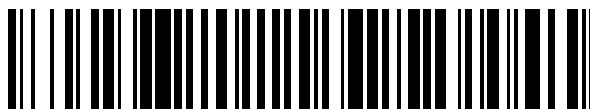


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 501 544**

51 Int. Cl.:

C07D 211/60 (2006.01)

C07D 295/108 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 33/10 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

C07D 211/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2008** **E 08863299 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.07.2014** **EP 2234973**

54 Título: **Agentes antihelmínticos y su uso**

30 Prioridad:

17.12.2007 US 14242

25.02.2008 EP 08101961

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

02.10.2014

73 Titular/es:

INTERVET INTERNATIONAL B.V. (100.0%)
P.O. BOX 31 WIM DE KÖRVERSTRAAT 35
5831 AN BOXMEER, NL

72 Inventor/es:

CHASSAING, CHRISTOPHE PIERRE ALAIN;
SCHRÖDER, JÖRG;
ILG, THOMAS SIMON;
UPHOFF, MANFRED y
MEYER, THORSTEN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 501 544 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

Agentes antihelmínticos y su uso

5 Referencia cruzada a solicitudes de patente relacionadas

Esta patente reivindica prioridad de la Sol. de Patente Provisional de Estados Unidos N° 61/014.242 (presentada el 17 de diciembre de 2007); y la Sol. de Patente Europea N° 08101961,4 (presentada el 25 de Febrero de 2008). El texto completo de ambas solicitudes de patente se incorpora por referencia en esta patente.

10 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuesto (y sales de los mismos) que se usan generalmente como agentes antihelmínticos o como intermedios en procesos para preparar agentes antihelmínticos. La presente invención también se refiere a procesos para preparar los compuestos y sales, composiciones farmacéuticas y kits que comprenden los compuestos y sales, usos de los compuestos y sales para preparar medicamentos, y tratamientos que comprenden la administración de los compuestos y sales animales que necesitan los tratamientos.

20 Antecedentes de la invención

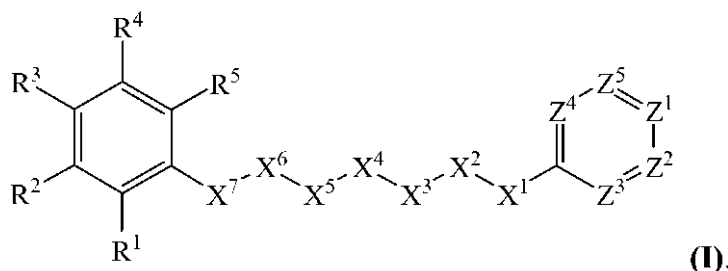
Las enfermedades parasitarias en seres humanos y animales provocan un sufrimiento importante y pérdidas económicas en todos el mundo. Por tanto, el control de las infecciones parasíticas sigue siendo un importante esfuerzo global. Los organismos causantes incluyen endoparásitos, tales como nematodos, cestodos, y trematodos. Estos organismos pueden infectar, por ejemplo, el estómago, el tracto intestinal, sistema linfático, tejidos, hígado, pulmones, corazón, y cerebro.

Existen muchos fármacos conocidos (o "agentes antihelmínticos") disponibles para tratar diversas infecciones endoparasíticas. Estos incluyen según se ha notificado, por ejemplo, diversas avermectinas (por ejemplo, ivermectina, selamectina, doramectina, abamectina, y eprinomectina); milbemicinas (moxidectina y milbemicina oxima); probencimidazoles (por ejemplo, febantel, netobimina, y tiofanato); derivados de tiazol bencimidazol (por ejemplo, tiabendazol y cambendazol); derivados de carbamato bencimidazol (por ejemplo, fenbendazol, albendazol (óxido), mebendazol, oxfendazol, parbendazol, oxibendazol, flubendazol, y triclabendazol); imidazotiazoles (por ejemplo, levamisol y tetramisol); tetrahidropirimidina (morantel y pirantel), organofosfatos (por ejemplo, triclorfon, haloxon, diclorvos, y naftalofos); salicilanilidas (por ejemplo, closantel, oxiclozanida, rafoxanida, y niclosamida); compuestos nitrofenólicos (por ejemplo, nitroxinil y nitroscanato); bencenodisulfonamidas (por ejemplo, clorsulon); pirazinaisoquinolina (por ejemplo, praziquantel y epsiprantel); compuestos heterocíclicos (por ejemplo, piperazina, dietilcarbamazina, diclorofen, y fenotiazina); sustancias que contienen arsénico (por ejemplo, tiacetarsamida, melorsamina, y arsenamida); ciclooctadepsipéptidos (por ejemplo, emodépsido); y parahercuamidas. Véase, por ejemplo, McKellar, Q.A., y col., "Veterinary anthelmintics: old and new," Review: Trends in Parasitology, 20(10), 456-61 (octubre de 2004).

Aunque se pueden tratar muchas infecciones endoparasíticas con fármacos conocidos, el desarrollo evolutivo de resistencia por los parásitos puede convertir dichos fármacos en obsoletos con el tiempo. Véase, por ejemplo, Jabbar, A., y col., "Anthelmintic resistance: the state of play revisited," Life Sciences, 79, 2413-31 (2006). Además, los fármacos conocidos pueden tener otras deficiencias, tales como un espectro limitado de actividad y la necesidad de tratamientos repetidos. Por tanto, sigue existiendo necesidad de nuevos agentes antihelmínticos para garantizar la seguridad, eficacia, y tratamiento convenientes de una amplia gama de infecciones endoparasíticas durante un largo periodo de tiempo. La siguiente divulgación describe un grupo de dichos agentes, así como los métodos para prepararlos y usarlos.

50 Sumario de la invención

Resumidamente, la presente invención se refiere a compuestos (y sales de los mismos) que pueden usarse generalmente como agentes antihelmínticos. Los compuestos se corresponden en estructura a la Fórmula I:



- En la Fórmula (I), cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo, alcoxi, nitro, aminosulfonilo, alcoxycarbonilo, alquilsulfanilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi, arilsulfanilo, arilalquilsulfanilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, heteroarilsulfanilo, y heteroarilalquilsulfanilo.
- 5 El alquilo, alcoxi, aminosulfonilo, alcoxycarbonilo, alquilsulfanilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi, arilsulfanilo, arilalquilsulfanilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, heteroarilsulfanilo, y heteroarilalquilsulfanilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, alquilsulfanilo, y haloalquilsulfanilo.
- 10 X^1 se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, y -NH-. El -NH- está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxialquilo, carbociclilo, y carbociclilalquilo. Cualquiera de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados independientemente.
- 15 X^2 se selecciona entre el grupo que consiste alquilo C₃-C₅ de cadena lineal, alqueno C₃-C₅ de cadena lineal, alquino C₃-C₅ de cadena lineal, y carbociclilo C₄-C₆. El alquilo C₃-C₅ de cadena lineal, alqueno C₃-C₅ de cadena lineal, alquino C₃-C₅ de cadena lineal, y carbociclilo C₄-C₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos seleccionados independientemente.
- 20 X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, y -NH-. El -CH₂- está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y carbociclilo. El -NH- está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxialquilo, carbociclilo, y carbociclilalquilo. Cualquiera de dichos sustituyentes de -NH- está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados independientemente.
- 25 X^4 seleccionada entre el grupo que consiste en -CH₂- y -NH-. El -CH₂- está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, y alqueno. El -NH- está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxialquilo, carbociclilo, y carbociclilalquilo. Cualquiera de dichos sustituyentes de -NH- está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados independientemente.
- 30 X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -O-, -C(S)-, -C(O)-, -S(O)-, y -S(O)₂-. El -CH₂- está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y carbociclilo.
- 35 X^6 es un engarce. El engarce es un grupo hidrocarburo, donde: (a) el engarce comprende uno o más átomos de nitrógeno, y (b) uno o más de los carbonos en el hidrocarburo están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, tiocarbonilo, halógeno, hidroxilo, y alcoxi. El engarce comprende al menos una cadena de 3 a 6 átomos que une mediante puentes X^5 a X^7 . De 1 a 2 de los átomos de la cadena son nitrógeno. El engarce no tiene ninguna cadena de menos de 3 átomos que une mediante puentes X^5 y X^7 .
- 40 X^7 se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -O-, -C(O)-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -C(O)-CH₂-, -CH₂-C(O)-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -S-CH₂-, -CH₂-S-, -S(O)-CH₂-, -CH₂-S(O)-, -S(O)₂-CH₂-, y -CH₂-S(O)₂-. El -NH- está opcionalmente sustituido con alquilo. El -CH₂-, -CH₂CH₂-, -C(O)-CH₂-, -CH₂-C(O)-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -S-CH₂-, -CH₂-S-, -S(O)-CH₂-, -CH₂-S(O)-, -S(O)₂-CH₂-, y -CH₂-S(O)₂- están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos seleccionados independientemente.
- 45 Z^1 se selecciona entre el grupo que consiste en N y CH. El CH está sustituido con un sustituyente seleccionada entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, aminosulfonilo, alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, alquilsulfanilo, arilo, arilsulfanilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilsulfanilo, heteroarilsulfonilo, y heteroarilsulfonilo. El alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfanilo, arilo, arilsulfanilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilsulfanilo, heteroarilsulfonilo, y heteroarilsulfonilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo; y el aminosulfonilo está opcionalmente sustituido con hasta dos alquilos seleccionados independientemente.
- 50 Z^2 se selecciona entre el grupo que consiste en N y CH. El CH está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en ciano, halógeno, nitro, alquilo, alcoxi, haloalquilo, y haloalquilsulfanilo.
- 60 Cada uno de Z^3 , Z^4 , y Z^5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N y CH. El CH está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo, alcoxi, alquilsulfanilo, haloalquilo, haloalcoxi, y haloalquilsulfanilo.
- 65 La presente invención también se refiere, en parte, a métodos para preparar los compuestos y sales descritos anteriormente de la presente invención.

La presente invención también se refiere, en parte, a composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas comprenden al menos un compuesto o sal de la presente invención, y al menos un excipiente.

5 La presente invención también permite, en parte, métodos para tratar una enfermedad en un animal, particularmente una infección parasítica. Los métodos comprenden administrar al menos un compuesto o sal de la presente invención al animal.

10 La presente invención también se refiere, en parte, a un uso de al menos un compuesto o sal de la presente invención para preparar un medicamento para tratar una enfermedad (por ejemplo, una infección parasítica) en un animal.

La presente invención también se refiere, en parte, a un kit. El kit comprende al menos un compuesto o sal de la presente invención. Además, el kit comprende al menos un componente diferente, tal como otro ingrediente (por ejemplo, un excipiente o principio activo), instrucciones y/o un aparato para combinar el compuesto o la sal con otro ingrediente, instrucciones y/o un aparato para administrar el compuesto o la sal, y/o una herramienta diagnóstica.

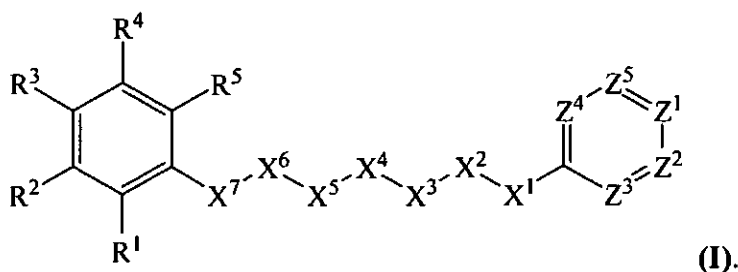
Serán evidentes para los expertos en la materia los beneficios adicionales de la invención de los solicitantes a partir de la lectura de esta memoria descriptiva.

20 Descripción detallada de realizaciones preferidas

La presente descripción detallada de realizaciones preferidas solo pretende dar a conocer a otros expertos en la materia la invención de los solicitantes, sus principios y su aplicación práctica de manera que otros expertos en la materia puedan adaptar y aplicar la invención en sus numerosas formas, para que puedan adaptarse mejor a las necesidades de un uso particular. Esta descripción detallada y sus ejemplos específicos, aunque indican realizaciones preferidas de esta invención, se dan únicamente con propósitos de ilustración. La presente invención, por lo tanto, no se limita a las realizaciones preferidas descritas en la presente memoria descriptiva, y pueden modificarse de diversas maneras.

30 I. COMPUESTOS DE LA PRESENTE INVENCION

Los compuestos de la presente invención se corresponden generalmente en estructura a la **Fórmula (I)**:



35 Los sustituyentes en la **Fórmula (I)** se definen como se indica a continuación:

A. Realizaciones preferidas de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5

40 Cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo, alcoxi, nitro, aminosulfonilo, alcoxycarbonilo, alquilsulfanilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi, arilsulfanilo, arilalquilsulfanilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, heteroarilsulfanilo, y heteroarilalquilsulfanilo. El alquilo, alcoxi, aminosulfonilo, alcoxycarbonilo, alquilsulfanilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi, arilsulfanilo, arilalquilsulfanilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, heteroarilsulfanilo, y heteroarilalquilsulfanilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, alquilsulfanilo, y haloalquilsulfanilo.

En algunas realizaciones, cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo, alcoxi, nitro, alcoxycarbonilo, alquilsulfanilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi, arilsulfanilo, arilalquilsulfanilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, heteroarilsulfanilo, y heteroarilalquilsulfanilo. El alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilsulfanilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi, arilsulfanilo, arilalquilsulfanilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, heteroarilsulfanilo, y heteroarilalquilsulfanilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, alquilsulfanilo, y haloalquilsulfanilo.

En algunas realizaciones, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_1 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 , nitro, alcoxycarbonilo C_1 - C_6 , alquilsulfanilo C_1 - C_6 , arilo, ariloxi,

- 5 aril-alcoxi C₁-C₆, arilsulfanilo, aril-alquilsulfanilo C₁-C₆, heteroarilo, heteroariloxi, heteroaril-alcoxi C₁-C₆, heteroarilsulfanilo, y heteroaril-alquilsulfanilo C₁-C₆. El alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, arilo, ariloxi, aril-alcoxi C₁-C₆, arilsulfanilo, aril-alquilsulfanilo C₁-C₆, heteroarilo, heteroariloxi, heteroaril-alcoxi C₁-C₆, heteroarilsulfanilo, y heteroaril-alquilsulfanilo C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, y heteroaril-alquilsulfanilo C₁-C₆. En alguna de dichas realizaciones, cada arilo es fenilo, y cada heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 6 miembros.
- 10 En algunas realizaciones, R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fenilo, fenoxi, y benciloxi. El alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fenilo, fenoxi, y benciloxi están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, y halo-alcoxi C₁-C₆.
- 15 En algunas realizaciones, R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fenilo, fenoxi, y benciloxi. El alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fenilo, fenoxi, y benciloxi están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y halo-alquilo C₁-C₆.
- 20 En algunas realizaciones, R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, ciano, nitro, metilo, *tert*-butilo, *n*-propilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, trifluorometanosulfonilo, *iso*-butoxi, fenilo, fenoxi, benciloxi, y 4-trifluorometilbenciloxi.
- 25 En algunas realizaciones, R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, y alquilo C₁-C₆. En alguna de dichas realizaciones, R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, etilo, *n*-propilo, y *tert*-butilo.
- 30 En algunas realizaciones, R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno. En alguna de dichas realizaciones, R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, y flúor. En otras realizaciones, R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y flúor. En otras realizaciones adicionales, R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y cloro.
- 35 En algunas realizaciones, R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y ciano.
- 40 En algunas realizaciones, R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y trifluorometilo.
- 45 En algunas realizaciones, R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₆. En alguna de dichas realizaciones, R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, y *tert*-butilo. En otras realizaciones, R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y metilo. En otras realizaciones, R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y etilo. En otras realizaciones, R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y *n*-propilo. En otras realizaciones adicionales, R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y *tert*-butilo.
- 50 En algunas realizaciones, uno de R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ es hidrógeno, y los cuatro restantes de R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son cada uno distinto de hidrógeno. En alguna de dichas realizaciones, R³ es uno de los sustituyentes que es distinto de hidrógeno.
- 55 En algunas realizaciones, dos de R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son cada uno hidrógeno; y los tres restantes de R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son cada uno distinto de hidrógeno. En alguna de dichas realizaciones, R³ es uno de los sustituyentes que es distinto de hidrógeno. Por ejemplo, en alguna de dichas realizaciones, R², R³, y R⁴ son los tres sustituyentes que son cada uno distintos de hidrógeno. En otras realizaciones, R¹, R³, y R⁵ son los sustituyentes que son cada uno distintos de hidrógeno. En otras realizaciones más, R¹, R³, y R⁴ son los sustituyentes que son cada uno distintos de hidrógeno.
- 60 En algunas realizaciones, tres de R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son cada uno hidrógeno; y los dos restantes de R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son cada uno distinto de hidrógeno. En alguna de dichas realizaciones, R³ es uno de los sustituyentes que es distinto de hidrógeno. Por ejemplo, en alguna de dichas realizaciones, R² y R³ son los dos sustituyentes que son cada uno distintos de hidrógeno. En otras realizaciones, R¹ y R³ son los dos sustituyentes que son cada uno distintos de hidrógeno.
- 65 En algunas realizaciones, tres de R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son cada uno hidrógeno; y los dos restantes de R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son cada uno distinto de hidrógeno. En alguna de dichas realizaciones, R³ es uno de los sustituyentes que es distinto de hidrógeno. Por ejemplo, en alguna de dichas realizaciones, R² y R³ son los dos sustituyentes que son cada uno distintos de hidrógeno. En otras realizaciones, R¹ y R³ son los dos sustituyentes que son cada uno distintos de hidrógeno.

hidrógeno. En otras realizaciones, R^1 y R^2 son los dos sustituyentes que son cada uno distintos de hidrógeno.

En algunas realizaciones, cuatro de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son cada uno hidrógeno; y los el restante de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 es distinto de hidrógeno. En alguna de dichas realizaciones, R^3 es el sustituyente que es distinto de hidrógeno.

En algunas realizaciones, todos los R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son cada uno hidrógeno.

En algunas realizaciones, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo, alcoxi, nitro, alcoxycarbonilo, alquilsulfanilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi, arilsulfanilo, arilalquilulfanilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, heteroarilsulfanilo, y heteroarilalquilsulfanilo. El alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilsulfanilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi, arilsulfanilo, arilalquilulfanilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, heteroarilsulfanilo, y heteroarilalquilsulfanilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, alquilsulfanilo, y haloalquilsulfanilo.

En algunas realizaciones, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , nitro, alcoxycarbonilo C_1-C_6 , alquilsulfanilo C_1-C_6 , arilo, ariloxi, aril-alcoxi C_1-C_6 , arilsulfanilo, aril-alquilsulfanilo C_1-C_6 , heteroarilo, heteroariloxi, heteroaril-alcoxi C_1-C_6 , heteroarilsulfanilo, y heteroaril-alquilsulfanilo C_1-C_6 . El alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxycarbonilo C_1-C_6 , alquilsulfanilo C_1-C_6 , arilo, ariloxi, aril-alcoxi C_1-C_6 , arilsulfanilo, aril-alquilsulfanilo C_1-C_6 , heteroarilo, heteroariloxi, heteroaril-alcoxi C_1-C_6 , heteroarilsulfanilo, y heteroaril-alquilsulfanilo C_1-C_6 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halo-alquilo C_1-C_6 , halo-alquilo C_1-C_6 , alquilsulfanilo C_1-C_6 , y heteroaril-alquilsulfanilo C_1-C_6 . En alguna de dichas realizaciones, cada arilo es fenilo, y cada heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 6 miembros.

En algunas realizaciones, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fenilo, fenoxi, y benciloxi. El alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fenilo, fenoxi, y benciloxi están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halo-alquilo C_1-C_6 , y halo-alcoxi C_1-C_6 .

En algunas realizaciones, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fenilo, fenoxi, y benciloxi. El alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fenilo, fenoxi, y benciloxi están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y halo-alquilo C_1-C_6 .

En algunas realizaciones, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, flúor, ciano, nitro, metilo, *terc*-butilo, *n*-propilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, trifluorometanosulfonilo, *iso*-butoxi, fenilo, fenoxi, benciloxi, y 4-trifluorometilbenciloxi.

En algunas realizaciones, R^3 es cloro.

En algunas realizaciones, R^3 es flúor.

En algunas realizaciones, R^3 es ciano.

En algunas realizaciones, R^3 es metilo.

En algunas realizaciones, R^3 es etilo.

En algunas realizaciones, R^3 es *n*-propilo.

En algunas realizaciones, R^3 es *terc*-butilo.

En algunas realizaciones, R^3 es trifluorometilo.

