-C51-C52-C53	-2.(2)	O54-C51-C52-C53	174.7(11)
C49-C48-C53-C52	-0.6(16)	C46-C48-C53-C52	-177.4(10)
C51-C52-C53-C48	0.7(18)	C52-C51-O54-C55	58.(2)
C50-C51-O54-C55	-125.1(15)	C51-O54-C55-F57	172.0(14)
C51-O54-C55-F56	-40.(2)	C51-O54-C55-F58	62.5(17)

Tabla 10. Parámetros de desplazamiento atómico anisotrópico (Å²) para el compuesto 3.025.
 El exponente del factor de desplazamiento atómico anisotrópico toma la forma: $-2\pi^2[h^2a^2U_{11}+\dots+2hka^2b^*U_{12}]$

	U₁₁	U₂₂	U₃₃	U₂₃	U₁₃	U₁₂
Br1	0.0434(5)	0.0352(5)	0.0380(5)	0.0204(4)	-0.0031(4)	-0.0037(4)
C1	0.059(7)	0.033(6)	0.019(4)	0.013(4)	0.015(4)	0.000(5)
C2	0.040(5)	0.042(6)	0.025(4)	0.007(4)	0.001(4)	0.000(4)
N3	0.030(4)	0.028(4)	0.035(4)	0.016(3)	-0.003(3)	-0.009(3)

ES 2 551 130 T3

(continuación)

El exponente del factor de desplazamiento atómico anisotrópico toma la forma: $-2\pi^2[h^2a^2U_{11}+\dots+2hka^2b^*U_{12}]$

	U₁₁	U₂₂	U₃₃	U₂₃	U₁₃	U₁₂
C4	0.022(4)	0.027(5)	0.026(4)	0.012(4)	0.005(3)	-0.009(4)
C5	0.053(6)	0.025(5)	0.025(5)	0.012(4)	0.008(4)	-0.006(4)
N6	0.025(4)	0.043(5)	0.026(4)	0.013(3)	-0.001(3)	-0.001(3)
N7	0.031(4)	0.020(4)	0.036(4)	0.015(3)	0.002(3)	-0.006(3)
C8	0.046(5)	0.021(5)	0.026(4)	0.009(4)	0.006(4)	-0.014(4)
C9	0.030(4)	0.021(5)	0.039(5)	0.011(4)	0.006(4)	0.002(3)
C10	0.043(5)	0.025(5)	0.028(4)	0.017(4)	0.007(4)	-0.003(4)
C11	0.027(4)	0.024(5)	0.032(4)	0.010(4)	0.007(3)	0.012(4)
C12	0.032(5)	0.026(5)	0.033(5)	0.012(4)	0.003(4)	0.004(4)
C13	0.025(5)	0.023(5)	0.035(4)	0.014(4)	0.004(3)	0.003(3)
N14	0.033(5)	0.030(5)	0.053(5)	0.014(4)	0.008(4)	0.002(3)
N15	0.033(4)	0.028(5)	0.036(4)	0.019(3)	0.005(3)	0.003(3)
C16	0.038(5)	0.019(5)	0.020(4)	0.010(3)	-0.006(3)	-0.004(4)
O17	0.030(3)	0.034(4)	0.049(4)	0.018(3)	0.011(3)	0.012(3)
C18	0.029(4)	0.027(5)	0.029(4)	0.005(4)	-0.006(3)	-0.005(3)
C19	0.050(6)	0.018(5)	0.052(6)	0.004(4)	0.015(5)	-0.001(4)
C20	0.100(11)	0.023(6)	0.110(11)	0.040(7)	0.056(9)	0.025(6)
C21	0.106(6)	0.029(5)	0.092(6)	0.024(4)	0.053(5)	-0.010(5)
C22	0.041(6)	0.057(8)	0.063(8)	0.016(6)	0.024(5)	-0.005(5)
C23	0.030(5)	0.037(6)	0.044(5)	0.017(4)	0.002(4)	-0.002(4)
O24	0.113(5)	0.037(4)	0.095(5)	0.029(4)	0.047(4)	-0.007(4)
C25	0.107(5)	0.041(4)	0.071(4)	0.026(4)	0.037(4)	-0.012(4)
F26	0.157(8)	0.114(7)	0.081(6)	0.021(5)	0.033(6)	-0.029(7)
F27	0.082(4)	0.040(3)	0.040(3)	0.023(3)	0.019(3)	-0.011(3)
F28	0.075(4)	0.023(3)	0.052(3)	0.018(3)	0.016(3)	0.002(3)
Br2	0.0542(5)	0.0435(7)	0.0346(5)	0.0198(5)	-0.0067(4)	0.0096(5)
C31	0.031(3)	0.027(4)	0.026(3)	0.018(3)	0.005(3)	0.005(3)
C32	0.036(4)	0.031(4)	0.028(4)	0.016(3)	0.005(3)	-0.008(3)
C33	0.026(4)	0.029(5)	0.023(4)	0.013(4)	0.004(3)	-0.003(4)
N34	0.023(4)	0.040(5)	0.029(4)	0.013(4)	0.000(3)	-0.008(3)
N35	0.030(4)	0.019(4)	0.028(4)	0.012(3)	-0.002(3)	0.003(3)
C36	0.040(5)	0.032(6)	0.035(5)	0.023(4)	0.005(4)	-0.002(4)
C37	0.029(5)	0.026(5)	0.024(4)	0.005(4)	0.005(3)	-0.002(4)
N38	0.033(4)	0.030(4)	0.025(3)	0.010(3)	-0.002(3)	-0.008(3)
C39	0.029(4)	0.031(4)	0.026(4)	0.011(3)	0.000(3)	0.001(3)
C40	0.024(4)	0.039(6)	0.038(5)	0.017(4)	0.002(3)	0.002(4)
C41	0.020(4)	0.023(5)	0.052(6)	0.028(4)	0.002(4)	-0.002(3)
C42	0.028(4)	0.023(5)	0.051(6)	0.024(4)	0.001(4)	0.006(4)
C43	0.036(5)	0.022(5)	0.033(4)	0.017(4)	-0.001(4)	0.006(4)
N44	0.035(5)	0.032(5)	0.046(5)	0.020(4)	0.007(4)	0.000(3)
N45	0.029(4)	0.027(4)	0.032(4)	0.019(3)	-0.004(3)	0.001(3)
C46	0.033(5)	0.029(6)	0.029(5)	0.020(4)	0.005(4)	0.001(4)
O47	0.038(4)	0.028(4)	0.039(4)	0.016(3)	-0.008(3)	-0.009(3)
C48	0.032(4)	0.036(6)	0.023(4)	0.013(4)	0.005(3)	0.000(4)
C49	0.051(6)	0.048(7)	0.050(6)	0.036(5)	0.008(5)	-0.007(5)
C50	0.030(5)	0.060(8)	0.032(5)	0.016(5)	0.002(4)	0.001(5)
C51	0.103(6)	0.041(5)	0.042(4)	0.011(4)	-0.027(5)	0.031(5)
C52	0.074(8)	0.029(6)	0.061(7)	0.015(5)	-0.026(6)	-0.005(5)
C53	0.052(7)	0.042(7)	0.045(6)	0.005(5)	-0.015(5)	0.007(5)