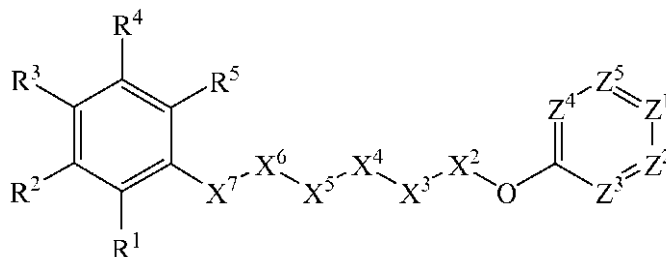
B. Realizaciones preferidas de X^1

X^1 se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, y -NH-. Aquí, el -NH- está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxialquilo, carbociclilo, y carbocicilalquilo. Cualquiera de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados independientemente.

En algunas realizaciones, X^1 se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, y -NH-. Aquí, el -NH- está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , carbociclilo C_3-C_6 , y carbocicilil C_3-C_6 -alquilo C_1-C_6 . Cualquiera de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados

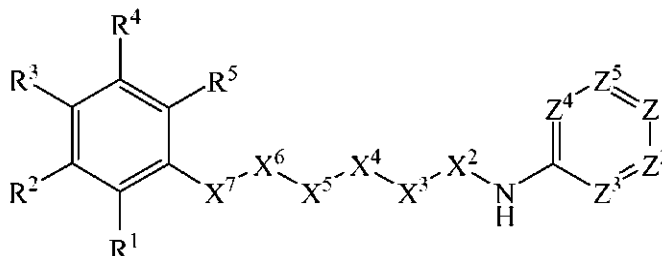
independientemente.

En algunas realizaciones, X^1 es -O-. En dichas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



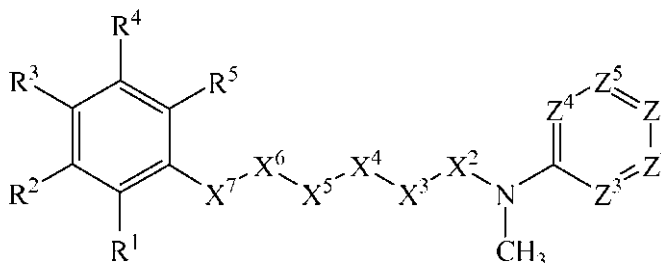
5

En algunas realizaciones, X^1 es -NH- opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 . A modo de ilustración, en alguna de dichas realizaciones, X^1 es -NH-. En dichas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



10

En otras realizaciones, por ejemplo, X^1 es -N(CH₃)-. Aquí, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



15

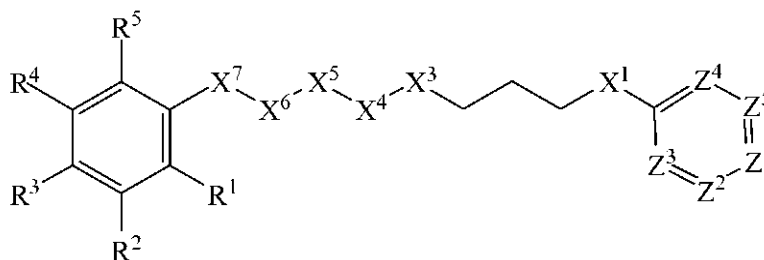
C. Realizaciones preferidas de X^2

X^2 se selecciona entre el grupo que consiste alquilo C_3-C_5 de cadena lineal, alqueno C_3-C_5 de cadena lineal, alquino C_3-C_5 de cadena lineal, y carbociclilo C_4-C_6 . El alquilo C_3-C_5 de cadena lineal, alqueno C_3-C_5 de cadena lineal, alquino C_3-C_5 de cadena lineal, y carbociclilo C_4-C_6 están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos seleccionados independientemente. En alguna de dichas realizaciones, el alquilo C_3-C_5 de cadena lineal, alqueno C_3-C_5 de cadena lineal, alquino C_3-C_5 de cadena lineal, y carbociclilo C_4-C_6 están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos C_1-C_6 seleccionados independientemente.

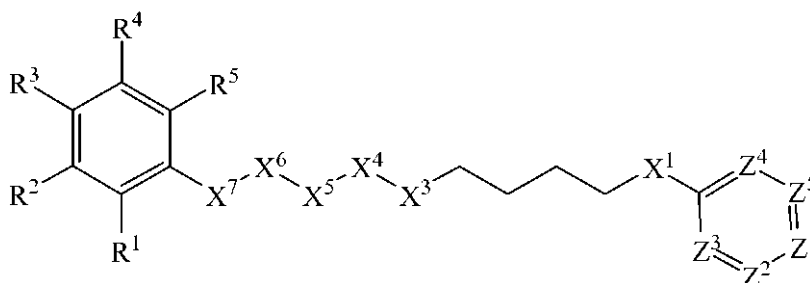
En algunas realizaciones, X^2 se selecciona entre el grupo que consiste alquilo C_3-C_5 de cadena lineal, alqueno C_3-C_5 de cadena lineal, y alquino C_3-C_5 de cadena lineal. El alquilo C_3-C_5 de cadena lineal, alqueno C_3-C_5 de cadena lineal, y alquino C_3-C_5 de cadena lineal están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos C_1-C_6 seleccionados independientemente.

En algunas realizaciones, X^2 es alquilo C_3-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C_1-C_6 seleccionados independientemente.

En algunas realizaciones, X^2 es alquilo C_3 de cadena lineal (es decir, n-propilo). En estas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



5 En algunas realizaciones, X^2 es alquilo C_4 de cadena lineal (es decir, n-butilo). En estas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



10 En algunas realizaciones, X^2 es alqueno C_3 - C_4 opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_1 - C_6 seleccionados independientemente.

15 En algunas realizaciones, X^2 es alqueno C_3 - C_4 de cadena lineal.

En algunas realizaciones, X^2 es alquino C_3 - C_4 opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_1 - C_6 seleccionados independientemente.

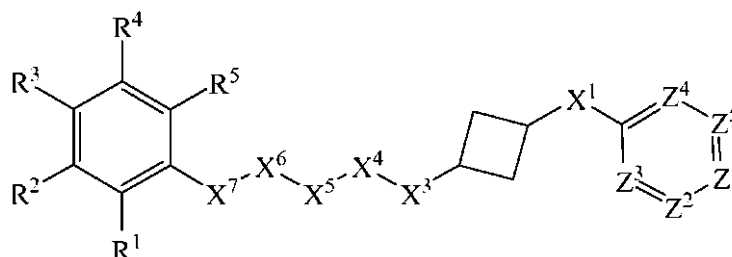
20 En algunas realizaciones, X^2 es alquino C_3 - C_4 de cadena lineal.

En algunas realizaciones, X^2 es carbociclilo C_4 - C_6 opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_1 - C_6 seleccionados independientemente.

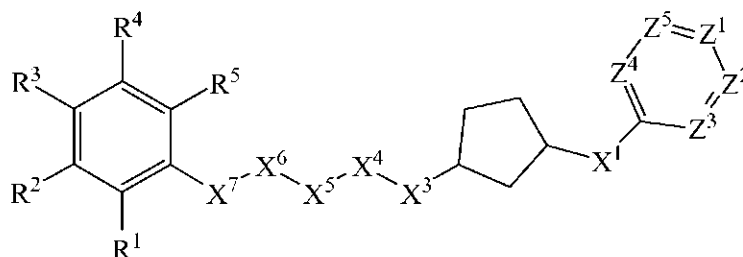
25 En algunas realizaciones, X^2 es una estructura de anillo seleccionada entre el grupo que consiste en ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, y fenilo. Cualquiera de dichos grupos está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_1 - C_6 seleccionados independientemente.

En algunas realizaciones, X^2 es ciclobutilo. En alguna de dichas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:

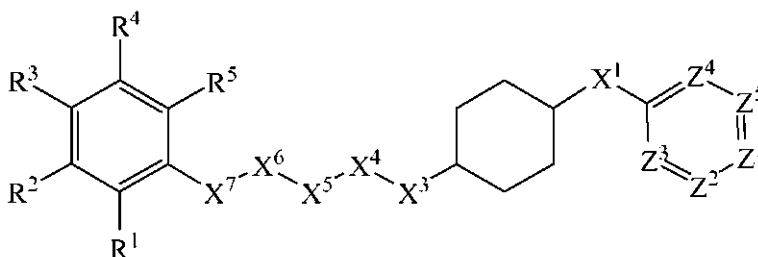
30



En algunas realizaciones, X^2 es ciclopentilo. En alguna de dichas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



5 En algunas realizaciones, X^2 es ciclohexilo. En alguna de dichas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:

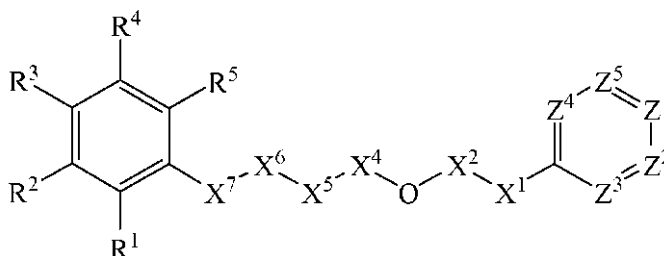


10 *D. Realizaciones preferidas de X^3*

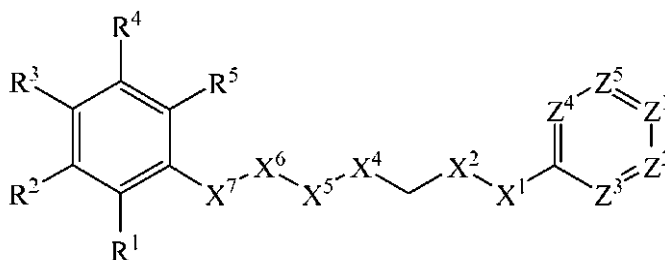
X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -CH₂-, y -NH-. El -CH₂- está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y carbociclilo. El -NH- está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcoxialquilo, carbociclilo, y carbociclialquilo. Cualquiera de dichos sustituyentes de -NH- está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados independientemente.

En algunas realizaciones, X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -CH₂-, y -NH-. El -CH₂- está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilo C₃-C₆, tal como ciclopropilo). El -NH- está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxialquilo C₁-C₆, carbociclilo C₃-C₆, y carbociclil C₃-C₆-alquilo C₁-C₆. Cualquiera de dichos sustituyentes de -NH- está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados independientemente.

En algunas realizaciones, X^3 es -O-. En dichas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



En algunas realizaciones, X^3 es $-\text{CH}_2-$. En esas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



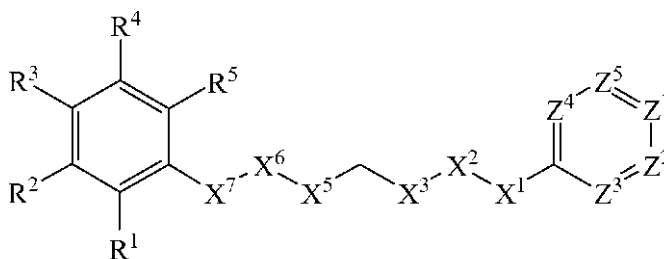
5 E. Realizaciones preferidas de X^4

X^4 seleccionada entre el grupo que consiste en $-\text{CH}_2-$ y $-\text{NH}-$. El $-\text{CH}_2-$ está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, haloalquilo, y alqueno. El $-\text{NH}-$ está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcohalquilo, carbociclo, y carbociclicualquilo. Cualquiera de dichos sustituyentes de $-\text{NH}-$ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados independientemente.

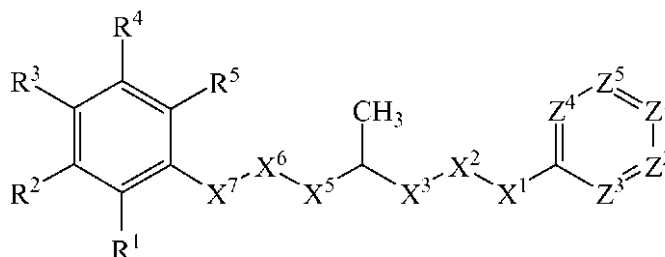
En algunas realizaciones, X^4 se selecciona entre el grupo que consiste en $-\text{CH}_2-$ y $-\text{NH}-$. El $-\text{CH}_2-$ está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y alqueno. El $-\text{NH}-$ está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alcohalquilo, carbociclo, y carbociclicualquilo. Cualquiera de dichos sustituyentes de $-\text{NH}-$ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados independientemente.

En algunas realizaciones, X^4 se selecciona entre el grupo que consiste en $-\text{CH}_2-$ y $-\text{NH}-$. El $-\text{CH}_2-$ está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ y alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$. El $-\text{NH}-$ está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquino $\text{C}_2\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, carbociclo $\text{C}_3\text{-C}_6$, y carbociclicualquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$. Cualquiera de dichos sustituyentes de $-\text{NH}-$ está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados independientemente.

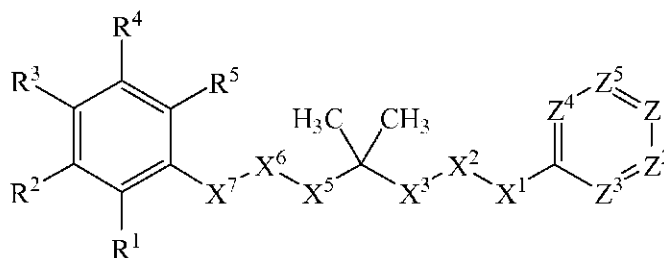
En algunas realizaciones, X^4 es $-\text{CH}_2-$. En dichas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



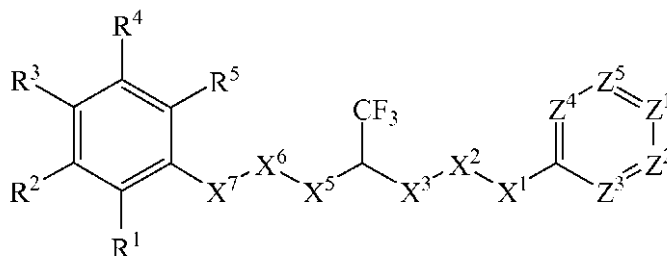
En algunas realizaciones, X^4 es $-\text{CH}_2-$ sustituido con hasta dos alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ seleccionados independientemente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, X^4 es $-\text{CH}_2-$ sustituido con metilo. En dichas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



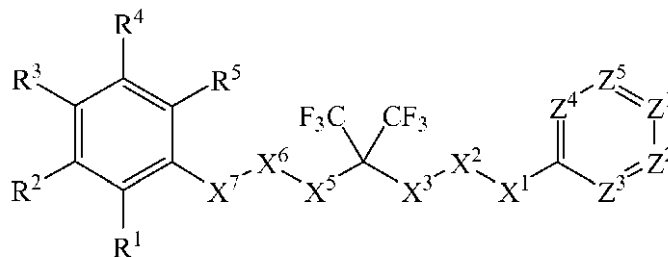
En otras realizaciones, X^4 es $-\text{CH}_2-$ sustituido con dos grupos metilo. En dichas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



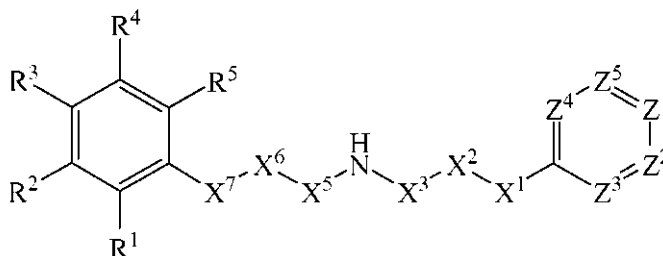
En algunas realizaciones, X^4 es $-\text{CH}_2-$ sustituido con hasta dos haloalquilos C_1 - C_6 seleccionados independientemente. Por ejemplo, en algunas realizaciones, X^4 es $-\text{CH}_2-$ sustituido con trifluorometilo. En dichas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



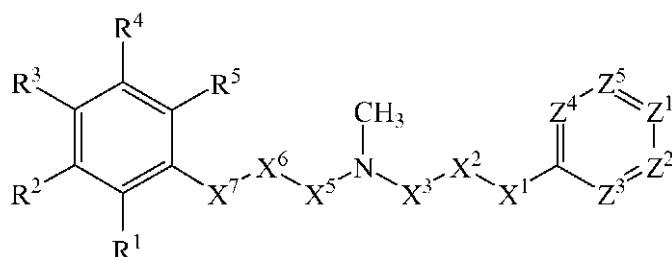
En otras realizaciones, X^4 es $-\text{CH}_2-$ sustituido con dos grupos trifluorometilo. En dichas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



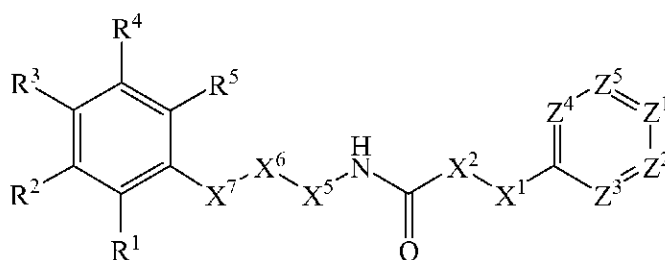
En algunas realizaciones, X^4 es $-\text{NH}-$. En dichas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



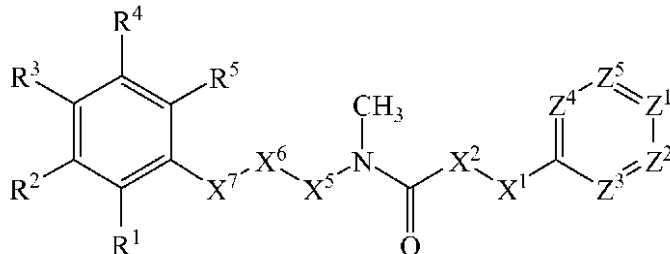
En algunas realizaciones, X^4 es $-\text{NH}-$ sustituido con un sustituyente seleccionado ente el grupo que consiste en alquilo C_1 - C_6 , alquenilo C_2 - C_6 , alquino C_2 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 -alquilo C_1 - C_6 , carbociclilo C_3 - C_6 , y carbociclil C_3 - C_6 -alquilo C_1 - C_6 . En alguna de dichas realizaciones, X^4 es $-\text{NH}-$ sustituido con alquilo C_1 - C_6 . Por ejemplo, en algunas realizaciones, X^4 es $-\text{N}(\text{CH}_3)-$. En esas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



- 5 En algunas realizaciones, X^3 es $-C(O)-$, y X^4 es $-NH-$ sustituido con un sustituyente seleccionado ente el grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , carbociclilo C_3-C_6 , y carbociclil C_3-C_6 -alquilo C_1-C_6 . En alguna de dichas realizaciones, X^3 es $-C(O)-$, y X^4 es $-NH-$. En esas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



- 10 En otras realizaciones, X^3 es $-C(O)-$, y X^4 es $-NH-$ sustituido con alquilo C_1-C_6 . Por ejemplo, en alguna de dichas realizaciones, X^4 es $-N(CH_3)-$. En esas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



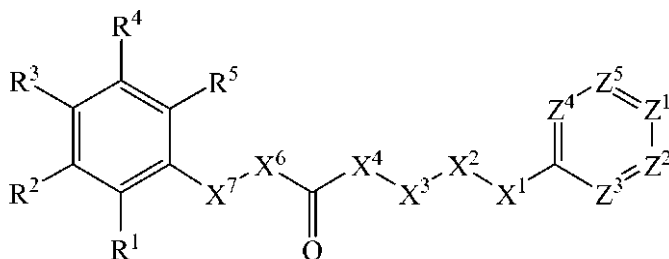
15 *F. Realizaciones preferidas de X^5*

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-CH_2-$, $-C(S)-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, y $-S(O)_2-$. El $-CH_2-$ está opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y carbociclilo.

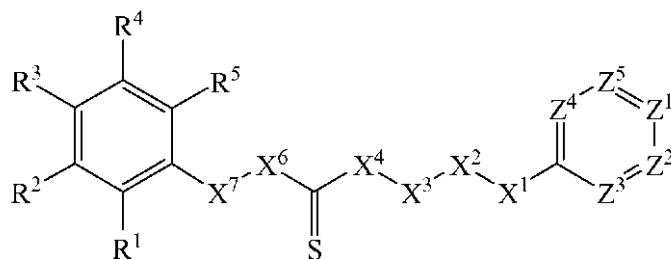
20 En algunas realizaciones, X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-CH_2-$, $-C(S)-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, y $-S(O)_2-$.

El $-CH_2-$ está opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilo C_3-C_6 , tal como ciclopropilo).

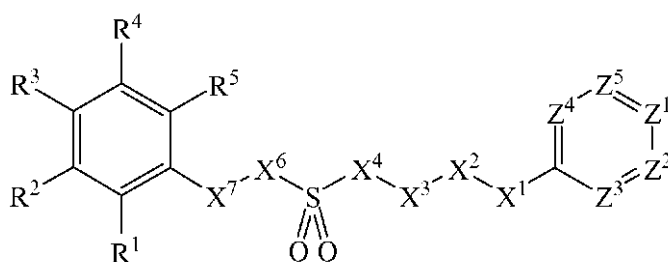
25 En algunas realizaciones, X^5 es $-C(O)-$. En esas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



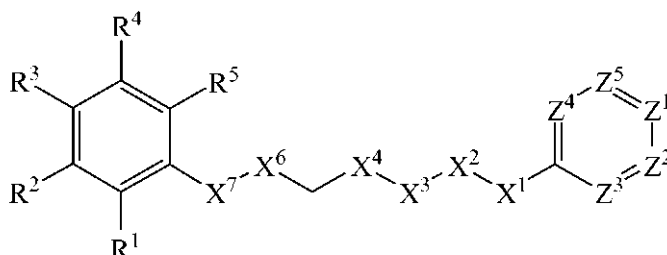
En otras realizaciones, X^5 es $-C(S)-$. En esas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



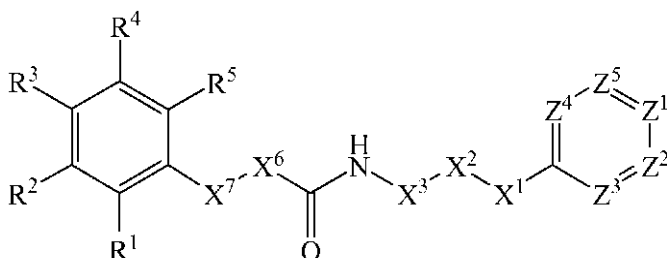
5 En otras realizaciones más, X^5 es $-S(O)_2-$. En esas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



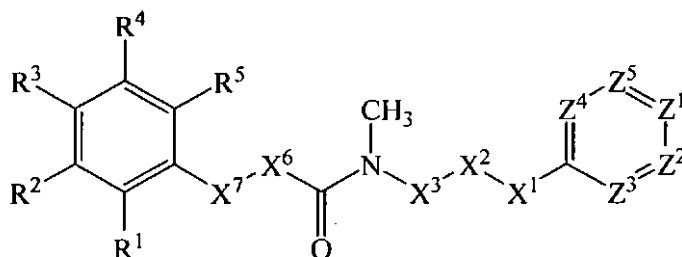
10 En otras realizaciones adicionales más, X^5 es $-CH_2-$. En dichas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



15 En algunas realizaciones, X^5 es $-C(O)-$, y X^4 es $-NH-$ sustituido con un sustituyente seleccionado ente el grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , carbociclilo C_3-C_6 , y carbociclil C_3-C_6 -alquilo C_1-C_6 . En alguna de dichas realizaciones, X^5 es $-C(O)-$, y X^4 es $-NH-$. En esas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



20 En otras realizaciones, X^5 es $-C(O)-$, y X^4 es $-NH-$ sustituido con alquilo C_1-C_6 . Por ejemplo, en alguna de dichas realizaciones, X^4 es $-N(CH_3)-$. En esas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



En general, no más de uno de X⁵ y X³ es -CH₂- opcionalmente sustituido.

5 *G. Realizaciones preferidas de X⁶*

10 X⁶ es un engarce. El engarce es un grupo hidrocarburo, donde: (a) el engarce comprende uno o más átomos de nitrógeno, y (b) uno o más de los carbonos en el hidrocarburo están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, hidroxilo, y alcoxi. El engarce comprende al menos una cadena de 3 a 6 átomos que une mediante puentes X⁵ a X⁷. De 1 a 2 de los átomos de la cadena son nitrógeno. El engarce no tiene ninguna cadena de menos de 3 átomos que une mediante puentes X⁵ y X⁷.

15 En algunas realizaciones, el engarce es un grupo hidrocarburo, excepto: (a) el engarce comprende uno o más átomos de nitrógeno, y (b) uno o más de los carbonos en el hidrocarburo están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, hidroxilo, y alcoxi C₁-C₆.

En algunas realizaciones, el engarce es un grupo hidrocarburo, excepto: (a) el engarce comprende uno o más átomos de nitrógeno, y (b) uno o más de los carbonos en el hidrocarburo están opcionalmente sustituidos con oxo.

20 En algunas realizaciones, el engarce es un grupo hidrocarburo, excepto: (a) el engarce comprende uno o más átomos de nitrógeno, y (b) un carbono en el hidrocarburo está sustituido con oxo.

En algunas realizaciones, el engarce es un grupo hidrocarburo, salvo que comprende uno o más átomos de nitrógeno.

25 En algunas realizaciones, el engarce comprende no más de un átomo de nitrógeno.

En otras realizaciones, el engarce comprende no más y no menos de dos átomos de nitrógeno.

30 En algunas realizaciones, el engarce comprende al menos una cadena de 3 a 5 átomos que une mediante puentes X⁵ a X⁷.

En algunas realizaciones, el engarce comprende al menos una cadena de 3 átomos que une mediante puentes X⁵ a X⁷.

35 En algunas realizaciones, el engarce comprende al menos una cadena de 4 átomos que une mediante puentes X⁵ a X⁷. En alguna de dichas realizaciones, el engarce no tiene ninguna cadena de menos de 4 átomos que une mediante puentes X⁵ a X⁷.

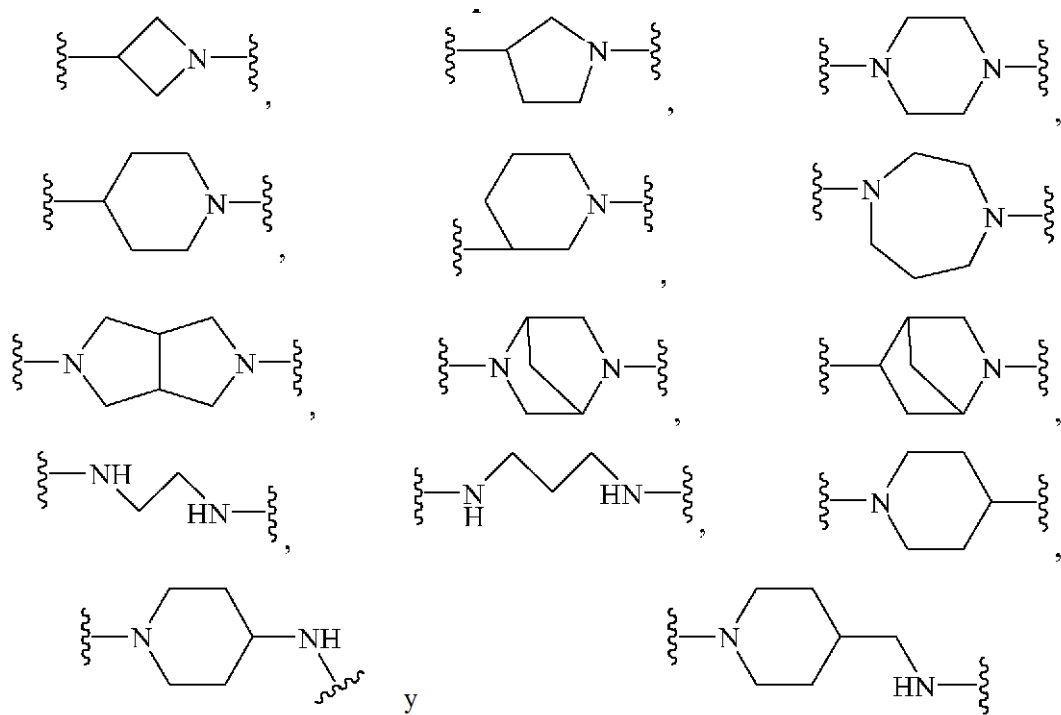
40 En algunas realizaciones, el engarce comprende al menos una cadena de 5 átomos que une mediante puentes X⁵ a X⁷. En alguna de dichas realizaciones, el engarce no tiene ninguna cadena de menos de 5 átomos que une mediante puentes X⁵ a X⁷.

45 En algunas realizaciones, el engarce comprende al menos una cadena de 6 átomos que une mediante puentes X⁵ a X⁷. En alguna de dichas realizaciones, el engarce no tiene ninguna cadena de menos de 6 átomos que une mediante puentes X⁵ a X⁷.

En algunas realizaciones, X⁶ se selecciona entre el grupo de engarces que consiste en los que se muestran en la **Tabla I**:

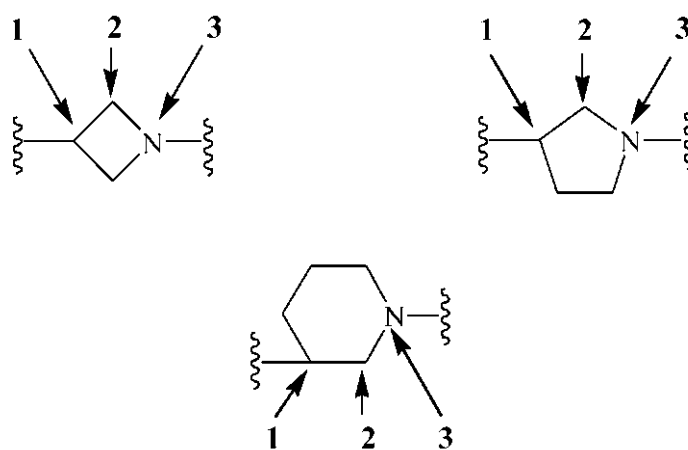
50

Tabla I
Ejemplo de engarces de X⁶



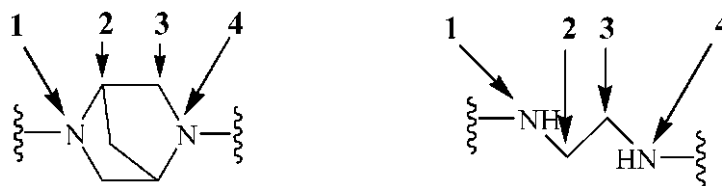
5 Cualquiera de dichos grupos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₆, hidroxi, alcoxi C₁-C₆, oxo, y tiocarbonilo.

10 En algunas realizaciones, el engarce comprende al menos una cadena de 3 átomos que une mediante puentes X⁵ a X⁷. A modo de ilustración, las siguientes son algunas de las estructuras de la Tabla I que ilustran dichos engarces:

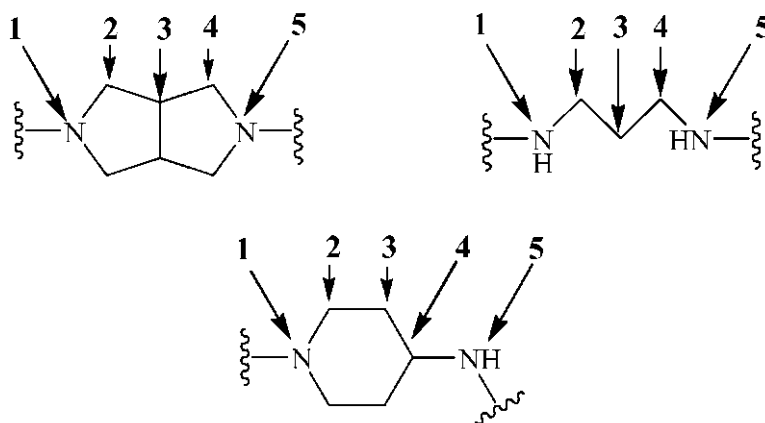


15 En algunas realizaciones, el engarce comprende al menos una cadena de 4 átomos que une mediante puentes X⁵ a X⁷. A modo de ilustración, las siguientes son algunas de las estructuras de la Tabla I que ilustran dichos engarces:

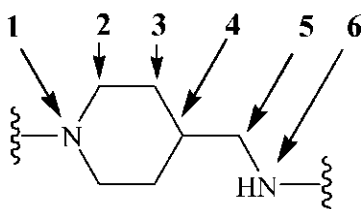




En algunas realizaciones, el engarce comprende al menos una cadena de 5 átomos que une mediante puentes X^5 a X^7 . A modo de ilustración, las siguientes son algunas de las estructuras de la Tabla I que ilustran dichos engarces:

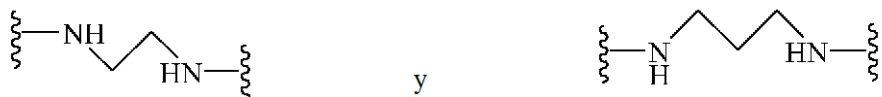


En algunas realizaciones, el engarce comprende al menos una cadena de 6 átomos que une mediante puentes X^5 a X^7 . A modo de ilustración, lo siguientes es una estructura de la Tabla I que ilustra dicho engarce:



En algunas realizaciones, las estructuras en la Tabla I no están sustituidas con ningún alquilo C_1-C_6 u oxo.

En algunas realizaciones, X^6 no comprende un anillo. En alguna de dichas realizaciones, X^6 es un engarce seleccionado entre el grupo que consiste en:



Cualquiera de dichos grupos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 y oxo.

En algunas realizaciones, X^6 es una de las estructuras de anillo individual o doble de la **Tabla I**. El o los anillos está o están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxí, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , oxo, y tiocarbonilo.

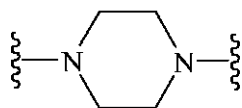
En algunas realizaciones, X^6 es una de las estructuras de anillo individual de 4 a 7 miembros de la **Tabla I**. El o los anillos está o están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxí, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , oxo, y tiocarbonilo.

En algunas realizaciones, X^6 es una de las estructuras de anillo individual de 4 a 7 miembros de la **Tabla I**. El o los anillos está o están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxí, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , y oxo.

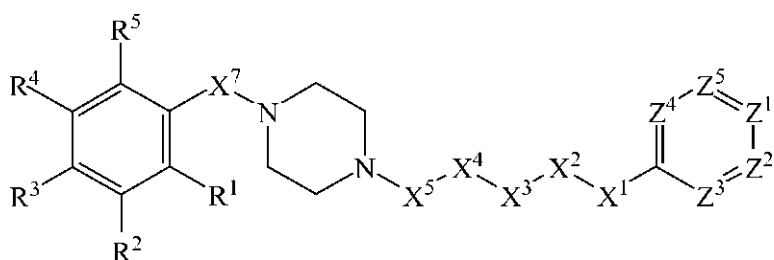
En algunas realizaciones, X^6 es una de las estructuras de anillo individual de 4 a 7 miembros de la **Tabla I**. El anillo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 y oxo.

5

En algunas realizaciones, X^6 es:

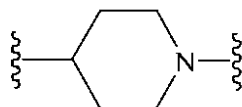


10 En esas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:

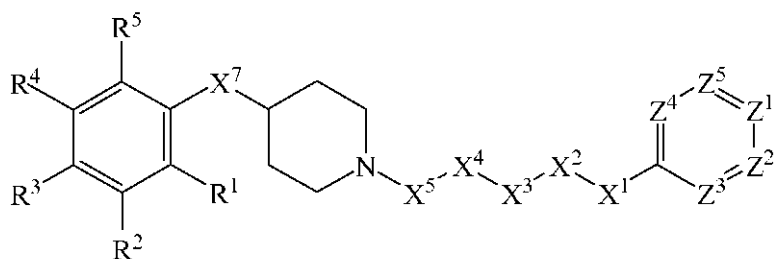


En algunas realizaciones, X^6 es:

15

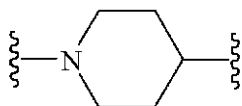


En dichas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



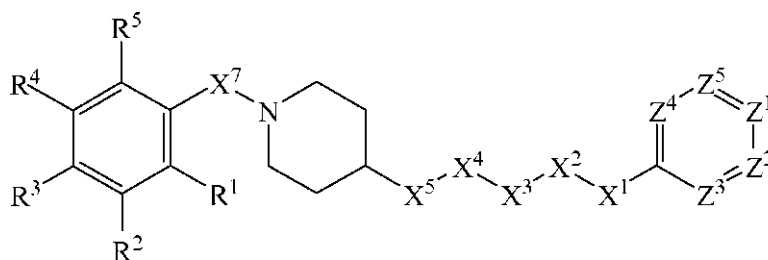
20

En algunas realizaciones, X^6 es:

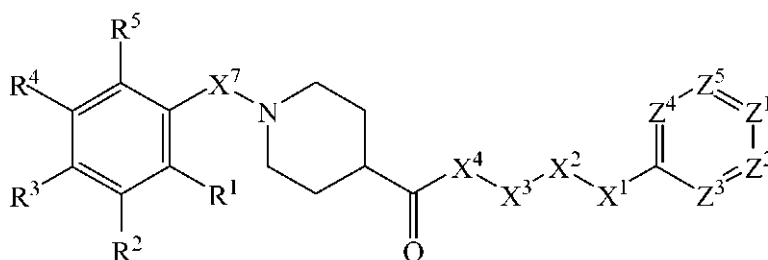


25

En dichas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:

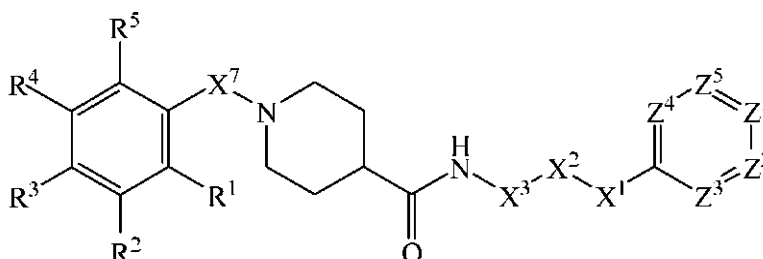


5 En alguna de dichas realizaciones, X^5 es $-C(O)-$, y el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:

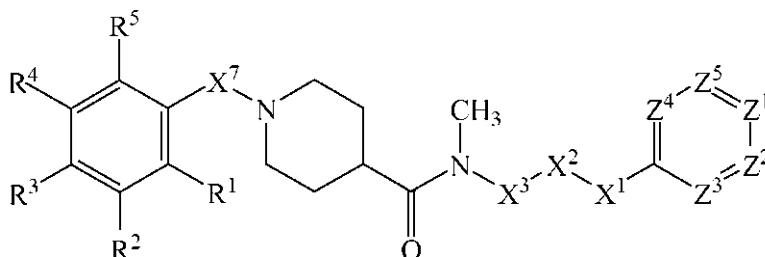


10

En otras realizaciones, X^5 es $-C(O)-$, X^4 es $-N(H)-$, y el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:

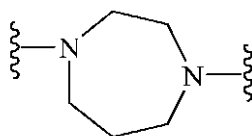


En otras realizaciones más, X^5 es $-C(O)-$, X^4 es $-N(CH_3)-$, y el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



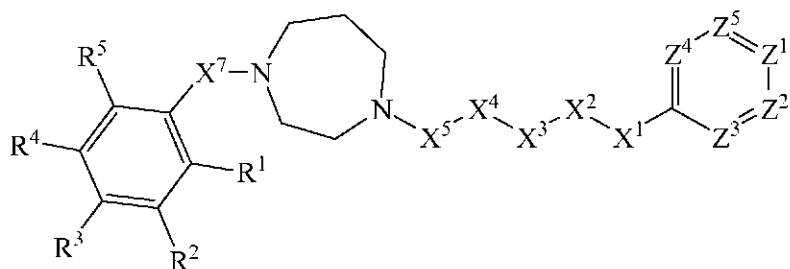
15

En algunas realizaciones, X^6 es:

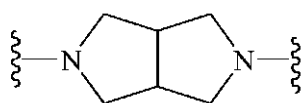


20

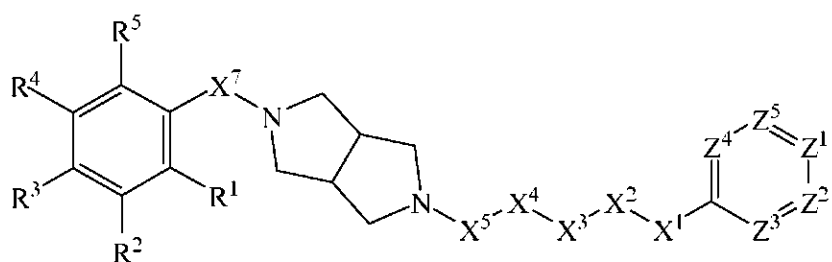
En dichas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



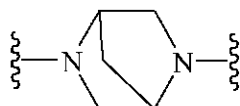
5 En algunas realizaciones, X⁶ es:



10 En dichas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:

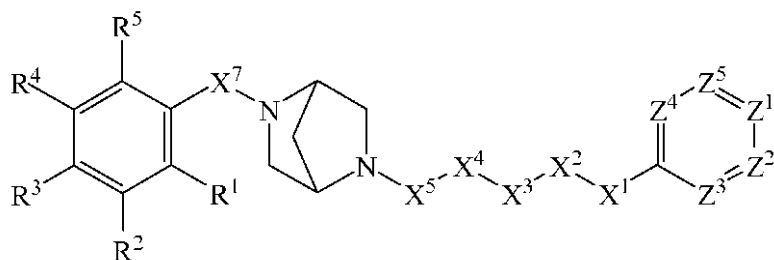


En algunas realizaciones, X⁶ es:



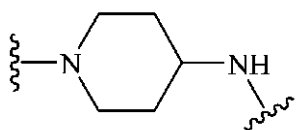
15

En dichas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



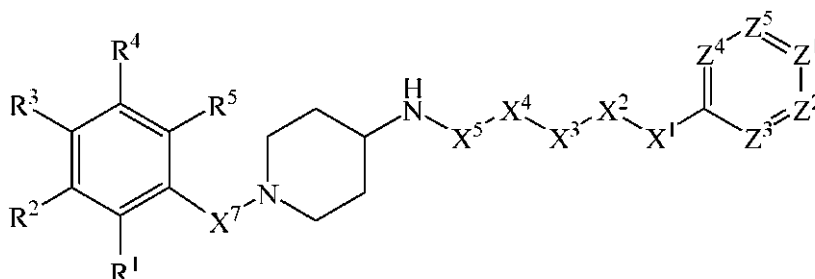
20

En algunas realizaciones, X⁶ es:

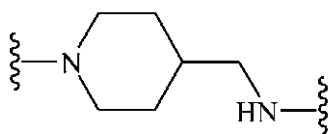


25

En dichas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:

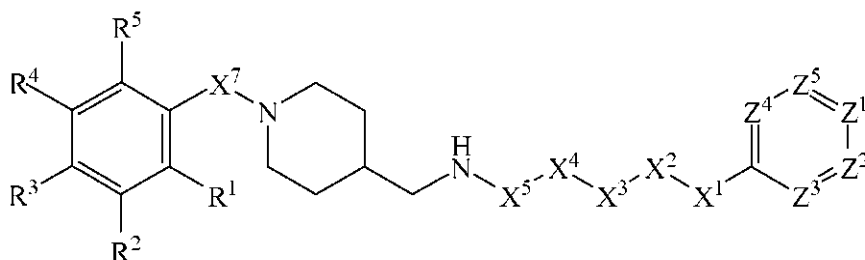


5 En algunas realizaciones, X^6 es:



En dichas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:

10



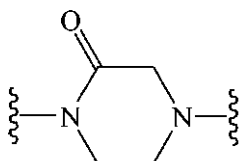
En algunas realizaciones, uno o más átomos de carbono en el engarce están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , oxo, y tiocarbonilo.