(continuación)

El exponente del factor de desplazamiento atómico anisotrópico toma la forma: $-2\pi^2[h^2a^2U_{11}+\dots+2hka^2b^*U_{12}]$

5

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
O54	0.109(5)	0.047(4)	0.042(3)	0.014(3)	-0.033(3)	0.035(4)
C55	0.103(5)	0.047(4)	0.042(4)	0.017(3)	-0.023(4)	0.026(4)
F56	0.104(6)	0.035(4)	0.096(5)	0.019(4)	-0.023(5)	0.006(4)
F57	0.107(5)	0.045(4)	0.043(3)	0.025(3)	-0.009(3)	0.026(4)
F58	0.127(7)	0.083(6)	0.069(5)	0.036(4)	0.013(5)	0.038(5)

Tabla 11. Coordenadas atómicas de hidrógeno y parámetros de desplazamiento atómico isotrópico (Å²) para el compuesto 3.025.

10

	x/a	y/b	z/c	U(eq)
H2	1.2260	0.2118	1.0875	0.044
H5	0.6664	0.3392	0.8891	0.04
H9A	0.2254	0.2751	0.8383	0.036
H9B	0.1456	0.1292	0.8343	0.036
H10	0.7309	-0.0732	1.0128	0.036
H12A	0.3567	-0.0489	0.6188	0.045
H12B	0.3010	-0.0654	0.7156	0.045
H12C	0.5362	-0.0036	0.7081	0.045
H19	0.2495	0.5607	0.6467	0.049
H20	0.4176	0.6754	0.5633	0.084
H22	0.9063	0.4207	0.5253	0.064
H23	0.7251	0.2899	0.5974	0.043
H32	0.2928	0.8351	-0.1236	0.037
H36	0.2136	0.4360	0.0065	0.039
H39	-0.2737	0.6102	-0.1964	0.034
H40A	0.7766	0.5665	0.0499	0.039
H40B	0.6283	0.4498	0.0628	0.039
H42A	0.7627	0.8051	0.2647	0.047
H42B	0.6536	0.8085	0.1652	0.047
H42C	0.8954	0.7558	0.1754	0.047
H49	1.1466	0.4812	0.3115	0.054
H50	1.3651	0.3640	0.3908	0.048
H52	0.8615	0.0905	0.3491	0.068
H53	0.6385	0.2080	0.2637	0.06

EJEMPLO 211. Preparación del enantiómero (R)-(+)-N-[2-(6-bromo-2H-pirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida (compuesto n° 3.024)

15

[0571] Se añadió cloruro de 4-trifluorometoxibenzoílo (14,5 ml) a aproximadamente 0 °C a una solución fría de (R)-2-amino-3-(6-bromopirazolo[4,3-b]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (23,4 g, 95 % de ee) en THF seco (600 ml) mezclado con TEA (13,4 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 4 horas y a aproximadamente 0 °C. Se filtró entonces la mezcla de reacción fría a través de una almohadilla corta de Celite® y alúmina básica y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se trituró el residuo resultante con DCM, procurando un sólido que se aisló por filtración, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (28,6 g, 73,1 %, 99,6 % pureza analítica, 99 % de ee). Se recogió el filtrado y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se cargó

20

el residuo en gel de sílice y se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano/AE), procurando una segunda recogida del compuesto del título en forma de un sólido blanco (4,1 g, 10,5 %). EM (ES): M/Z [M+H]⁺= 468. RMN-¹H: (400 MHz, CLOROFORMO-*d*): 1,94 (s, 3H), 4,86 (d, *J*= 14,0 Hz, 1H), 5,02 (d, *J*= 14,0 Hz, 1H), 7,33 (d, *J*= 8,1 Hz, 2H), 7,83-7,92 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,21 (dd, *J*= 2,0, 0,7 Hz, 1H), 8,40 (d, *J*= 0,7 Hz, 1H) y 8,62 (d, *J*= 2,0 Hz, 1H). RMN-¹⁹F (376 MHz, CLOROFORMO-*d*): -58,1 (s, 3F).

[0572] Se preparó el material de partida (*R*)-2-amino-3-(6-bromopirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo como sigue:

10 a. Se añadió a aproximadamente 8 °C una solución de 2-amino-3-(6-bromopirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo (35,5 g, descrito en el Ejemplo 182) en metanol (200 ml) a una solución fría de ácido (+)-di-*p*-toluoil-D-tartárico (47,5 g) en metanol (150 ml). Después se formase una suspensión muy densa, se trituró la mezcla con una espátula y se aclaró con metanol adicional (50 ml) para permitir continuar la agitación durante 2 horas a aproximadamente 15 °C. Se recogió entonces la sal sólida por filtración y se secó durante una noche a vacío a temperatura ambiente. Se recogió el filtrado y se evaporó el disolvente a presión reducida, dando un residuo que se mantuvo aparte.

20 b. Se neutralizó la sal sólida (30,2 g) mediante la adición de una solución fría de amoníaco acuoso concentrado (50 ml) a aproximadamente 5 °C. Se extrajo la mezcla dos veces con DCM (250 ml y 50 ml). Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando (*R*)-2-amino-3-(6-bromopirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo en forma de una espuma sólida amarilla (12,2 g, 34 %, 84 % de ee).