15

En algunas realizaciones, uno o más átomos de carbono en el engarce están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , y oxo.

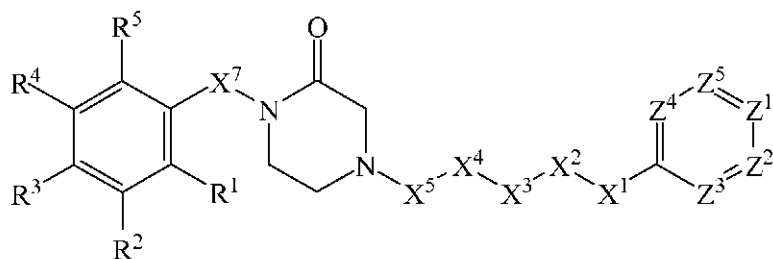
20

En algunas realizaciones, X^6 es una de las estructuras de anillo individual o doble de la Tabla I, y uno o dos de los átomos del anillo en la estructura de anillo están sustituidos con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en metilo y oxo. A modo de ilustración, en algunas realizaciones, el átomo del anillo está sustituido con un sustituyente oxo. El engarce en tal caso puede ser, por ejemplo:

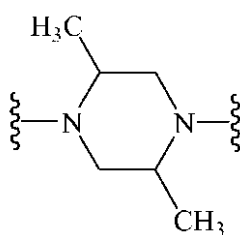


25

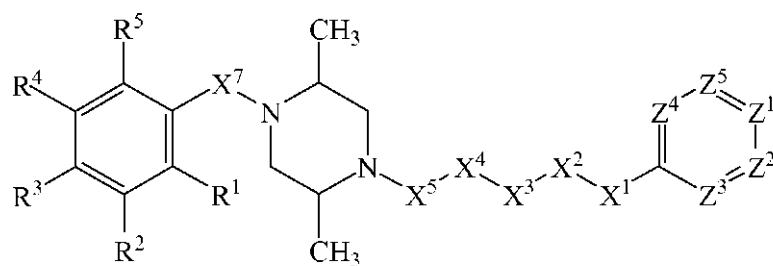
Aquí, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



- 5 En otras realizaciones, por ejemplo, uno o dos de los átomos del anillo están sustituidos con metilo. A modo de ilustración, el engarce en tal caso puede ser, por ejemplo:

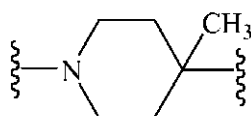


- 10 Aquí, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:

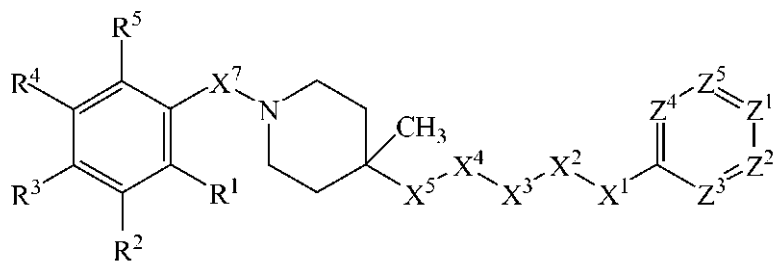


A modo de ilustración adicional, el engarce puede ser alternativamente, por ejemplo:

15

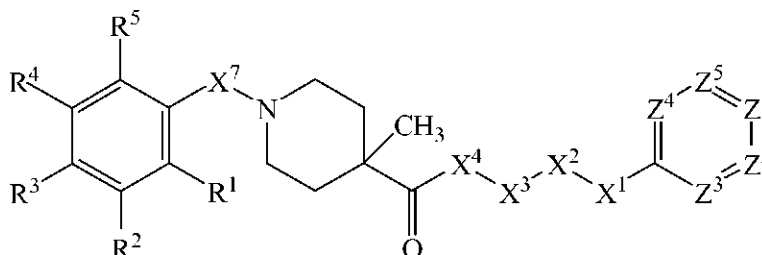


Aquí, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



20

En alguna de dichas realizaciones, por ejemplo, X^5 es $-C(O)-$. En esas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



5

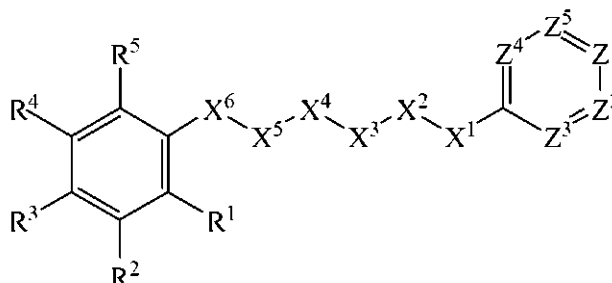
H. Realizaciones preferidas de X^7

X^7 se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $-O-$, $-C(O)-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-C(O)-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-S-$, $-S(O)-CH_2-$, $-CH_2-S(O)-$, $-S(O)_2-CH_2-$, y $-CH_2-S(O)_2-$. El $-NH-$ está opcionalmente sustituido con alquilo. Y el $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-C(O)-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-S-$, $-S(O)-CH_2-$, $-CH_2-S(O)-$, $-S(O)_2-CH_2-$, y $-CH_2-S(O)_2-$ están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos seleccionados independientemente.

En algunas realizaciones, X^7 se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $-O-$, $-C(O)-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-C(O)-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-S-$, $-S(O)-CH_2-$, $-CH_2-S(O)-$, $-S(O)_2-CH_2-$, y $-CH_2-S(O)_2-$. El $-NH-$ está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 . Y el $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-C(O)-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-S-$, $-S(O)-CH_2-$, $-CH_2-S(O)-$, $-S(O)_2-CH_2-$, y $-CH_2-S(O)_2-$ están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos C_1-C_6 seleccionados independientemente.

20

En algunas realizaciones, X^7 es un enlace. En dichas realizaciones, el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



25

I. Realizaciones preferidas de Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , y Z^5

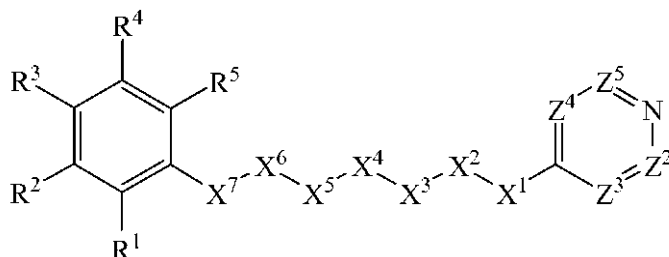
Z^1 se selecciona entre el grupo que consiste en N y CH. El CH está sustituido con un sustituyente seleccionada entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, aminosulfonilo, alquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilsulfanilo, alquilsulfino, alquilsulfonilo, arilo, arilsulfanilo, arilsulfino, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilsulfanilo, heteroarilsulfino, y heteroarilsulfonilo. El alquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilsulfanilo, alquilsulfino, alquilsulfonilo, alquilsulfanilo, arilo, arilsulfanilo, arilsulfino, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilsulfanilo, heteroarilsulfino, y heteroarilsulfonilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo. El aminosulfonilo está opcionalmente sustituido con hasta dos alquilos seleccionados independientemente.

En algunas realizaciones, Z^1 se selecciona entre el grupo que consiste en N y CH. El CH está sustituido con un sustituyente seleccionada entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, aminosulfonilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxicarbonilo C_1-C_6 , alquilsulfanilo C_1-C_6 , alquilsulfino C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , arilo, arilsulfanilo, arilsulfino, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilsulfanilo, heteroarilsulfino, y heteroarilsulfonilo. El alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxicarbonilo C_1-C_6 , alquilsulfanilo C_1-C_6 , alquilsulfino C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , alquilsulfanilo C_1-C_6 , arilo, arilsulfanilo, arilsulfino, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilsulfanilo, heteroarilsulfino, y heteroarilsulfonilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C_1-C_6 . El aminosulfonilo está opcionalmente sustituido con hasta dos alquilos C_1-C_6 seleccionados independientemente. En alguna de dichas realizaciones, cada arilo es fenilo, y cada heteroarilo es un

45

heteroarilo de 5 a 6 miembros.

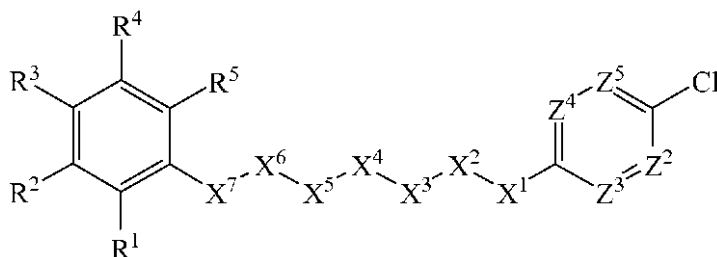
En algunas realizaciones, Z^1 es N. Dichas realizaciones están abarcadas por la siguiente estructura:



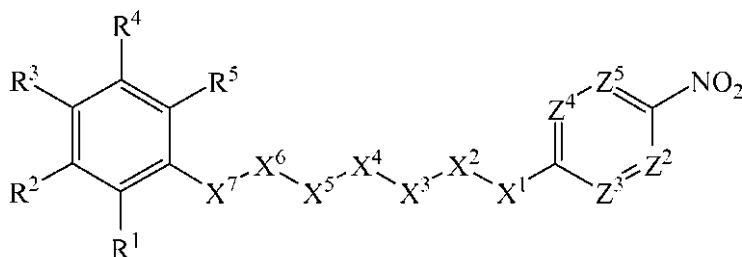
En algunas realizaciones, Z^1 es CH sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alcoxi C_1-C_6 , y aril-alquilsulfanilo C_1-C_6 . El alcoxi C_1-C_6 y alquilsulfanilo C_1-C_6 están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos seleccionados independientemente.

En algunas realizaciones, Z^1 es CH sustituido con un sustituyente de retirada de electrones. Dichos sustituyentes incluyen, por ejemplo, halógeno, nitro, ciano, halo-alquilo C_1-C_6 , halo-alquilo C_1-C_6 , y halo-alquilsulfanilo C_1-C_6 .

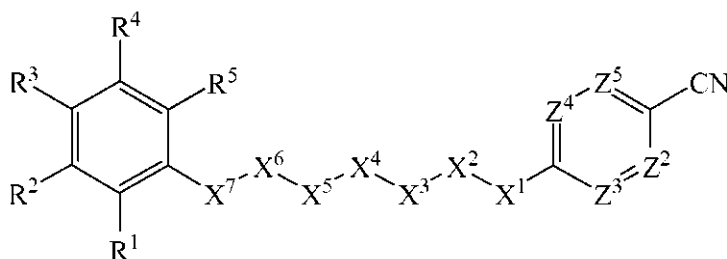
En algunas realizaciones, Z^1 es CH sustituido con halógeno. Por ejemplo, en alguna de dichas realizaciones, Z^1 es CH sustituido con cloro. Estas realizaciones están abarcadas por la siguiente estructura:



En algunas realizaciones, Z^1 es CH sustituido con nitro. Dichas realizaciones están abarcadas por la siguiente estructura:

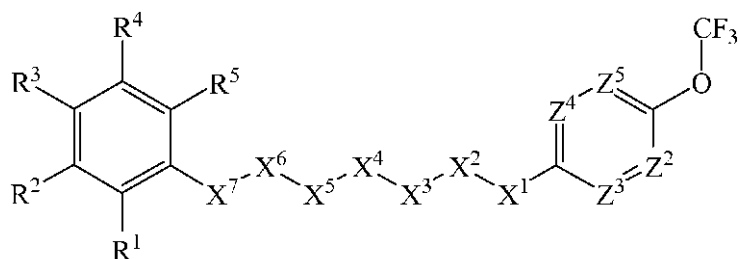


En algunas realizaciones, Z^1 es CH sustituido con ciano. Dichas realizaciones están abarcadas por la siguiente estructura:

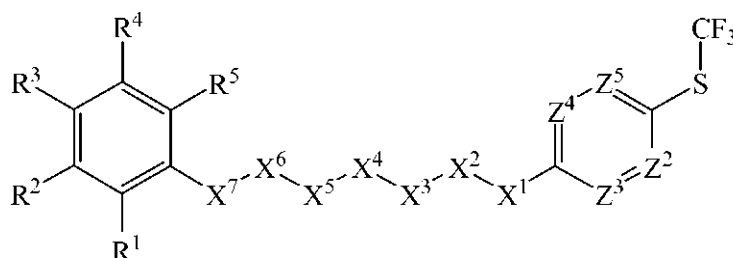


En algunas realizaciones, Z^1 es CH sustituido con halo-alcoxi C_1-C_6 . Por ejemplo, en alguna de dichas realizaciones, Z^1 es CH sustituido con fluoro-alcoxi C_1-C_6 . A modo de ilustración, Z^1 puede ser, por ejemplo, CH sustituido con

trifluorometoxi, de manera que el compuesto está abarcado por la siguiente estructura:



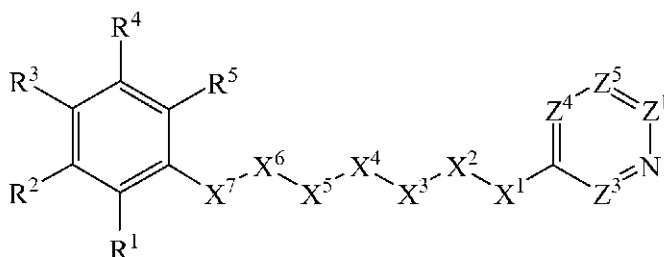
- 5 En algunas realizaciones, Z^1 es CH sustituido con halo-alquilsulfanilo C_1-C_6 . Por ejemplo, en alguna de dichas realizaciones, Z^1 es CH sustituido con fluoro-alquilsulfanilo C_1-C_6 . A modo de ilustración, Z^1 puede ser, por ejemplo, CH sustituido con trifluorometilsulfanilo, de manera que el compuesto está abarcado por la siguiente estructura:



- 10 Z^2 se selecciona entre el grupo que consiste en N y CH. El CH está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en ciano, halógeno, nitro, alquilo, alcoxi, haloalquilo, y haloalquilsulfanilo.

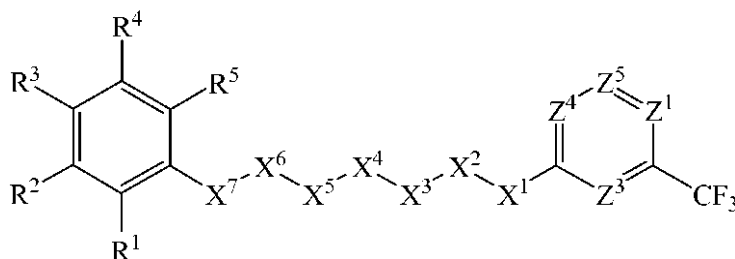
- 15 En algunas realizaciones, Z^2 se selecciona entre el grupo que consiste en N y CH. El CH está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en ciano, halógeno, nitro, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halo-alquilo C_1-C_6 , y halo-alquilsulfanilo C_1-C_6 .

En algunas realizaciones, Z^2 es N. Dichas realizaciones están abarcadas por la siguiente estructura:



- 20 En algunas realizaciones, Z^2 es CH sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en ciano, halógeno, nitro, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halo-alquilo C_1-C_6 , y halo-alquilsulfanilo C_1-C_6 .

- 25 En algunas realizaciones, Z^2 es CH sustituido con halo-alquilo C_1-C_6 . En alguna de dichas realizaciones, por ejemplo, Z^2 es CH sustituido con trifluorometilo. Dichas realizaciones están abarcadas por la siguiente estructura:



Cada uno de Z^3 , Z^4 , y Z^5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N y CH. El CH está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo, alcoxi, alquilsulfanilo, haloalquilo, haloalcoxi, y haloalquilsulfanilo.

5 Cada uno de Z^3 , Z^4 , y Z^5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N y CH. El CH está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquilsulfanilo C_1-C_6 , halo-alquilo C_1-C_6 , halo-alquilo C_1-C_6 , y halo-alquilsulfanilo C_1-C_6 .

10 En algunas realizaciones, uno de Z^3 , Z^4 , y Z^5 es CH.

En algunas realizaciones, dos de Z^3 , Z^4 , y Z^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en N y CH opcionalmente sustituidos con alquilo C_1-C_6 .

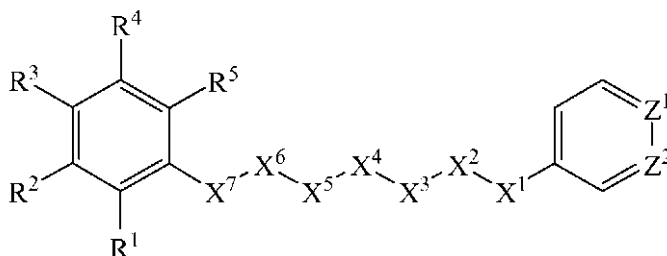
15 En algunas realizaciones, uno de Z^3 , Z^4 , y Z^5 es CH; y los dos restantes de Z^3 , Z^4 , y Z^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en N y CH opcionalmente sustituidos con alquilo C_1-C_6 .

En algunas realizaciones, uno de Z^3 , Z^4 , y Z^5 es CH; y los dos restantes de Z^3 , Z^4 , y Z^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en N, CH, y $C(CH_3)$.

20 En algunas realizaciones, dos de Z^3 , Z^4 , y Z^5 son cada uno CH.

En algunas realizaciones, todos de Z^3 , Z^4 , y Z^5 son cada uno CH. Dichas realizaciones están abarcadas por la siguiente estructura:

25

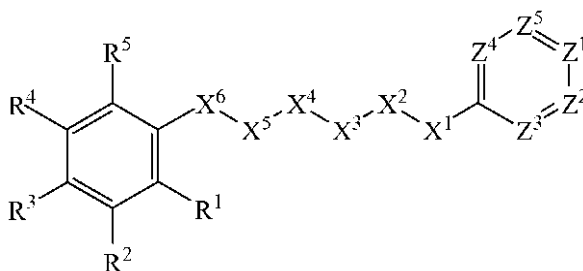


En algunas realizaciones, dos de Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , y Z^5 son cada uno N. En otras realizaciones, solo uno de Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , y Z^5 es N. Y, en otras realizaciones adicionales, ninguno de Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , ni Z^5 es N.