25 c. Se añadió a aproximadamente 8 °C una solución de (*R*)-2-amino-3-(6-bromopirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo enriquecido enantioméricamente (29,7 g, 82 % de ee) en metanol (90 ml) a una solución fría de ácido (+)-di-*p*-toluoil-D-tartárico (47,5 g) en metanol (60 ml). Se formó una suspensión muy densa, se añadió metanol adicional (50 ml) y se agitó con una espátula, después de lo cual se continuó la agitación magnética durante 2 horas a aproximadamente 15 °C. Se recogió la sal sólida por filtración y se secó durante una noche a vacío a temperatura ambiente. Se recogió el filtrado y se evaporó el disolvente a presión reducida, dando un residuo que se mantuvo aparte.

35 d. Se neutralizó la sal sólida usando un procedimiento similar al descrito anteriormente en la parte b, dando (*R*)-2-amino-3-(6-bromopirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo en forma de una espuma sólida amarilla pálida (23,4 g, 79 %, 95,7 % de ee).

40 e. Se neutralizaron ambos residuos de filtrado de la parte a y c anteriores mantenidos aparte siguiendo un procedimiento similar al descrito anteriormente en la parte b, dando un residuo que contenía principalmente (*S*)-2-amino-3-(6-bromopirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo enriquecido enantioméricamente. Se racemizó este material casi cuantitativamente hasta (+/-)-2-amino-3-(6-bromopirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-2-metilpropionitrilo por tratamiento con amoníaco, cloruro de amonio y cianuro de sodio en metanol siguiendo un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1, parte b.

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

45 **[0573]** Se añadieron 20 larvas de *Haemonchus contortus* L1 a pocillos de una placa de microvaloración que contenía un medio nutriente y el compuesto de prueba en DMSO. Se mantuvo entonces la placa de microvaloración a 27 °C, donde las larvas L1 se permitieron desarrollar. Se realizó un análisis a los 4 días para determinar el desarrollo exitoso hasta la etapa L3. Sirvieron como controles larvas expuestas a DMSO y sin compuesto de prueba.

50 Los números de compuestos 1.010, 2.029, 2.031, 3.042, 3.043, 3.044, 3.045, 3.051, 4.002, 4.005, 4.006, 5.001 y 5.002 dieron al menos un 90 % de inhibición de la motilidad a una concentración de prueba de 0,6 ppm en la valoración a los 4 días. Los números de compuesto 1.002, 1.005, 1.006, 1.008, 1.009, 1.010, 1.011, 1.014, 1.017, 1.018, 1.025, 1.031, 1.045, 1.054, 1.055, 1.061, 1.075, 1.076, 1.079, 1.081, 1.084, 1.146, 2.004, 2.010, 2.014, 2.015, 2.016, 2.020, 2.022, 2.027, 2.033, 2.227, 2.229, 3.003, 3.004, 3.046 y 3.050 dieron al menos un 90 % de inhibición

55 de la motilidad a una concentración de prueba de 0,15 ppm en la valoración a los 4 días. Los números de compuesto 1.003, 1.007, 1.011, 1.015, 1.032, 1.038, 1.042, 1.043, 1.047, 1.048, 1.056, 1.057, 1.060, 1.066, 1.067, 1.070, 1.071, 1.078, 1.100, 1.102, 1.143, 2.001, 2.002, 2.003, 2.005, 2.006, 2.007, 2.013, 2.021, 2.067, 2.228, 2.230, 3.010, 3.047, 3.049 y 3.056 dieron al menos un 90 % de inhibición de la motilidad a una concentración de prueba de 0,04 ppm en la valoración a los 4 días.

[0574] Los números de compuesto 1.001, 1.012, 1.020, 1.021, 1.033, 1.034, 1.037, 1.039, 1.044, 1.085, 1.089, 1.091, 1.092, 1.093, 1.098, 1.099, 1.103, 1.104, 2.012, 2.028, 2.039, 2.069, 2.187, 2.190, 3.005, 3.007, 3.008, 3.017, 3.019, 3.029, 3.048, 3.052 y 3.053 dieron al menos un 90 % de inhibición de la motilidad a una concentración de prueba de 0,01 ppm en la valoración a los 4 días. Los números de compuesto 1.064, 1.065, 1.069, 1.083, 1.086, 1.087, 1.088, 1.090, 1.094, 1.095, 1.096, 1.101, 2.008, 2.009, 2.023, 2.024, 2.025, 2.026, 2.037, 2.038, 2.040, 2.041, 2.042, 2.043, 2.044, 2.045, 2.046, 2.047, 2.048, 2.049, 2.050, 2.058, 2.061, 2.062, 2.063, 2.066, 2.068, 3.001, 3.002, 3.006, 3.009, 3.011, 3.012, 3.023, 3.024 y 3.026 dieron al menos un 90 % de inhibición de la motilidad a una concentración de prueba de 0,0025 ppm en la valoración a los 4 días. Los distómeros, números de compuesto 1.097 y 3.025, no dieron al menos un 90 % de inhibición de la motilidad a una concentración de prueba de 0,3 ppm en la valoración a los 4 días.

PROCEDIMIENTO B: Procedimiento de barrido para probar la actividad de compuestos contra *Haemonchus contortus* in vivo en gerbillo de Mongolia (*Meriones unguiculatus*).

[0575] Se sometieron a inmunosupresión gerbillos de Mongolia de al menos 5 semanas de edad y se infectaron artificialmente con aprox. 1000 larvas de tercer estadio de *Haemonchus contortus* envainadas. 6 días después de la infección, se trataron los gerbillos de Mongolia por sonda nasogástrica con los compuestos de prueba, disueltos en una mezcla de 2 partes de DMSO y 1 parte de polietilenglicol (PEG) a dosis de 100 mg/kg y se disolvieron en polietilenglicol puro (PEG400) a dosis de 10 y 1 mg/kg. Sirvieron como controles gerbillos de Mongolia tratados solo con placebo (2 partes de DMSO y 1 parte de PEG400 o PEG400 puro). El día 9 (3 días después del tratamiento), se sacrificaron los gerbos y se sometieron a necropsia para la recuperación de parásitos del estómago. Se calculó la eficacia como la reducción porcentual media del número de gusanos en cada grupo de prueba en comparación con el número medio de gusanos del grupo de control. En este cribado, se consiguió una vasta reducción de los nematodos con los compuestos de fórmula (I), especialmente de la tabla 1, 2 y 3. Los números de compuesto 1.001, 1.008, 1.012, 1.013 y 1.014 proporcionaron al menos un 95 % de reducción de los nematodos en gerbillos de Mongolia tratados por sonda nasogástrica con el artículo de prueba a una dosis de 100 mg/kg. Los números de compuesto 1.012, 1.033, 1.064, 2.008, 2.037, 2.038, 2.040, 2.041, 3.001 proporcionaron al menos un 95 % de reducción en la infección por nematodos a una dosis de 10 mg/kg. Los números de compuesto 1.094, 1.096, 2.048, 3.001, 3.007 y 3.009, proporcionaron al menos un 95 % de reducción en la infección por nematodos a una dosis de 1 mg/kg. Los números de compuesto 3.006, 3.017 y 3.019 proporcionaron al menos un 95 % de reducción en la infección por nematodos a una dosis de 0,5 mg/kg. Los números de compuesto 3.005, 3.011 y 3.012 proporcionaron al menos un 95 % de reducción en la infección por nematodos a una dosis de 0,3 mg/kg. El eutémero número de compuesto 3.024 proporcionó al menos un 95 % de reducción en la infección por nematodos a una dosis de 0,1 mg/kg. El distómero número de compuesto 1.097 no proporcionó al menos un 95 % de reducción en la infección por nematodos a una dosis de 1 mg/kg y el distómero número de compuesto 3.025 no proporcionó al menos un 95 % de reducción en la infección por nematodos a una dosis de 0,3 mg/kg.

PROCEDIMIENTO C: Procedimiento de barrido para probar la actividad de compuestos contra *Ctenocephalides felis*.

[0576] Se aspiraron en una jaula de prueba adultos de *Ctenocephalides felis* (50) de 3 a 5 días. Se dispuso sobre la jaula de prueba un cilindro de vidrio separado cerrado por un extremo con una película flexible autosellante en tal posición que las pulgas pudieran perforar la película y alimentarse con los contenidos del cilindro de vidrio. Se disolvió el compuesto de prueba en DMSO y se añadió a sangre bovina que se dispuso entonces en el cilindro de vidrio. Servía como control sangre tratada con DMSO. Se mantuvieron las pulgas a 20-22 °C, 40-60 % de humedad relativa, mientras que se mantuvo la sangre tratada a 37 °C y 40-60 % de humedad relativa. Se cambió diariamente la sangre tratada durante 6 días, durante cuyo tiempo se permitieron acumular huevos y material fecal en la jaula de las pulgas. El día 6, se inspeccionaron los contenidos de cada jaula y se pusieron en un disco que contenía dieta de larvas consistente en arena, comida para gatos molida y sangre de vaca desecada. Se mantuvieron los discos a 28 °C y 82 % de humedad relativa durante 11 días. Se tamizaron entonces las pupas, se pesaron y se devolvieron a las condiciones controladas durante 5 días adicionales, después de lo cual se valoró la emergencia de adultos. Se compararon entonces los pesos de pupas y la emergencia de adultos con los controles. Los números de compuesto 1.012, 1.013, 1.020, 1.034, 1.064 y 3.005 dieron al menos un 80 % de reducción de los pesos de pupas a una concentración de prueba de 100 ppm. Los números de compuesto 2.048, 3.011 y 3.024 dieron al menos una reducción de un 95 % de los pesos de pupa a una concentración de prueba de 50 ppm.

PROCEDIMIENTO D: Procedimiento de cribado para probar la actividad de compuestos contra *Trichostrongylus colubriformis*.

[0577] Se añadieron 20 larvas de *Trichostrongylus colubriformis* L1 a pocillos de una placa de microvaloración que contenía un medio nutriente y el compuesto de prueba en DMSO. Se mantuvo entonces la placa de microvaloración a 27 °C, permitiéndose desarrollar las larvas L1. Se realizó un análisis a los 4 días para determinar el desarrollo exitoso hasta la etapa L3. Sirvieron como controles larvas expuestas a DMSO y sin compuesto de prueba. Los números de compuesto 1.008, 1.014, 1.042, 1.047, 1.048, 1.073, 2.001, 2.003 y 2.020 dieron al menos un 90 % de inhibición de la motilidad a una concentración de prueba de 0,15 ppm en la valoración a los 4 días. Los números de compuesto 1.001, 1.003, 1.007, 1.011, 1.037, 1.038, 1.043, 1.056, 1.066, 1.070, 1.071, 2.012 y 2.016 dieron al menos un 90 % de inhibición de la motilidad a una concentración de prueba de 0,04 ppm en la valoración a los 4 días. Los números de compuesto 1.012, 1.020, 1.021, 1.033, 1.034, 1.039, 1.064, 1.065, 2.008, 2.009 y 3.005 dieron al menos un 90 % de inhibición de la motilidad a una concentración de prueba de 0,01 ppm en la valoración a los 4 días. Los números de compuesto 1.094, 2.040, 2.048, 2.049, 3.006, 3.009, 3.011 y 3.012 dieron al menos un 90 % de inhibición de la motilidad a una concentración de prueba de 0,0025 ppm en la valoración a los 4 días.

15 PROCEDIMIENTO E: Procedimiento de cribado para probar la actividad de compuestos contra *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Cooperia curticei* y *Nematodirus battus* in vivo en ovejas.