30 *J. Ejemplos de diversas realizaciones preferidas específicas*

En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto se define como correspondiente en estructura a la siguiente fórmula:

35



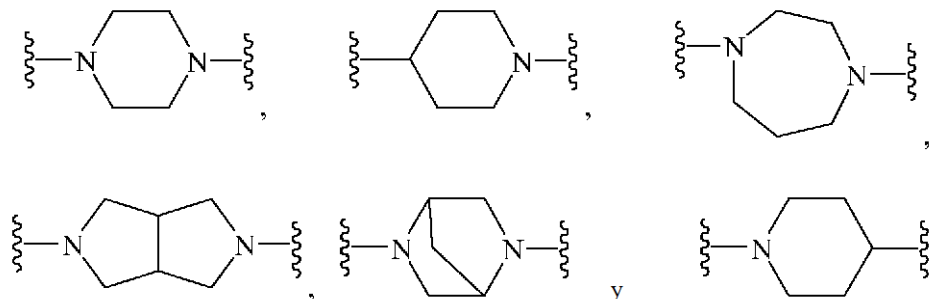
En alguna de dichas realizaciones:

40 Dos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son cada uno hidrógeno. Los tres restantes de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fenilo, fenoxi, y benciloxi. El alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fenilo, fenoxi y benciloxi están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y halo-alquilo C_1-C_6 .

45 X^1 se selecciona entre el grupo que consiste en -O y -NH-. El -NH- está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 . X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en $-CH_2-$, -O-, y $-C(O)-$.

X^4 se selecciona entre el grupo que consiste en $-CH_2-$ y $-NH-$. El $-CH_2-$ está opcionalmente sustituido con hasta dos alquilo C_1-C_6 seleccionados independientemente. El $-NH-$ está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 .
 X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en $-CH_2-$, $-C(S)-$, $-C(O)-$, y $-S(O)_2-$.
 X^6 se selecciona entre el grupo de engarces que consiste en:

5



Aquí, cualquiera de dichos grupos está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 y oxo.

10

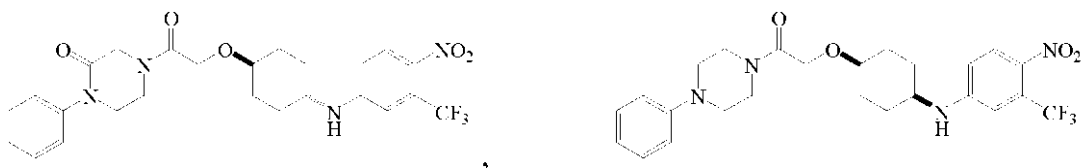
Z^1 es CH sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alcoxi C_1-C_6 , y aril-alquilsulfanilo C_1-C_6 . El alcoxi C_1-C_6 y alquilsulfanilo C_1-C_6 están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos seleccionados independientemente. Z^2 es CH opcionalmente sustituido con halo-alquilo C_1-C_6 .

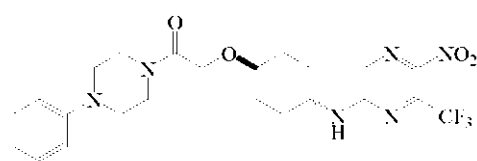
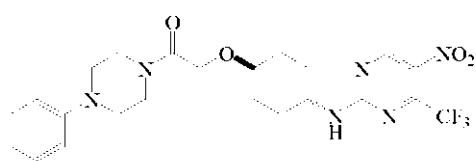
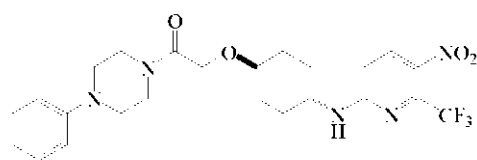
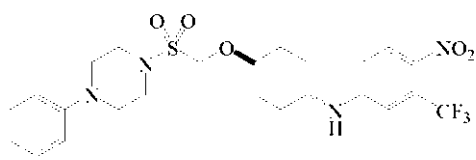
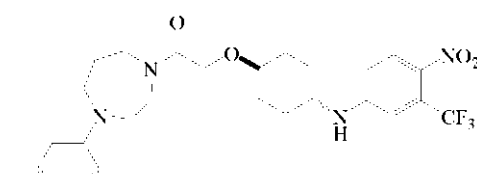
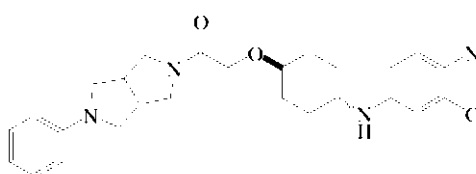
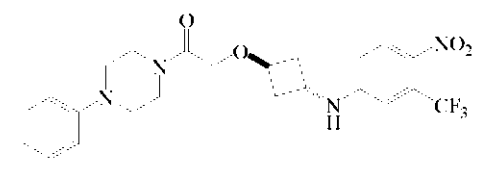
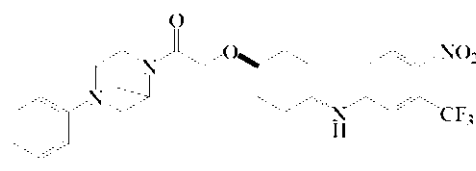
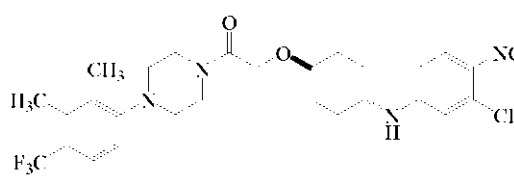
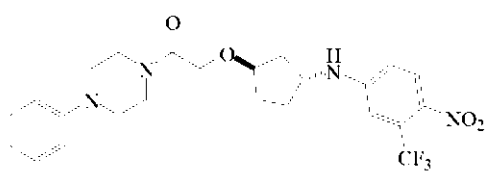
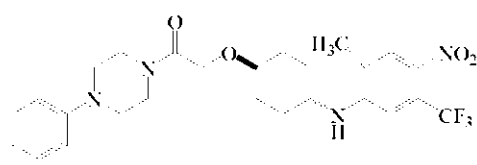
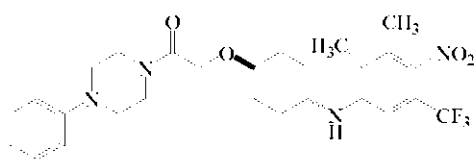
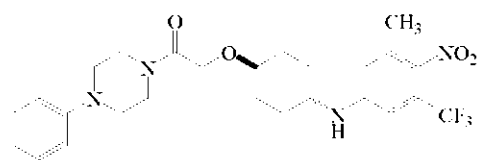
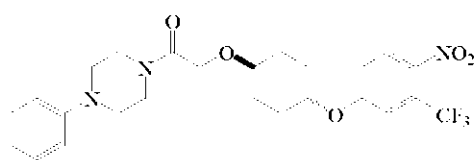
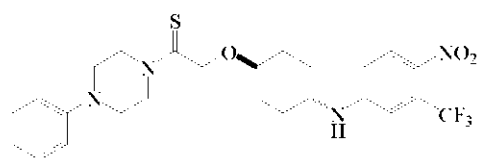
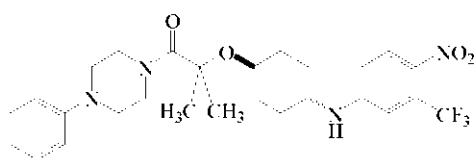
15

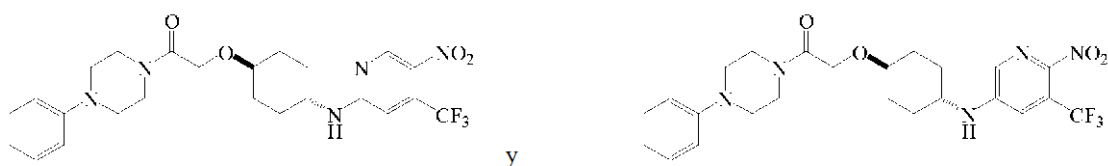
Uno de Z^3 , Z^4 , y Z^5 es CH. Los dos restantes de Z^3 , Z^4 , y Z^5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en N y CH, donde el CH está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 .

Los compuestos abarcados por estas realizaciones incluyen, por ejemplo:

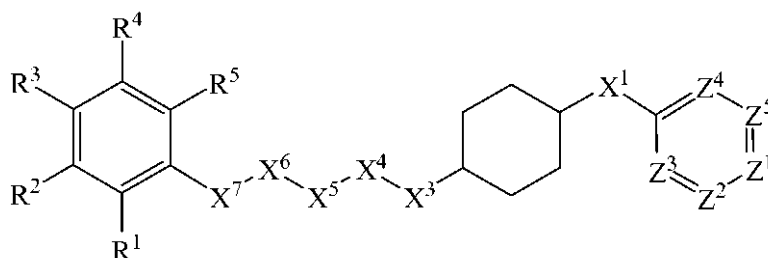
20





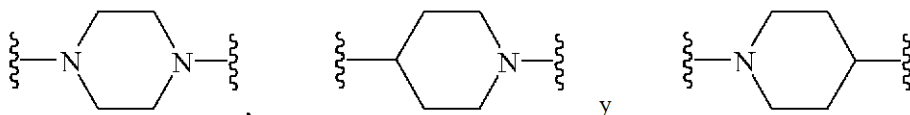


En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto se define como correspondiente en estructura a la siguiente fórmula:



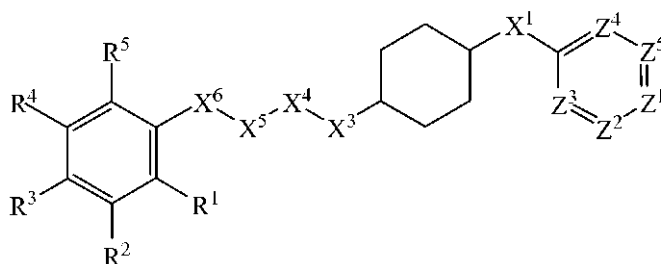
En alguna de dichas realizaciones:

- 10 Dos de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son cada uno hidrógeno. Los tres restantes de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fenilo, fenoxi, y benciloxi. El alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fenilo, fenoxi, y benciloxi están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y halo-alquilo C_1-C_6 .
- 15 X^1 es -NH- opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 .
 X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en $-CH_2-$, $-O-$, y $-C(O)-$.
 X^4 se selecciona entre el grupo que consiste en $-CH_2-$ y $-NH-$. El $-CH_2-$ está opcionalmente sustituido con hasta dos alquilo C_1-C_6 seleccionados independientemente. El $-NH-$ está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 .
 X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en $-CH_2-$ y $-C(O)-$.
20 X^6 se selecciona entre el grupo de engarces que consiste en:

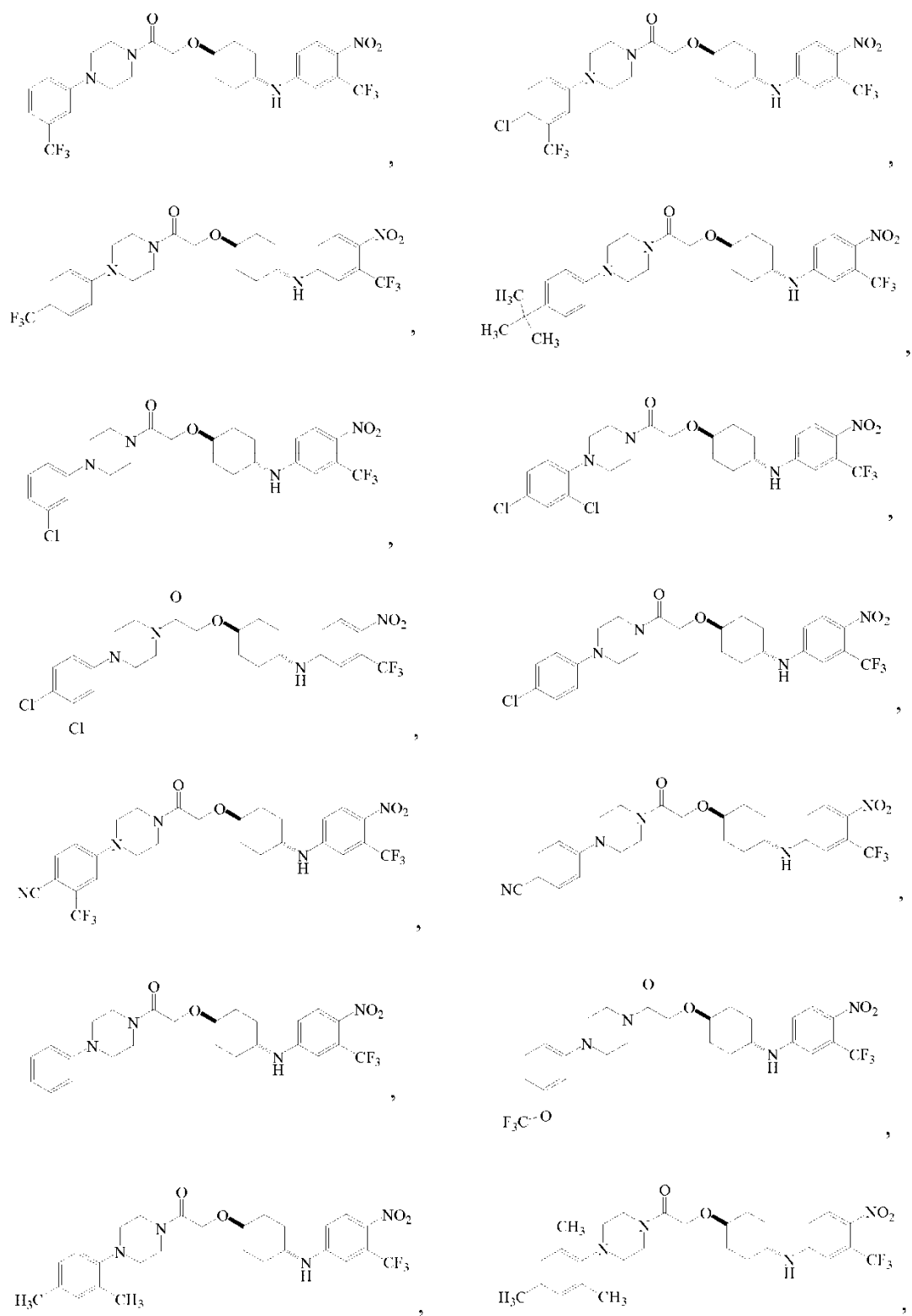


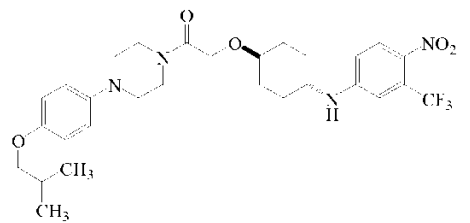
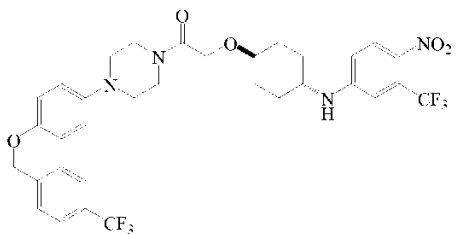
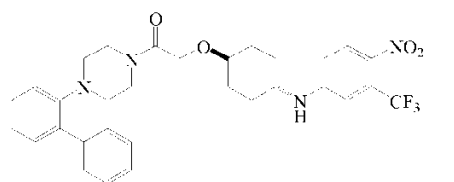
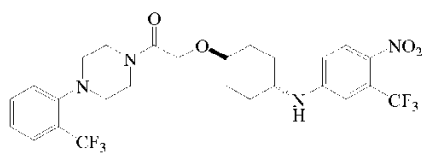
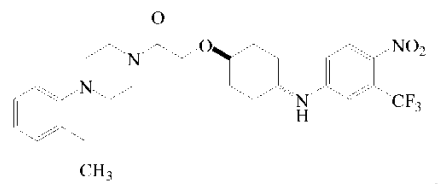
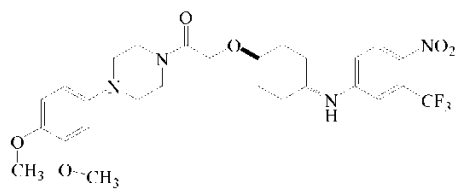
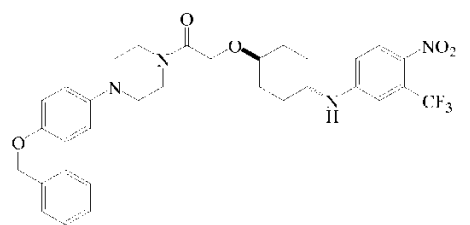
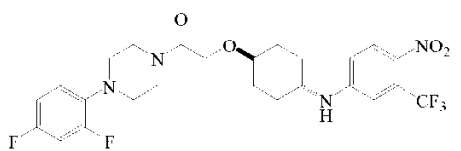
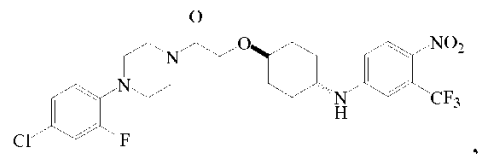
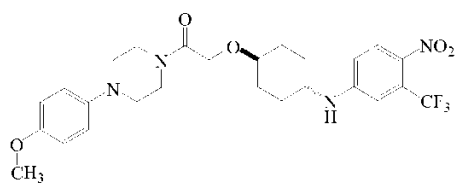
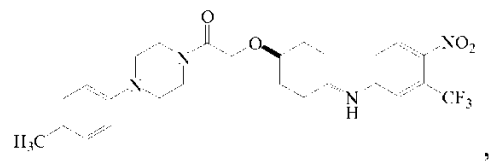
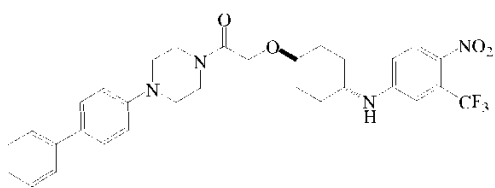
- 25 Cualquiera de dichos grupos está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 y oxo.
 Z^1 es CH sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, alcoxi C_1-C_6 , y aril-alquilsulfanilo C_1-C_6 . El alcoxi C_1-C_6 y alquilsulfanilo C_1-C_6 están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos seleccionados independientemente.
 Z^2 es CH opcionalmente sustituido con halo-alquilo C_1-C_6 .
30 Z^3 , Z^4 , y Z^5 son cada uno CH.