[0578] Se expusieron ovejas por vía oral a larvas infecciosas de etapa 3 (L3) de *Ostertagia circumcincta* (~3.000 L3 infecciosas por animal) el día -28, *Haemonchus contortus* (~2.000 L3 infecciosas por animal) el día -25, *Nematodirus battus* (~3.000 L3 infecciosas por animal) y *Trichostrongylus axei* (~3.000 L3 infecciosas por animal) el día -23, *Cooperia curticei* (~3.000 L3 infecciosas por animal) y *Trichostrongylus colubriformis* (~3.000 L3 infecciosas por especie por animal) el día -21. Se diseñó el programa de inoculación de modo que se esperaba que los nematodos estuvieran en la etapa adulta el día 0. Se disolvieron los compuestos de prueba en una mezcla de DMSO/aceite de maíz (1:1) a una concentración de 100 mg/ml. Todos los tratamientos se administraron por vía oral una vez el día 0. En la necropsia el día 15, se retiraron abomaso, intestino delgado e intestino grueso (incluyendo ciego). Se realizaron los recuentos de nematodos en alícuotas al 10 % (contenido de abomaso e intestino delgado, remojo del abomaso) o al 20 % (contenido del intestino grueso). Se especieron o asignaron a especies todos los nematodos basándose en la localización de la recuperación (hembras adultas, larvas de etapa 4) para el recuento total por especie. Se calculó la eficacia como la reducción porcentual del número medio de gusanos en cada grupo de prueba en comparación con el número medio de gusanos recuperados del grupo de control. En este cribado, se consiguió una reducción significativa de la infección por nematodos con compuestos de fórmula (I), especialmente de la tabla 1, 2 y 3. Los números de compuesto 1.012 y 1.013 proporcionaron al menos un 90 % de reducción de la infección por nematodos a una dosis de 30 mg/kg.

[0579] Además, los números de compuesto 1.064, 1.094, 2.048, 3.005, 3.006, 3.009, 3.011, 3.012 y 3.024 proporcionaron >90 % de eficacia contra una o más especies de los nematodos probados, a dosis tan bajas como 1 o 3 mg/kg. Por ejemplo, el compuesto 3.009 proporcionó >95 % de eficacia contra *Trichostrongylus* a una dosis de 3 mg/kg, los números de compuesto 1.064, 1.094, 2.048, 3.006 y 3.012 proporcionaron >95 % de eficacia contra *Haemonchus*, *Ostertagia* y *Trichostrongylus* a una dosis de 3 mg/kg, y los números de compuesto 3.005 y 3.011 eran más de un 95 % eficaces contra estos parásitos a dosis tan bajas como de 1 mg/kg.

PROCEDIMIENTO F: Procedimiento de cribado para probar la actividad de compuestos contra microfilarias de *Dirofilaria immitis*.

[0580] Se añadieron de 400 a 600 microfilarias de *Dirofilaria immitis* a pocillos de una placa de microvaloración que contenía tampón y el compuesto de prueba en DMSO. Se mantuvo entonces la placa de microvaloración a 37 °C en un entorno que contenía 5 % de CO₂. Se realizó una valoración a las 24 horas para determinar la supervivencia de las microfilarias. Sirvieron como controles microfilarias expuestas a DMSO y sin compuesto de prueba. Los números de compuesto 1.003, 1.012, 1.013, 1.064, 1.086, 1.087, 1.090, 1.094, 2.043, 2.046, 2.047, 2.048, 2.049, 3.005, 3.006, 3.009, 3.011, 3.012, 3.017, 3.019 y 3.023 dieron al menos un 90 % de inhibición de la motilidad a una concentración de prueba de 50 ppm.

PROCEDIMIENTO G: Evaluación de la eficacia antihelmíntica contra infecciones inducidas por nematodos adultos en gatos

[0581] Se inocularon en gatos en tres días consecutivos una alícuota de huevos infecciosos de *Toxocara cati* (días -63, -62, -61) y *Ancylostoma tubaeforme* (días -28, -27, -26) de una solución bruta cada uno. Se diseñó el programa de inoculación de tal modo que los nematodos fueran adultos el día 0. Se registró el número aproximado

de huevos/larvas infecciosos. Se recogieron muestras fecales entre el día -7 y el día -1, se examinaron para confirmar la presencia de infecciones y se reseñan como huevos/gramo de heces. Se administró cada formulación por vía oral una vez el día 0. El día 8, se sacrificaron humanitariamente los gatos. Se retiraron estómago, ciego, intestinos delgado y grueso y se retuvo el contenido total para recuperación de parásitos. Se recogieron los parásitos y se identificaron. Se determinó la eficacia para cada especie de nematodo calculando la eficacia porcentual como $100[(C-T)/C]$, en que C es el recuento medio entre los controles no tratados y T es el recuento de los animales tratados. El compuesto 3.024 demostró >94 % de eficacia en animales de compañía contra *Toxocara cati* y *Ancylostoma tubaeforme* a dosis tan bajas como de 1 mg/kg.

10 **PROCEDIMIENTO H: Procedimiento de cribado para probar la actividad de compuestos contra *Haemonchus placei*, *Ostertagia ostertagi*, *Trichostrongylus axei*, *Cooperia punctata*, *Bunostomum phlebotomum*, *Oesophagostomum radiatum*, *Dictyocaulus viviparus* y *Nematodirus helvetianus* in vivo en bovinos.**

[0582] Se expusieron los bovinos por vía intraricular a larvas de *Bunostomum phlebotomum* (500-1.000 L3 por animal) el día -56; y por vía oral a larvas de *Oesophagostomum radiatum* (1.000-2.000 L3 infecciosas por animal) el día -49, a *Nematodirus helvetianus* (3.000-6.000 L3 infecciosas por animal) el día -28, a *Haemonchus placei* (5.000-7.000 L3 infecciosas por animal) el día -28, a *Dictyocaulus viviparus* (1.000-2.000 L3 infecciosas por animal) el día -28, a *Ostertagia ostertagi* (10.000-20.000 L3 infecciosas por animal) el día -21, a *Trichostrongylus axei* (10.000-20.000 L3 infecciosas por animal) el día -21, a *Cooperia punctata* (10.000-20.000 L3 infecciosas por animal) el día -28 y a *Cooperia oncophora* (10.000-20.000 L3 infecciosas por animal) el día -21. Se administró el compuesto de prueba solo a una dosis de 3 o 6 mg/kg por vía oral o subcutánea o por vía subcutánea a una dosis de 6 mg/kg en combinación con ivermectina a una dosis de 50 µg/kg. Para administración oral, se formularon los compuestos de prueba a una concentración de 10 mg/ml en DMSO/aceite de maíz (1:1). Para administración subcutánea, se formularon los compuestos de prueba en propilenglicol/glicerolformal (60:40). Todos los tratamientos se administraron el día 0. En la necropsia el día 14/15, se retiraron abomasos, intestino delgado e intestino grueso y se procesaron para la recuperación de parásitos. Se realizaron los recuentos de nematodos en alícuotas apropiadas. Se calculó la eficacia para cada especie de nematodo calcularon la eficacia porcentual como $100[(C-T)/C]$, en que C es el recuento medio entre controles no tratados y T es el recuento de los animales tratados. El número de compuesto 3.024 proporcionó >95 % de eficacia contra *Haemonchus placei*, *Ostertagia ostertagi*, *Trichostrongylus axei*, *Cooperia punctata*, *Oesophagostomum radiatum* y *Nematodirus helvetianus* a una dosis tan baja como de 3 mg/kg administrada por vía oral. El número de compuesto 3.024 administrado por vía subcutánea proporcionó >95 % de eficacia contra todas las especies de nematodos probadas a una dosis de 6 mg/kg en combinación con ivermectina a una dosis de 50 µg/kg.