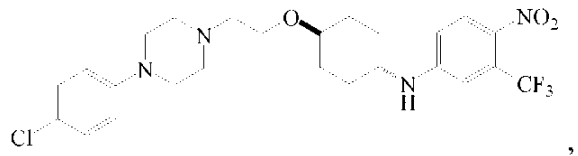
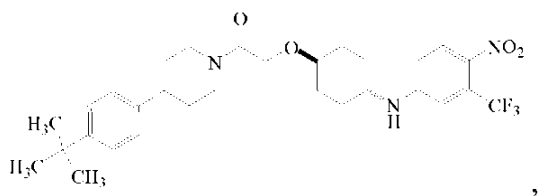
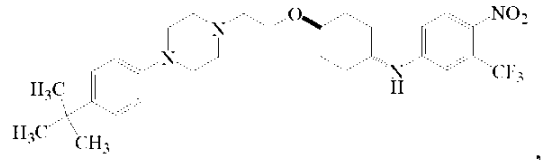
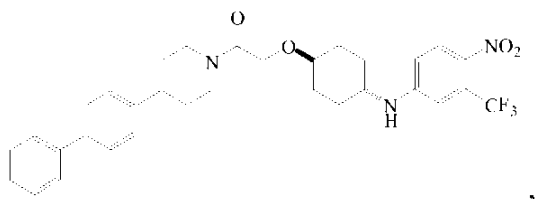
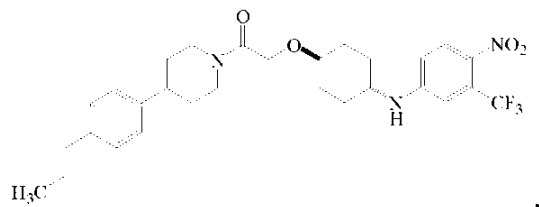
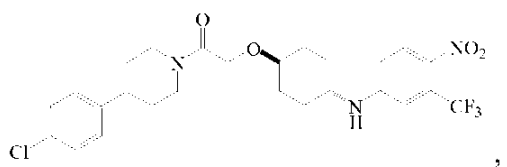
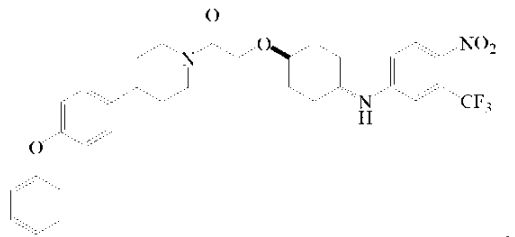
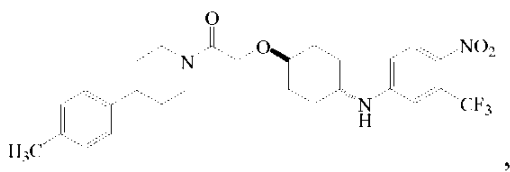
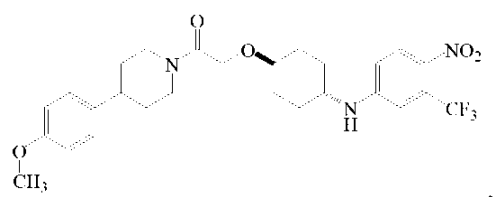
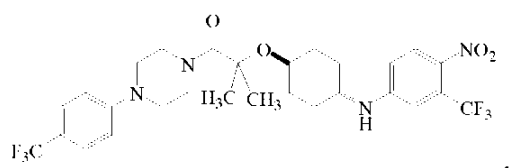
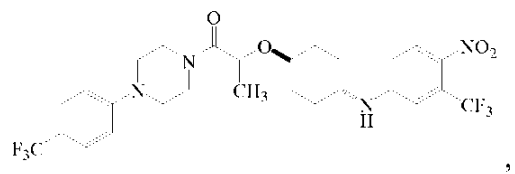
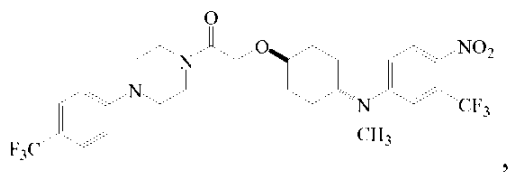
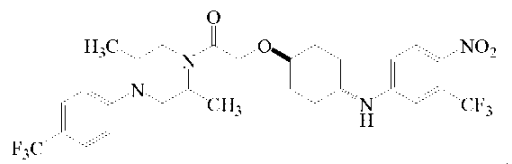
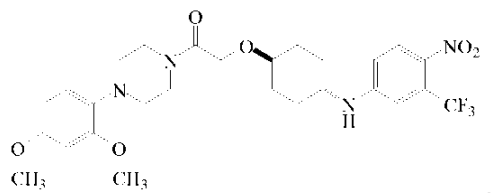
En algunas de estas realizaciones, X^7 es un enlace, de manera que el compuesto se corresponde en estructura a la siguiente fórmula:

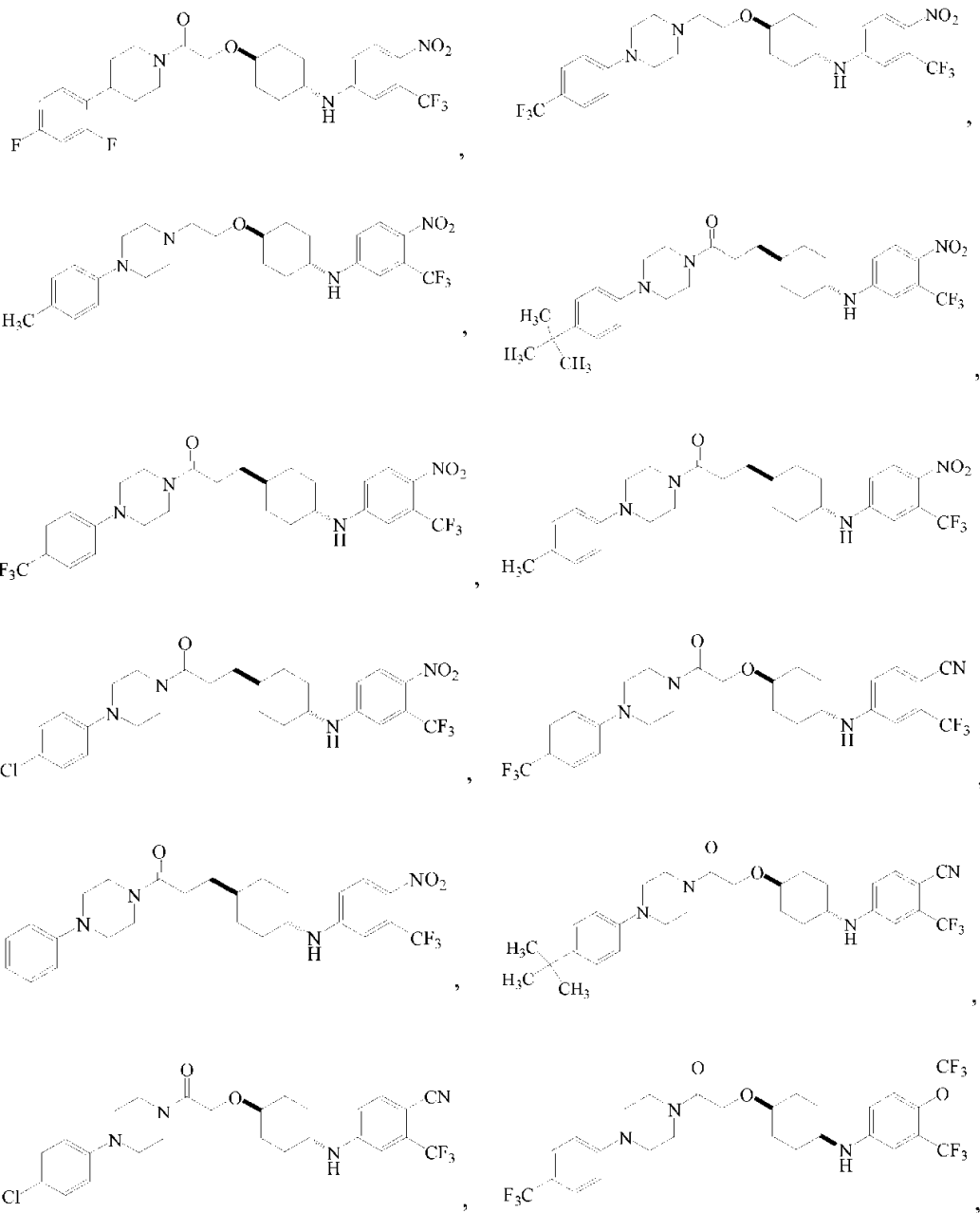


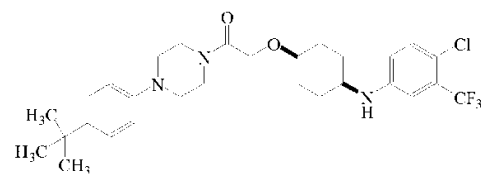
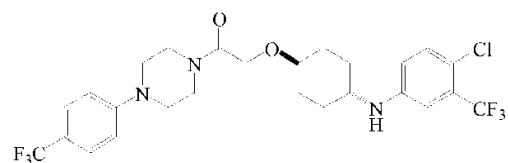
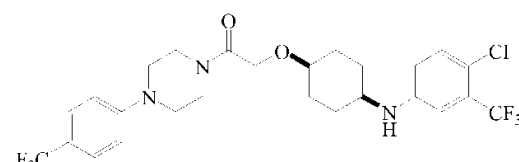
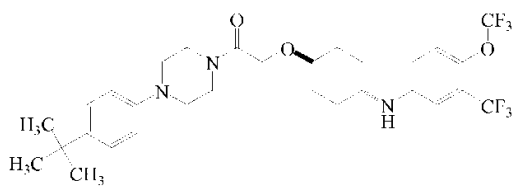
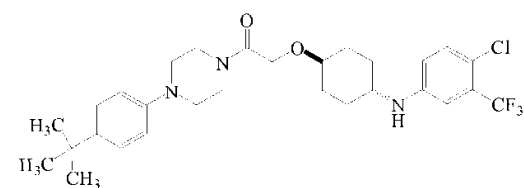
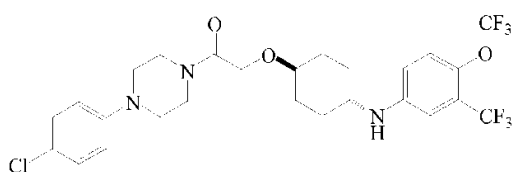
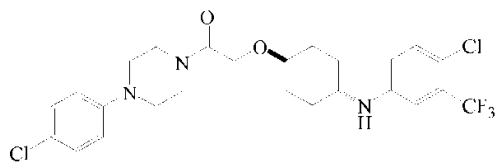
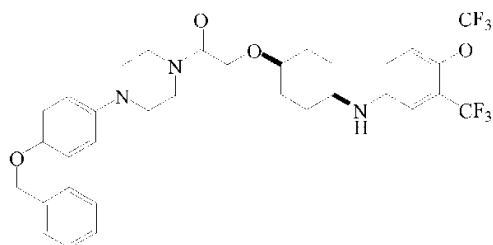
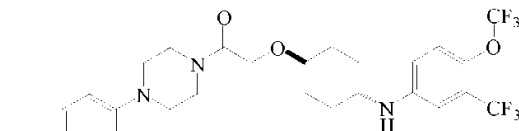
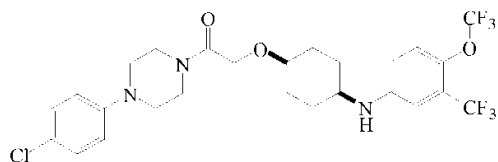
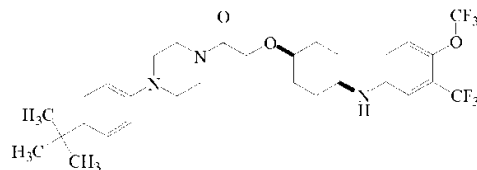
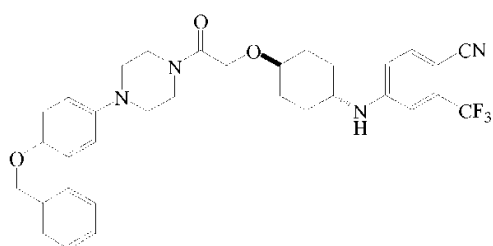
Los compuestos abarcados por estas realizaciones incluyen, por ejemplo:

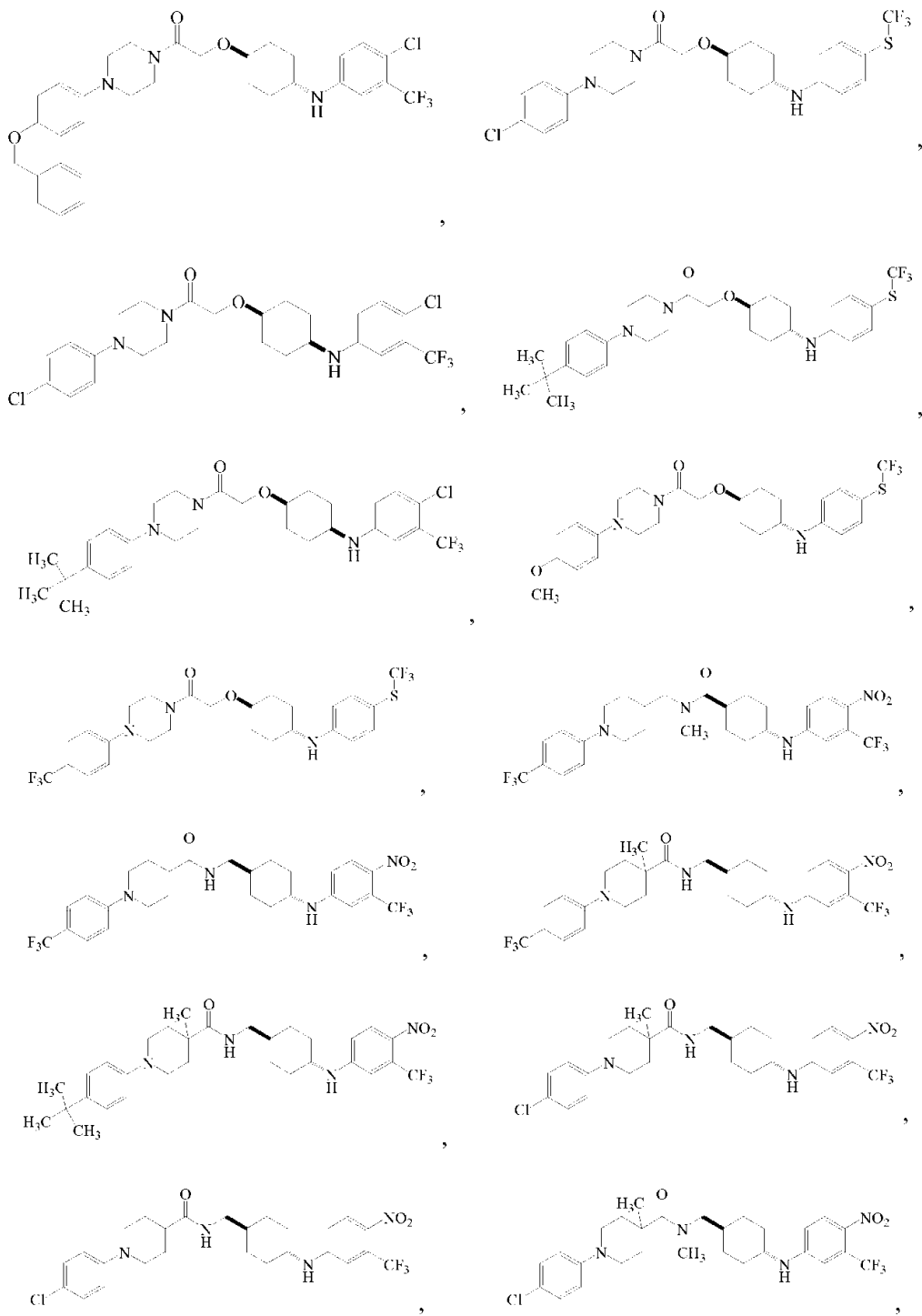


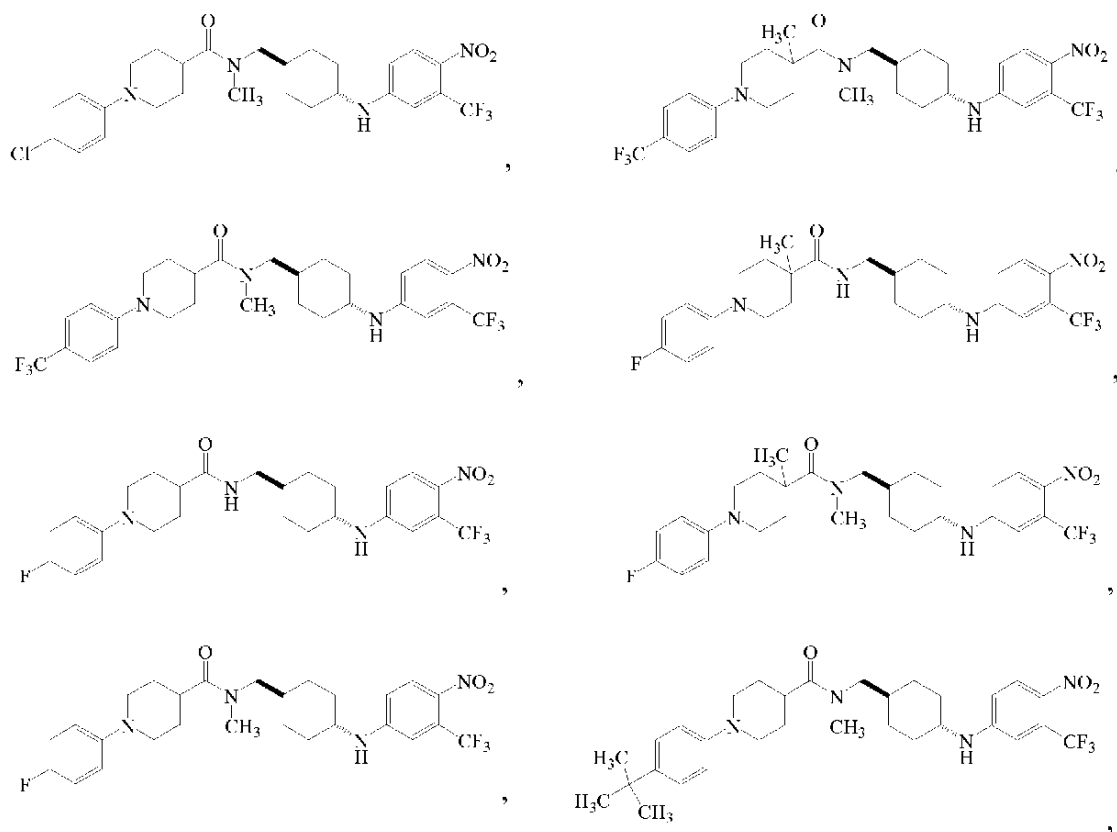




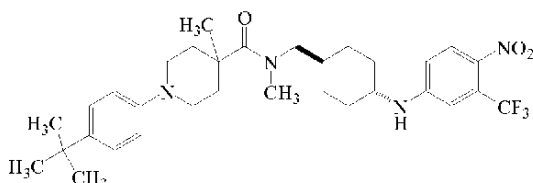




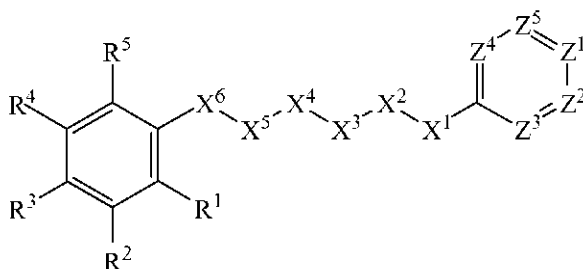




y



En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto se define como correspondiente en estructura a la siguiente fórmula:



5

En alguna de dichas realizaciones:

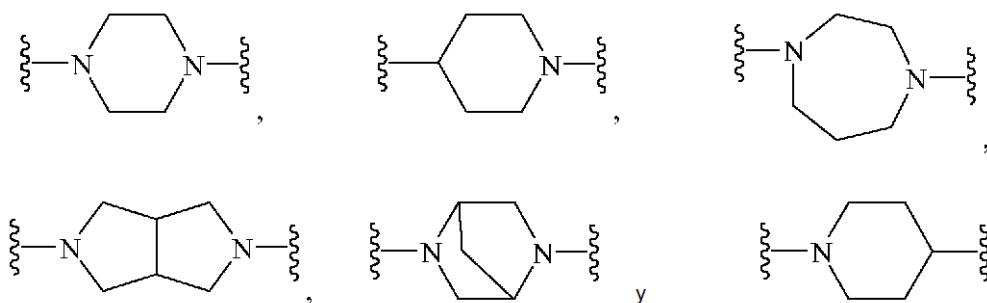
- Tres de R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, ciano, nitro, metilo, *tert*-butilo, n-propilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, trifluorometilsulfanilo, *iso*-butoxi, fenilo, fenoxi, benciloxi, y 4-trifluorometilbenciloxi. Los dos restantes de R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son cada uno hidrógeno.
- X¹ se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -NH-, y -N(CH₃)-.
X² se selecciona entre el grupo que consiste en ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.
X³ se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -O-, y -C(O)-.
X⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -C(H)(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -NH-, y -N(CH₃)-.

10

15

X⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -C(S)-, -C(O)-, y -S(O)₂-.

X⁶ se selecciona entre el grupo de engarces que consiste en:



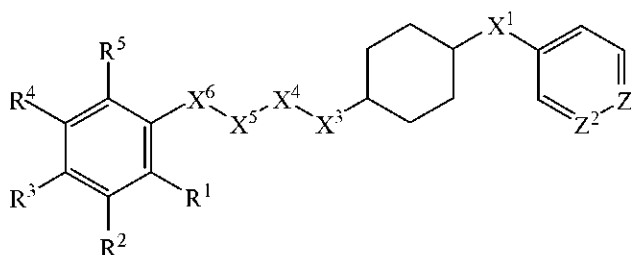
5 Cualquiera de dichos grupos está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo y oxo.

10 Z¹ es CH sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cloro, nitro, ciano, trifluorometoxi, y trifluorometilsulfanilo.

Z² es CH opcionalmente sustituido con trifluorometilo.

Dos de Z³, Z⁴, y Z⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, CH, y C(CH₃). El restante de Z³, Z⁴, y Z⁵ es CH.

15 En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto se define como correspondiente en estructura a la siguiente fórmula:



20 En alguna de dichas realizaciones:

Tres de R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, ciano, nitro, metilo, *tert*-butilo, n-propilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, trifluorometanosulfonilo, *iso*-butoxi, fenilo, fenoxi, benciloxi, y 4-trifluorometilbenciloxi. Los dos restantes de R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son cada uno hidrógeno.