35 **PROCEDIMIENTO I: Procedimiento de cribado para probar la actividad de compuestos contra *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta* y *Trichostrongylus colubriformis* resistentes a ivermectina in vivo en ovejas.**

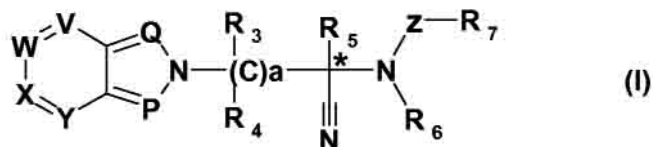
[0583] Se expusieron las ovejas por vía oral a larvas infecciosas de tercera etapa (L3) de *Ostertagia circumcincta* (~3.000-6.000 L3 infecciosas por animal) el día -28, *Haemonchus contortus* (~2.000-4.000 L3 infecciosas por animal) el día -25 y *Trichostrongylus colubriformis* (~3.000-6.000 L3 infecciosas por especie por animal) el día -23. Se diseñó el programa de inoculación de modo que se esperaba que los nematodos estuvieran en la etapa adulta el día 0. Se disolvieron los compuestos de prueba en una mezcla de DMSO/aceite de maíz (1:1) a una concentración de 10 mg/ml. Todos los tratamientos se administraron por vía oral una vez el día 0. En el sacrificio el día 14, se retiraron abomaso, intestino delgado e intestino grueso (incluyendo ciego). Se realizaron los recuentos de nematodos en alícuotas al 10 % (contenido de abomaso e intestino delgado, remojo de abomaso) o al 20 % (contenido de intestino grueso). Se especiaron o asignaron a una especie todos los nematodos basándose en la localización de la recuperación (hembras adultas, larvas de cuarta etapa) para el recuento total por especie. Se calculó la eficacia como la reducción porcentual del número medio de gusanos en cada grupo de prueba en comparación con el número medio de gusanos recuperados del grupo de control. En este cribado, el compuesto 3.024 proporcionó >95 % de eficacia contra todas las especies de nematodos probadas, a dosis tan bajas como de 1,5 mg/kg.

[0584] La Figura 2 muestra la eficacia porcentual del compuesto 3.024 contra *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta* y *Trichostrongylus colubriformis* a 1,5 mg/kg y 3 mg/kg administrados por vía oral a ovejas en comparación con ivermectina a una dosificación de 0,2 mg/kg. Por tanto, resulta evidente del estudio que los compuestos de la invención son sorprendentemente eficaces contra endoparásitos resistentes a ivermectina en ovejas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de arilazol-2-ilcianoetilamina de fórmula (I), o una sal del mismo, que está enriquecido en un enantiómero que es el eutómero:

5



P es N;

10 Q es C-R₂ o N;

V es N;

W es C-R₉;

15

X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

20 R₂ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆ o halogenoalcoxilo C₁-C₆;

R₃, R₄ y R₆ son hidrógeno;

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

25

R₇ es fenilo no sustituido o fenilo sustituido con uno o más de halógeno, ciano, SF₅, alquilo C₁-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halogenoalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, halogenoalquil C₁-C₆-tio, halogenoalquil C₁-C₆-sulfinilo o halogenoalquil C₁-C₆-sulfonilo;

30 R₉, R₁₀ y R₁₁ son cualquiera, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆ o halogenoalquilo C₁-C₆;

Z es C(O); y

35 a es 1;

en la que el término alquilo hace referencia a cadenas lineales, ramificadas e hidrocarburos cíclicos; y

40 en la que la relación en peso:peso de eutómero:distómero es al menos aproximadamente 1,5 veces mayor a favor del eutómero.

2. La arilazol-2-ilcianoetilamina de la reivindicación 1, en la que

P es N;

45

Q es C-R₂ o N;

V es N;

50 W es C-R₉;

X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

R₂ es hidrógeno, Cl, Br, metoxilo;

R₃, R₄ y R₆ son hidrógeno;

5

R₅ es metilo;

R₇ es fenilo sustituido con uno o más de halógeno, ciano, SF₅, OCF₃ o SCF₃;

10 R₉, R₁₀ y R₁₁ son cualquiera, independientemente entre sí, hidrógeno, Cl, Br, I o metilo;

Z es C(O); y

a es 1.

15

3. La arilazol-2-ilcianoetilamina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en la que

P es N;

20 Q es C-R₂ o N;

V es N;

W es C-R₉;

25

X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

30 R₂ es hidrógeno, Cl, Br o metoxilo;

R₃, R₄ y R₆ son H;

R₅ es metilo;

35

R₇ es fenilo sustituido con uno o más de halógeno, ciano, SF₅, OCF₃ o SCF₃;

R₉ es H;

40 R₁₀ es C, Br o I;

R₁₁ es H;

Z es C(O); y

45

a es 1.