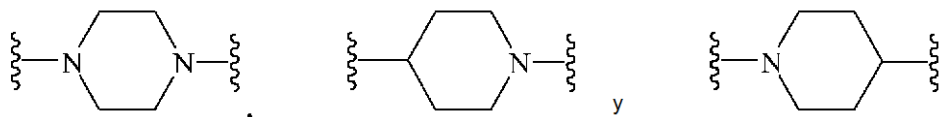
X¹ se selecciona entre el grupo que consiste en -NH- y -N(CH₃)-

X³ se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -O-, y -C(O)-.

X⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -C(H)(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -NH-, y -N(CH₃)-

X⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂- y -C(O)-.

X⁶ se selecciona entre el grupo de engarces que consiste en:

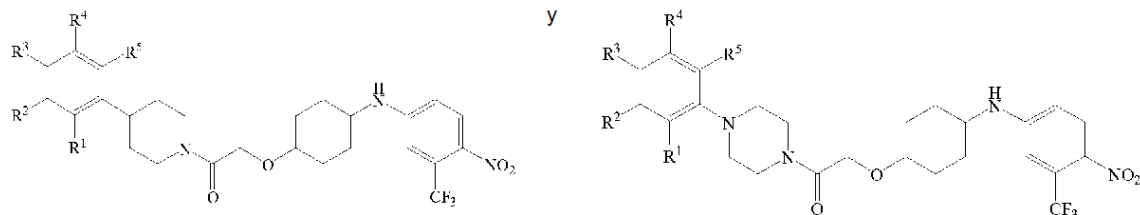


Cualquiera de dichos grupos está opcionalmente sustituido con hasta dos grupos metilo.

35 Z¹ es CH sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cloro, nitro, ciano, trifluorometoxi, y trifluorometilsulfanilo.

Z² es CH opcionalmente sustituido con trifluorometilo.

40 En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto se define como correspondiente en estructura a una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en:

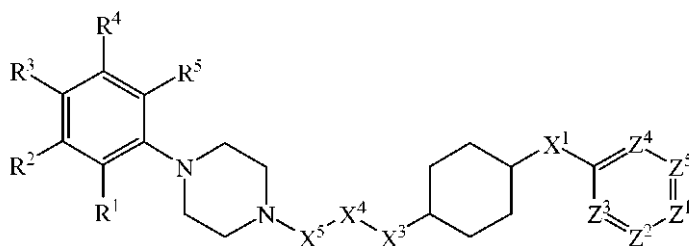


En alguna de dichas realizaciones:

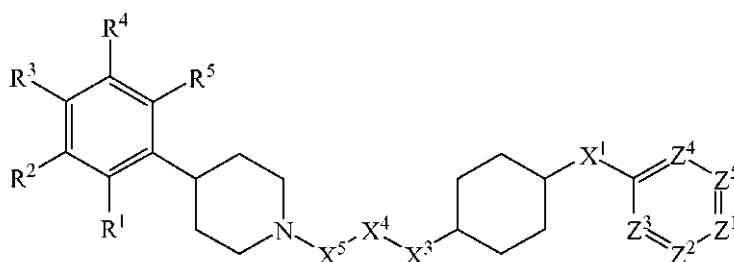
R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fenilo, fenoxi, y benciloxi. El alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fenilo, fenoxi, y benciloxi están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, y halo-alcoxi C₁-C₆.

Al menos dos de R^1 , R^2 , R^4 , y R^5 son cada uno hidrógeno. Los dos restantes de R^1 , R^2 , R^4 , y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fenilo, fenoxi, y benciloxi. El alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fenilo, fenoxi, y benciloxi están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, y halo-alcoxi C₁-C₆.

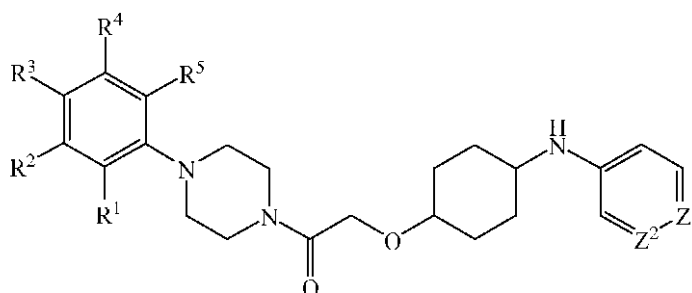
En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto se define como correspondiente en estructura a la siguiente fórmula:



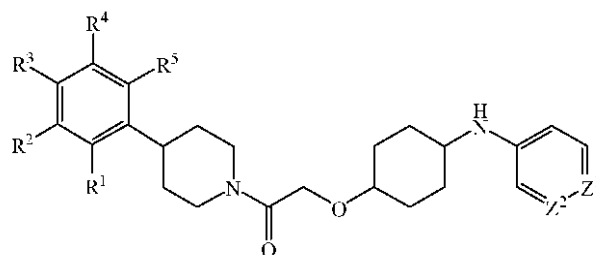
En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto se define como correspondiente en estructura a la siguiente fórmula:



En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto se corresponde en estructura a la siguiente fórmula:

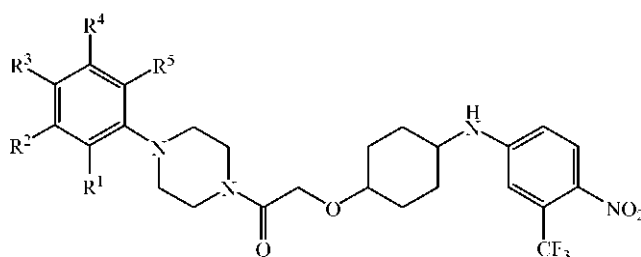


En algunas realizaciones de la presente invención, el compuesto se corresponde en estructura a la siguiente fórmula:

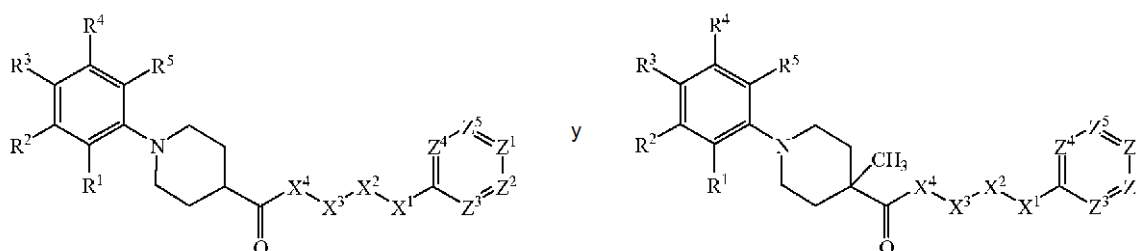


5

En algunas realizaciones, el compuesto se define como correspondiente en estructura a la siguiente fórmula:

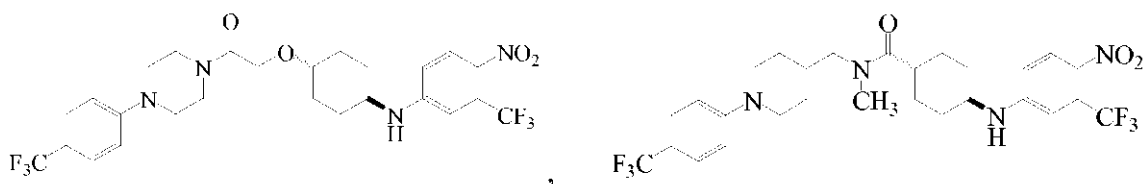


- 10 En algunas realizaciones, el compuesto se define como correspondiente en estructura a una de las siguientes fórmulas:

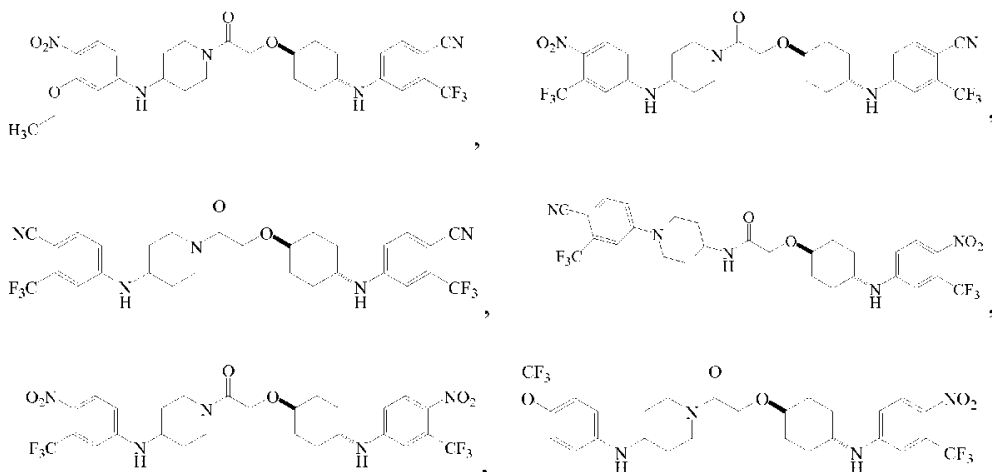


- 15 En alguna de dichas realizaciones, X^4 es -NH- opcionalmente sustituido con alquilo C_1 - C_6 .

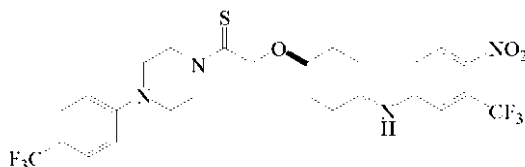
En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:



20

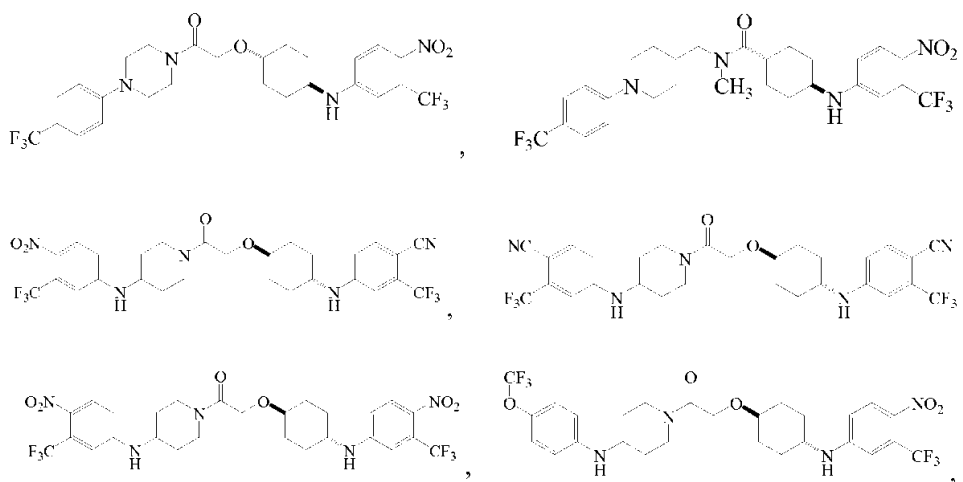


y



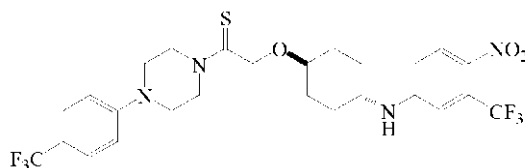
5

Estos compuestos muestran un carencia en los niveles de toxicidad indeseables en al menos un estudio de toxicidad realizado por los solicitantes. En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:



10

y

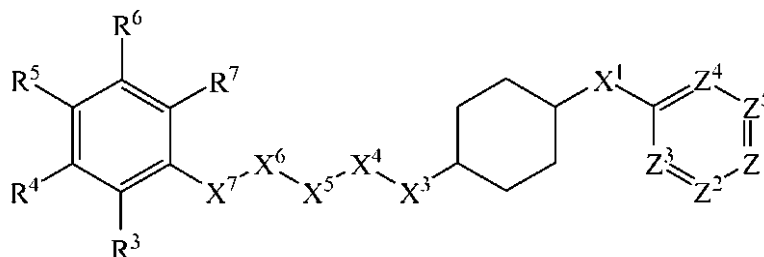


15

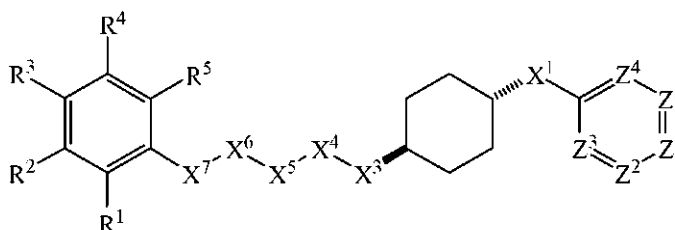
K. Isómeros

En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención puede tener dos o más estructuras

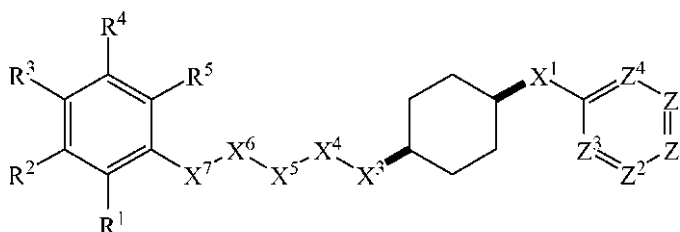
conformacionales. Por ejemplo, el siguiente compuesto puede tener una configuración *cis* o *trans*:



- 5 En algunas realizaciones, este compuesto tiene la configuración *trans* de manera que el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



- 10 En otras realizaciones, el compuesto tiene la configuración *cis* de manera que el compuesto está abarcado por la siguiente fórmula:



- 15 A menos que se indique lo contrario, una estructura de compuesto que no indica una conformación particular se pretende que abarque composiciones de todos los isómeros conformacionales posibles del compuesto, así como composiciones que comprenden menos de todos los isómeros conformacionales posibles.

En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención es un compuesto quiral.

En algunas realizaciones, el compuesto de la presente invención es un compuesto no quiral.

II. SALES DE COMPUESTOS DE LA PRESENTE INVENCION

- 25 Una sal de los compuestos descritos anteriormente puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades físicas de la sal, tal como estabilidad farmacéutica a temperaturas y humedades diferentes; propiedades cristalinas; y/o una solubilidad deseable en agua, aceite, u otro disolvente. En algunos casos, puede usarse una sal como ayuda en el aislamiento, purificación, y/o resolución del compuesto. Normalmente, pueden formarse sales de ácidos y bases, por ejemplo, mezclando el compuesto con un ácido o base, respectivamente, usando diversos métodos conocidos en la técnica. En la medida en la que una sal del compuesto está destinada a administrarse *in vivo* (es decir, a una animal) para un beneficio terapéutico, la sal es preferentemente farmacéuticamente aceptable.

En general, un sal de adición de ácidos puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de base libre con una cantidad aproximadamente estequiométrica de un ácido inorgánico u orgánico. Los ejemplos de ácidos inorgánicos adecuados habituales para preparar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico, y fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados habituales para preparar sales farmacéuticamente aceptables incluyen generalmente, por ejemplo, clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, caboxílicas, y sulfónicas de ácidos orgánicos. Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados habituales incluyen ácido cólico, sórbico, láurico, acético, trifluoroacético, fórmico,

propiónico, succínico, glicólico, glucónico, diglucónico, láctico, málico, ácido tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, ácido aril carboxílico (por ejemplo, benzoico), ácido antranílico, mesílico, esteárico, salicílico, p-hidroxibenzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), alquilsulfónico (por ejemplo, etanosulfónico), arilsulfónico (por ejemplo, bencenosulfónico), pantoténico, 2-hidroxietanosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, p-hidroxibutírico, galactárico, galacturónico, adípico, algínico, butírico, alcanfórico, alcanforsulfónico, ciclopentanopropiónico, dodecilsulfínico, glicoheptanoico, glicerofósico, heptanoico, hexanoico, nicotínico, 2-naftalenosulfónico, oxálico, palmoico, pectínico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, tiocianico, tosílico, y undecanoico. En alguna de dichas realizaciones, por ejemplo, la sal comprende una sal trifluoroacetato, mesilato, o tosilato. En otras realizaciones, la sal comprende una sal de ácido clorhídrico.

En general, un sal de adición de bases puede prepararse haciendo reaccionar un compuesto de ácido libre con una cantidad aproximadamente estequiométrica de una base inorgánica u orgánica. Los ejemplos de sales de adición de bases pueden incluir, por ejemplo, sales metálicas y sales orgánicas. Las sales metálicas, por ejemplo, incluyen sales de metales alcalinos (grupo Ia), sales de metal alcalinotérreo (grupo IIa), y otras sales metálicas fisiológicamente aceptables. Dichas sales pueden prepararse de aluminio, calcio, litio, magnesio, de potasio, sodio, y cinc. Por ejemplo, un compuesto de ácido libre puede mezclarse con hidróxido sódico para formar dicha sal de adición de bases. Pueden prepararse sales orgánicas a partir de aminas, tales como trimetilamina, dietilamina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, etanolamina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina), y procaína. Pueden cuaternizarse grupos que contienen nitrógeno básico con agentes, tales como haluros de alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), dialquilsulfatos (por ejemplo, dimetil, dietil, dibutil y diamil sulfatos), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

III. MÉTODOS DE TRATAMIENTO QUE UTILIZAN LOS COMPUESTOS Y SALES DE LA PRESENTE INVENCION

Los compuestos y sales de la presente invención se pueden usar de forma general como antihelmínticos. De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto que estos compuestos y sales son particularmente útiles para el tratamiento de las infecciones por nematodos, tales como infecciones por *Trichostrongylus axei*, *Trichostrongylus colubriformis*, *Haemonchus contortus*, *Ascaridia galli*, y/u *Oesophagostomum dentatum*. Se contempla que los compuestos y las sales de la presente invención se pueden usar para tratar una gama de animales, especialmente mamíferos. Dichos mamíferos incluyen, por ejemplo, seres humanos. Otros mamíferos incluyen, por ejemplo, animales de granja o ganadería (por ejemplo, cerdos, bovinos, ovejas, cabras, etc.), mamíferos de laboratorio (por ejemplo, ratones, ratas, jerbos, etc.), mamíferos de compañía (por ejemplo, perros, gatos, equinos, etc.), y mamíferos salvajes y de zoo (por ejemplo, búfalo, ciervo, etc.). En algunas realizaciones, los compuestos y sales se utilizan para tratar cabras. En otras realizaciones, los compuestos y sales se utilizan para tratar ovejas. Se contempla que los compuestos y las sales de la presente invención se pueden usar para tratar animales no mamíferos, tal como pájaros (por ejemplo, pavos, pollos, etc.) y peces (por ejemplo, salmón, trucha, carpa koi, etc.).

En algunas realizaciones, uno o más compuestos o sales de la presente invención se usan para tratar una infección por un nematodo (por ejemplo, *H. contortus*) que es resistente a uno o más agentes antihelmínticos diferentes. En algunas realizaciones, el compuesto o la sal es activo frente a un nematodo (por ejemplo, *H. contortus*) que es resistente a uno o más de los siguientes: una avermectina (por ejemplo, ivermectina, selamectina, doramectina, abamectina, y eprinomectina); una milbemicina (moxidectina y milbemicina oxima); un probencimidazol (por ejemplo, febantel, netobimina, y tiofanato); un derivado de bencimidazol, tal como un derivado de tiazol bencimidazol (por ejemplo, tiabendazol y cambendazol) o un derivado de carbamato bencimidazol (por ejemplo, fenbendazol, albendazol (óxido), mebendazol, oxfendazol, parbendazol, oxibendazol, flubendazol, y triclabendazol); un imidazotiazol (por ejemplo, levamisol y tetramisol); una tetrahidropirimidina (morantel y pirantel), un organofosfato (por ejemplo, triclorfon, haloxon, diclorvos, y naftalofos); una salicilanilida (por ejemplo, closantel, oxiclozanida, rafoxanida, y niclosamida); un compuesto nitrofenólico (por ejemplo, nitroxinil y nitroscanato); bencenodisulfonamida (por ejemplo, clorsulon); una pirazinaisoquinolina (por ejemplo, prazicuantel y epsiprantel); un compuesto heterocíclico (por ejemplo, piperazina, dietilcarbamazina, diclorofen, y fenotiazina); una sustancia que contiene arsénico (por ejemplo, tiacetarsamida, melorsamina, y arsenamida); ciclooctadepsipéptido (por ejemplo, emodépsido); y un parahercuámico. En alguna de dichas realizaciones, por ejemplo, el compuesto o la sal es activo frente a un nematodo (por ejemplo, *H. contortus*) que es resistente a una avermectina, tal como ivermectina. En otras realizaciones, el compuesto o la sal es alternativa o adicionalmente activo frente a un nematodo (por ejemplo, *H. contortus*) que es resistente a un derivado de bencimidazol, tal como fenbendazol. En otras realizaciones, el compuesto o la sal es alternativa o adicionalmente activo frente a un nematodo (por ejemplo, *H. contortus*) que es resistente a levamisol. Y, en otras realizaciones, el compuesto o la sal es alternativa o adicionalmente activo frente a un nematodo (por ejemplo, *H. contortus*) que es resistente a pirantel.