4. La arilazol-2-ilcianoetilamina de la reivindicación 1, en la que la arilazol-2-ilcianoetilamina es:

50 (+)-*N*-[1-ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida, o

(-)-*N*-[1-ciano-1-metil-2-(4,5,7-tricloro-2*H*-benzotriazol-2-il)-etil]-4-trifluorometoxibenzamida.

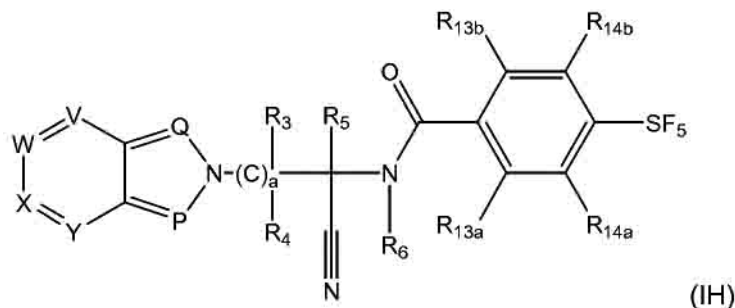
5. La arilazol-2-ilcianoetilamina de la reivindicación 1, en la que la arilazol-2-ilcianoetilamina es:

55

(+)-*N*-[2-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida, o

(-)-*N*-[2-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida.

6. Un derivado de pentafluorotiobenzamida de arilazol-2-ilcianoetilamina de fórmula (IH):



5 en la que:

P es N;

Q es N o C-R₂;

10

V es C-R₈;

W es C-R₉;

15 X es C-R₁₀;

Y es C-R₁₁;

R₂, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ son, independientemente entre sí, ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇,
 20 halogenoalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio, halogenoalquil C₁-C₆-tio, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halogenoalquil C₁-C₆-sulfinilo,
 alquil C₁-C₆-sulfonilo, halogenoalquil C₁-C₆-sulfonilo, SF₅, alcoxilo C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₇-oxilo, halogenoalcoxilo C₁-
 C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halogenoalquil C₁-C₆-carbonilo, alcoxi C₁-C₆-carbonilo, halogenoalcoxi C₁-C₆-carbonilo,
 alquil C₁-C₆-sulfinilo, halogenoalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, amino, alquil C₁-C₆-
 25 amino, dialquil C₁-C₆-amino, arilo no sustituido o sustituido, ariltio no sustituido o sustituido o ariloxilo no sustituido o
 sustituido, incluyendo fenoxilo, con lo que los sustituyentes pueden ser cada uno independiente entre sí y se
 seleccionan del grupo consistente en ciano, nitro, halógeno, alquilo C₁-C₆, halogenoalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-tio,
 halogenoalquil C₁-C₆-tio, ariltio, alcoxilo C₁-C₆, halogenoalcoxilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, halogenoalquil C₁-C₆-
 carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfinilo, halogenoalquil C₁-C₆-sulfinilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, halogenoalquil C₁-C₆-sulfonilo,
 SF₅ y metiltioamino;

30

R₃, R₄ y R₆ son H;

R₅ es metilo o alquilo C₁-C₃; y

35 a es 1.

7. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que R₅ es metilo.

8. Un compuesto según la reivindicación 7, en el que R₂, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁, independientemente entre sí,
 40 son hidrógeno, ciano, cloro o trifluorometilo.

9. El compuesto de la reivindicación 6, en el que el compuesto está enriquecido en un enantiómero.

10. Una composición parasitocida que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 6
 45 y un portador farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más agentes activos adicionales.

11. La composición de la reivindicación 10, en la que el agente activo adicional es una avermectina o
 milbemicina, preferiblemente abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina,

latidectina, lepimectina, selamectina, milbemectina, milbemicina D, moxidectina, nemadectina, un derivado de 5-oxo de avermectina o milbemicina, un derivado de 5-oxima de avermectina o milbemicina o una combinación de los mismos.

5 **12.** Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 6 para uso en el tratamiento o prevención de una infección o infestación parasitaria en un animal.

13. Un compuesto para uso según la reivindicación 12, en el que el parásito es *Anaplocephala*, *Ancylostoma*, *Anecator*, *Ascaris*, *Brugia*, *Bunostomum*, *Capillaria*, *Chabertia*, *Cooperia*, *Cyathostomum*, *Cylicocyclus*,
10 *Cylicodontophorus*, *Cylicostephanus*, *Craterostomum*, *Dictyocaulus*, *Dipetalonema*, *Dipylidium*, *Dirofilaria*, *Dracunculus*, *Echinococcus*, *Enterobius*, *Fasciola*, *Filaroides*, *Habronema*, *Haemonchus*, *Metastrongylus*, *Moniezia*, *Necator*, *Nematodirus*, *Nippostrongylus*, *Oesophagostomum*, *Onchocerca*, *Ostertagia*, *Oxyuris*, *Paracaris*, *Schistosoma*, *Strongylus*, *Taenia*, *Toxocara*, *Strongyloides*, *Toxascaris*, *Trichinella*, *Trichuris*, *Trichostrongylus*,
15 *Triodontophorous*, *Uncinaria*, *Wuchereria*, o combinaciones de los mismos, más preferiblemente *Haemonchus contortus*, *Ostertagia circumcincta*, *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Cooperia curticei*, *Nematodirus battus* o combinaciones de los mismos.

14. Un compuesto para uso según la reivindicación 12, en el que los parásitos son pulgas, garrapatas, ácaros, mosquitos, moscas, larvas de mosca, piojos o combinaciones de los mismos, más preferiblemente pulgas o
20 garrapatas.

15. Un compuesto para uso según la reivindicación 12, en el que el compuesto es para administración en combinación con una cantidad eficaz de un compuesto de avermectina o milbemicina, más preferiblemente abamectina, dimadectina, doramectina, emamectina, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina,
25 selamectina, milbemectina, milbemicina D, moxidectina, nemadectina, un derivado de 5-oxo de avermectina o milbemicina, un derivado de 5-oxima de avermectina o milbemicina o una combinación de los mismos.

16. El compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 5, en el que el compuesto es (+)-*N*-[2-(6-bromo-2*H*-pirazolo[4,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciano-1-metiletil]-4-trifluorometoxibenzamida.

30

Figura 1: Eficacia contra parásitos resistentes a ivermectina

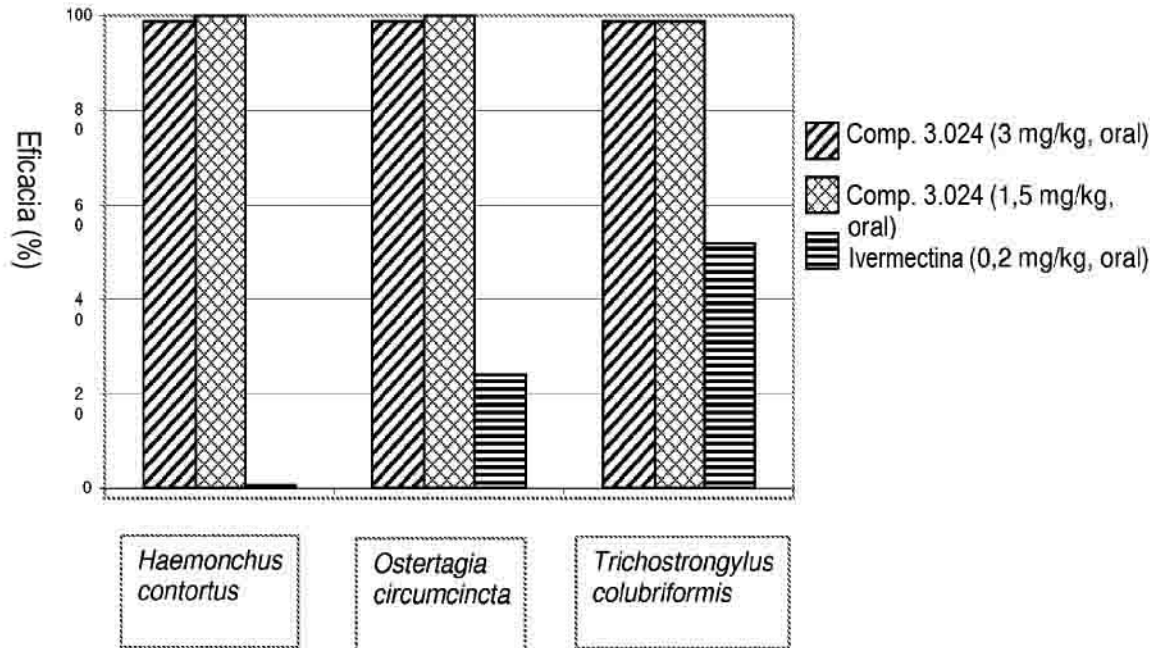
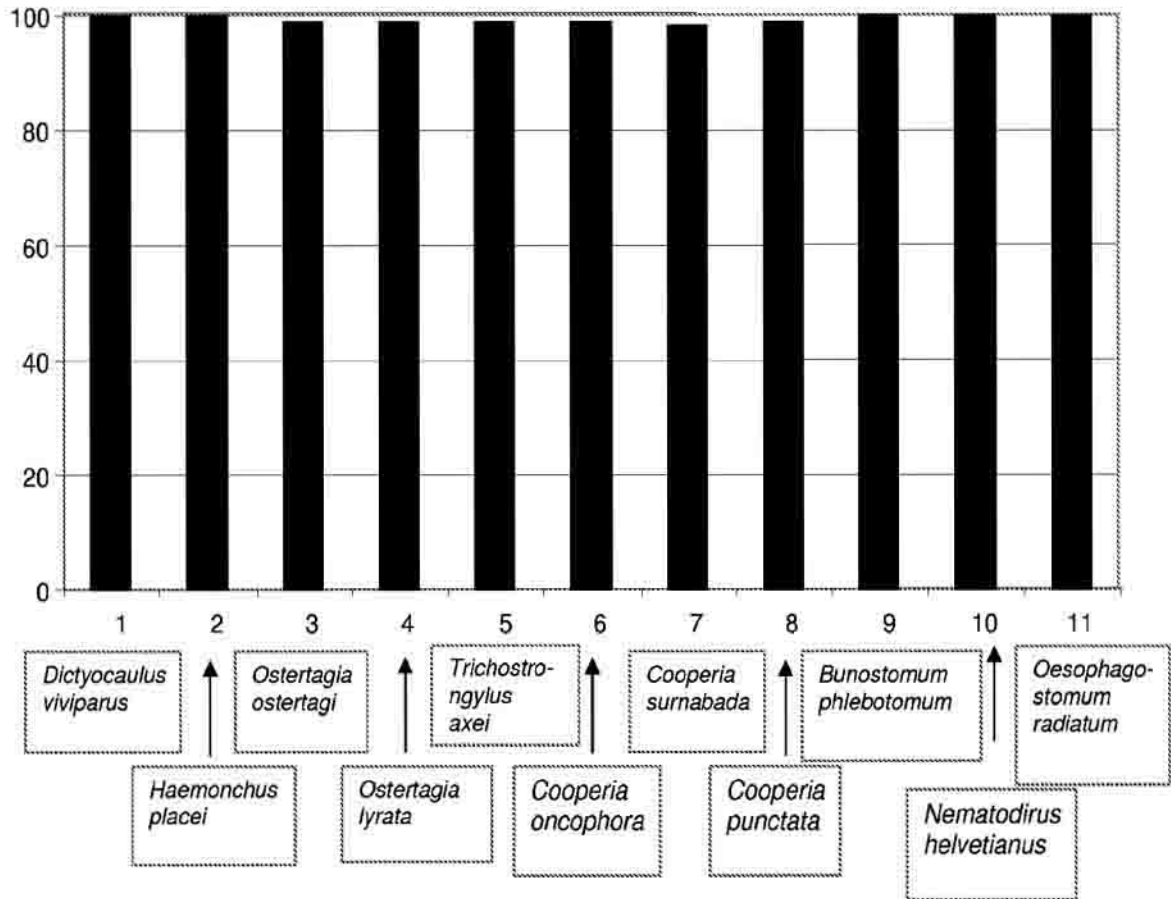


Figura 2: Eficacia de una combinación de arilazol-2-ilcianoetilamino con ivermectina



Comp. 3.024 (6 mg/kg, SC) + ivermectina (50 mcg/kg, SC)