Los compuestos y sales de la presente invención se pueden administrar (por vía oral, Por ejemplo, el compuesto o la sal se puede añadir al alimento del receptor previsto, tanto en forma directa o como parte de una premezcla. el compuesto o la sal se puede administrar alternativamente como, por ejemplo, una forma farmacéutica sólida separada (por ejemplo, un comprimido, una cápsula dura o blanda, gránulos, polvos, etc.), pastas, o una forma farmacéutica líquida, una disolución, suspensión, jarabe, etc.).

Una forma farmacéutica puede comprender uno o más excipientes adecuados. Dichos excipientes incluyen generalmente, por ejemplo, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes conservantes, diluyentes inertes (por ejemplo, carbonato cálcico, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio, fosfato de sodio, o caolín), agentes de granulación y de desintegración (por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico), agentes aglutinantes (por ejemplo, gelatina, acacia, o carboximetil celulosa, y agentes lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, o talco). Las composiciones líquidas comprenderán generalmente un disolvente, tales como, por ejemplo, uno o más de dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, pirrolidona, *N*-metilpirrolidona, polietilenglicol, dietilenglicolmonoetil éster, dimetilsulfóxido, y lactato de etilo. El disolvente tiene preferentemente suficientes propiedades químicas y cantidades para mantener el compuesto o la sal solubilizado en condiciones de almacenamiento normales. En algunos casos, puede ser deseable para las composiciones comprender uno o más conservantes. La presencia de un conservante puede, por ejemplo, permitir almacenar las composiciones durante periodos más largos. Cada excipiente de la composición es, preferentemente, farmacéuticamente aceptable.

Se contempla que los compuestos y las sales de la presente invención se puedan administrar alternativamente mediante rutas no orales, tales como por vía rectal, mediante inhalación (por ejemplo, mediante una nebulización o aerosol), por vía transdérmica (por ejemplo, mediante un parche transdérmico), o por vía parenteral (por ejemplo, mediante inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, etc.).

En general, las composiciones de la presente invención se administran en una forma farmacéutica que proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la sal en el sitio de la infección. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" es una cantidad que es suficiente para mejorar, suprimir, o erradicar una infección de un(os) patógeno(s) diana. En general, la cantidad terapéuticamente eficaz se define como la cantidad necesaria para conseguir una concentración eficaz para controlar el(los) patógeno(s) diana en el sitio de la infección. La concentración en el sitio de la infección es preferentemente al menos igual a la del nivel de la CIM₉₀ (concentración inhibidora mínima, es decir, la concentración que inhibe el crecimiento del 90 % del patógeno diana) del compuesto o la sal del mismo para el patógeno diana. En la medida en que el compuesto o la sal se administra con otro(s) principio(s) activo(s) (por ejemplo, uno o más antihelmínticos diferentes, la dosificación comprende preferentemente una cantidad del compuesto o la sal que, junto con la cantidad del(de los) otro(s) principio(s) activo(s), constituye una cantidad terapéuticamente eficaz.

Una única administración del compuesto o la sal es normalmente suficiente para tratar una infección por nematodos, Aunque se prefiere dicha dosis única, se contempla que se puedan usar múltiples dosis. Cuando el compuesto o la sal se administra por vía oral, la dosis total para tratar una infección es generalmente mayor de aproximadamente 0,01 mg/kg (es decir, miligramo de compuesto o sal por kilogramo de peso corporal). En alguna de dichas realizaciones, la dosis total es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 20. Para ovejas, por ejemplo, la dosis total es de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 mg/kg, de aproximadamente 8 a aproximadamente 12 mg/kg, o aproximadamente 10 mg/kg. puede ser adecuado el mismo intervalo de dosis para otras rutas de administración. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se usa el mismo intervalo de dosis para la administración subcutánea. La dosis deseada, sin embargo, puede ser menor en algunos casos cuando el compuesto o la sal se administran por vía parenteral, particularmente por vía intravenosa. Por ejemplo, en alguna de dichas realizaciones, la dosis es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 15 mg/kg, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 10. Para ovejas, por ejemplo, la dosis total es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 5 mg/kg, o aproximadamente 1 mg/kg.

Si el compuesto o la sal se administra por vía parenteral mediante una inyección, la concentración del compuesto o la sal en la forma farmacéutica es preferentemente suficiente para proporcionar la cantidad eficaz terapéuticamente deseada del compuesto o la sal en un volumen que es aceptable para la administración parenteral.

Los factores que afectan a la dosificación preferida pueden incluir, por ejemplo, el tipo (por ejemplo, especie y reproducción), de la edad tamaño, sexo, dieta, actividad, y la dolencia del receptor previsto; la ruta de administración; consideraciones farmacológicas, tal como la actividad, eficacia, farmacocinética, y los perfiles toxicológicos de la composición concreta administrada; y si el compuesto o la sal se están administrando como parte de una combinación de principios activos. Por tanto, la cantidad preferida del compuesto o la sal pueden variar, y, por lo tanto, pueden desviarse de las dosificaciones típicas que se muestran anteriormente. La determinación de los ajustes de dichas dosificaciones está comprendida en los conocimientos de los expertos en la materia.

La presente invención se dirige también a kits que son, por ejemplo, adecuados para usarlos para llevar a cabo los métodos de tratamiento descritos anteriormente. El kit comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto o la sal de la presente invención, y un componente adicional. El(los) componente(s) adicional(es) puede(n) ser, por ejemplo, uno o más de los siguientes: otro ingrediente (por ejemplo, un excipiente o principio activo), instrucciones para combinar el compuesto o la sal con otro ingrediente, un aparato para combinar el compuesto o la sal con otro ingrediente y/o administrar el compuesto o la sal, instrucciones para usar un aparato para combinar el compuesto o la sal con otro ingrediente y/o administrar el compuesto o la sal, o una herramienta diagnóstica.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos, y no limitan el resto de la presente divulgación de ninguna manera.

Ejemplo 1. Protocolos para analizar compuestos preparados de acuerdo con la presente invención

Los solicitantes prepararon una plétora de compuestos de la presente invención. Las identidades y purezas se caracterizaron y verificaron usando diversos protocolos de cromatografía líquida analítica de alto rendimiento ("HPLC") y espectroscopía de masas ("EM"). Estos protocolos se describen a continuación.

Sistema I

En algunos casos, el análisis del compuesto se realizó usando una HPLC/MSD 1100 (Agilent, Santa Clara, CA, Estados Unidos) que tenía una bomba binaria (G1312A) con un desgasificador (G1379A), un muestreador con placa de pocillos (G1367A), un horno de columna (G1316A), un detector de matriz de diodos (G1315B), un detector de masas (G1946D SL) con una fuente de IEN, y un detector de luz de evaporativa (Sedex 75). Se usaron cuatro columnas diferentes y métodos de detección con este sistema:

Protocolo I-A

La columna usada para este protocolo fue una Zorbax SB-C18 (Agilent), que tiene un diámetro de 4,6 mm, una longitud de 30 mm, y un relleno de 3,5 μm . La columna se hizo funcionar a 30 °C (temperatura ambiente). El volumen de inyección fue 5,0 μl , el caudal fue 1,0 ml/min, y el tiempo de operación fue 8 min (equilibrado incluido). Se usaron dos eluyentes con los siguientes gradientes:

Tiempo (min)	Disolvente A (%) agua/ácido fórmico, 99,9/0,1 (v/v)	Disolvente B (%) acetonitrilo/ácido fórmico, 99,9/0,1 (v/v)
0,0	90	10
0,2	90	10
4,2	2	98
5,5	2	98

Las muestras se diluyeron en una mezcla 1:1 de los disolventes A y B antes del análisis. Los métodos de detección fueron UV a 210 y 254 nm; IEN/EM (100-1000 m/z), iones positivos; y ELSD (Sedex 75).

Protocolo I-B

La columna usada para este protocolo fue una Atlantis dC18 (Waters, Milford, MA, Estados Unidos), que tiene un diámetro de 4,6 mm, una longitud de 50 mm, y relleno de 3 μm . La columna se hizo funcionar a 30 °C. El volumen de inyección fue 2,0 μl , el caudal fue 1,0 ml/min, y el tiempo de operación fue 10 min (equilibrado incluido). Se usaron dos eluyentes con los siguientes gradientes:

Tiempo (min)	Disolvente A (%) agua/ácido fórmico, 99,9/0,1 (v/v)	Disolvente B (%) acetonitrilo/ácido fórmico, 99,9/0,1 (v/v)
0,0	95	5
1,0	95	5
5,0	2	98
7,0	2	98

Las muestras se diluyeron en una mezcla 1:1 de los disolventes A y B antes del análisis. Los métodos de detección fueron UV a 210 y 254 nm; IEN/EM (100-1000 m/z), iones positivos; y ELSD (Sedex 75).

Protocolo I-C

La columna usada para este protocolo fue una Atlantis dC18, que tiene un diámetro de 4,6 mm, una longitud de 50 mm, y relleno de 3 μm . La columna se hizo funcionar a 30 °C. El volumen de inyección fue 2,0 μl , el caudal fue 1,5 ml/min, y el tiempo de operación fue 6 min (equilibrado incluido). Se usaron dos eluyentes con los siguientes gradientes:

Tiempo (min)	Disolvente A (%) agua/ácido fórmico, 99,9/0,1 (v/v)	Disolvente B (%) acetonitrilo/ácido fórmico, 99,9/0,1 (v/v)
0,0	90	10
0,5	90	10
3,0	2	98
4,0	2	98

Las muestras se diluyeron en una mezcla 1:1 de los disolventes A y B antes del análisis. Los métodos de detección fueron UV a 210 y 254 nm; IEN/EM (85-1000 m/z), iones positivos; y ELSD (Sedex 75).

Protocolo I-D

La columna usada para este protocolo fue una Zorbax SB-C18 (Agilent), que tiene un diámetro de 4,6 mm, una longitud de 30 mm, y un relleno de 3,5 μm . La columna se hizo funcionar a 30 °C (temperatura ambiente). El volumen de inyección fue 5,0 μl , el caudal fue 1,0 ml/min, y el tiempo de operación fue 8 min (equilibrado incluido). Se usaron dos eluyentes con los siguientes gradientes:

Tiempo (min)	Disolvente A (%) agua/ácido fórmico, 99,9/0,1 (v/v)	Disolvente B (%) acetonitrilo/ácido fórmico, 99,9/0,1 (v/v)
0,0	50	50
0,2	50	50
4,2	2	98
5,5	2	98

Las muestras se diluyeron en una mezcla 1:1 de los disolventes A y B antes del análisis. Los métodos de detección fueron UV a 210 y 254 nm; IEN/EM (100-1000 m/z), iones positivos; y ELSD (Sedex 75).

Sistema II

En algunos casos, el análisis del compuesto se realizó usando una CL/MSD Trap 1100 (Agilent, Santa Clara, CA, Estados Unidos) que tenía una bomba binaria (G1312A) con un degasificador (G1379A), un muestrador con placa de pocillos (G1367A), un horno de columna (G1316A), un detector de matriz de diodos (G1315B), un detector de masas (G2445D SL) con una fuente de APCI, y un detector de luz de evaporativa (Alltech ELSD2000). Se usaron tres columnas diferentes y métodos de detección con este sistema:

Protocolo II-A

La columna usada para este protocolo fue una Zorbax SB-C18 (Agilent), que tiene un diámetro de 4,6 mm, una longitud de 30 mm, y un relleno de 3,5 μm . La columna se hizo funcionar a 30 °C. El volumen de inyección fue 5,0 μl , el caudal fue 1,0 ml/min, y el tiempo de operación fue 8 min (equilibrado incluido). Se usaron dos eluyentes con los siguientes gradientes:

Tiempo (min)	Disolvente A (%) agua/ácido fórmico, 99,9/0,1 (v/v)	Disolvente B (%) acetonitrilo/ácido fórmico, 99,9/0,1 (v/v)
0,0	90	10
0,2	90	10
4,2	2	98
5,5	2	98

Las muestras se diluyeron en una mezcla 1:1 de los disolventes A y B antes del análisis. Los métodos de detección fueron UV a 210 y 254 nm; y APCI/EM (80-1000 m/z), iones positivos.

Protocolo II-B

La columna usada para este protocolo fue una XBridge C18 (Waters), que tiene un diámetro de 4,6 mm, una longitud de 50 mm, y un relleno de 2,5 μm . La columna se hizo funcionar a 40 °C. El volumen de inyección fue 2,0 μl , el caudal fue 1,0 ml/min, y el tiempo de operación fue 10 min (equilibrado incluido). Se usaron dos eluyentes con los siguientes gradientes:

Tiempo (min)	Disolvente A (%) agua/amoniaco, 99,9/0,1 (v/v)	Disolvente B (%) acetonitrilo
0,0	75	25
5,0	0	100
7,0	0	100
7,5	75	25

Las muestras se diluyeron en una mezcla 1:1 de los disolventes A y B antes del análisis. Los métodos de detección fueron UV a 254 y 210 nm; y APCI/EM (100-1500 m/z), iones positivos.

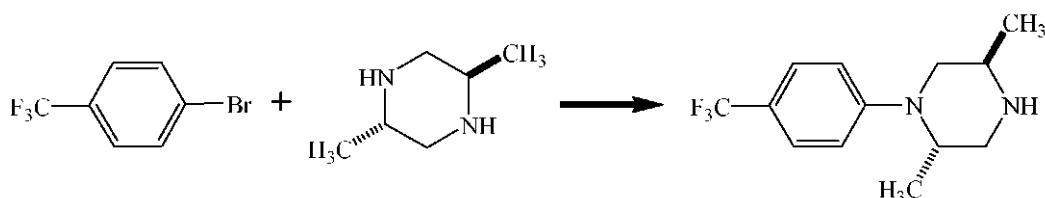
Protocolo II-C

La columna usada para este protocolo fue una Gemini® C18 (Phenomenex Inc., CA) que tiene un diámetro de 4,6 mm, una longitud de 50 mm, y un relleno de 5,0 µm. La columna se hizo funcionar a 35 °C. El volumen de inyección fue 2,0 µl, y el caudal fue 1,0 ml/min. Se usaron dos eluyentes con los siguientes gradientes:

Tiempo (min)	Disolvente A (%) agua/ácido fórmico, 99,9/0,1 (v/v)	Disolvente B (%) acetonitrilo/ácido fórmico, 99,9/0,1 (v/v)
0,0	98	2
3,5	2	98
6,0	2	98

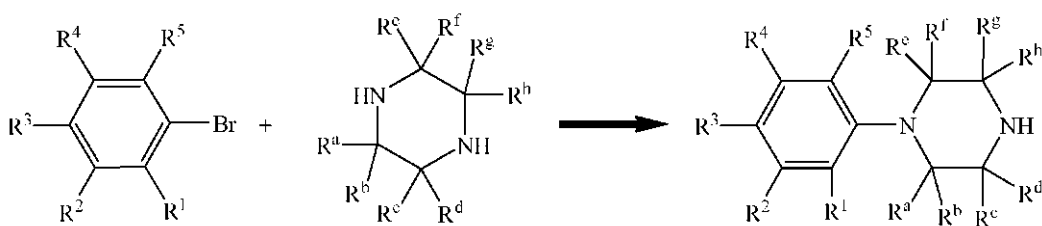
Las muestras se diluyeron en una mezcla 1:1 de los disolventes A y B antes del análisis. Los métodos de detección fueron UV a 270 nm; y APCI/EM (100-800 m/z), iones positivos y negativos.

Ejemplo 2. Preparación de intermedio de 1-(4-trifluorometil-fenil)-2,5-dimetilpiperazina (también conocido como *trans*-2,5-dimetil-1-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina).



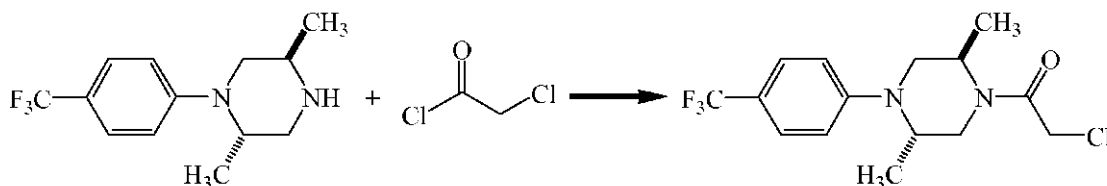
Se disolvieron 4-bromobenzotrifluoruro (1,35 g, 6,0 mmol), *trans*-2,5-dimetilpiperazina (582 mg, 5,1 mmol), tris-(dibencilidenoacetona)-dipaladio (240 mg, 0,26 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-bifenilo (252 mg, 0,72 mmol) en tolueno (6 ml). Después, se añadió una solución molar de litio bis(trimetilsilil)-amida (12 ml, 12 mmol). La mezcla resultante se calentó a 85 °C y se agitó a esa temperatura durante 6,5 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter dietílico (20 ml). El precipitado se separó por filtración, y el filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano/metanol 1:0, 8:2) proporcionó el producto deseado en forma de un aceite de color pardo (760 mg, rendimiento del 58 %).

En muchos casos, el método del **Ejemplo 2** puede adaptarse para preparar otros compuestos que son útiles como intermedios para la preparación de compuestos y sales de la presente invención. Un esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



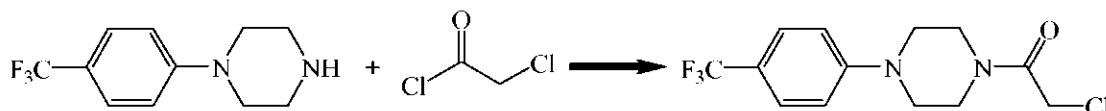
Aquí, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son como se han definido anteriormente para los compuestos de la presente invención. R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , y R^h se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, y alcoxi, siendo al menos uno de ellos hidrógeno. La determinación de la adecuabilidad del método (y cualquiera de las adaptaciones rutinarias necesarias) para preparar un intermedio particular está generalmente dentro de la habilidad de los expertos en la materia después de la lectura de la presente patente.

Ejemplo 3. Preparación de intermedio de 1-cloracetil-4-(4-trifluorometil-fenil)-2,5-dimetilpiperazina (también conocida como 2-cloro-1-[trans-2,5-dimetil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-etanona).



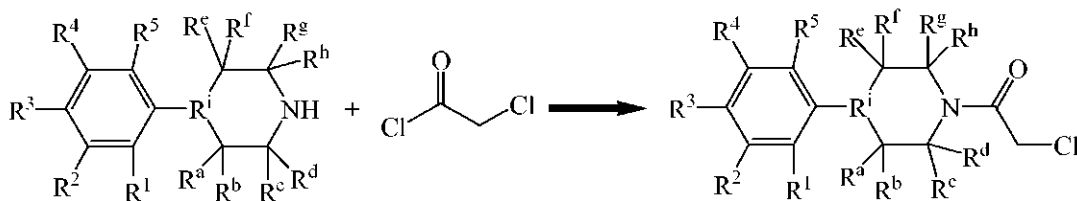
Se disolvieron 1-(4-trifluorometil-fenil)-2,5-dimetilpiperazina (760 mg, 2,94 mmol, preparada de acuerdo con el **Ejemplo 2**) y trietilamina (820 μ l, 5,88 mmol) en diclorometano (5 ml). Después se añadió lentamente cloruro de cloroacetilo (234 μ l, 2,94 mmol) con agitación. Después de agitar durante 20 min más a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano (10 ml), se lavó con agua (10 ml), y se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (10 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El producto deseado se aisló en forma de un aceite de color amarillo (340 mg, rendimiento del 35 %).

Ejemplo 4. Preparación de intermedio de 1-cloracetil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina (también conocido como 2-cloro-1-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-etanona).

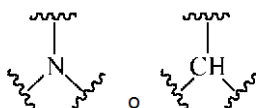


Se disolvieron 1-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina (283 mg, 1 mmol) y trietilamina (220 μ l, 2 mmol) en diclorometano (8 ml). Después se añadió lentamente cloruro de cloroacetilo (110 μ l, 1 mmol) con agitación. Después de agitar durante 10 min más a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano (10 ml), se lavó con agua (10 ml), y se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (10 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El producto deseado se aisló en forma de un aceite de color amarillo (292 mg, rendimiento del 95 %).

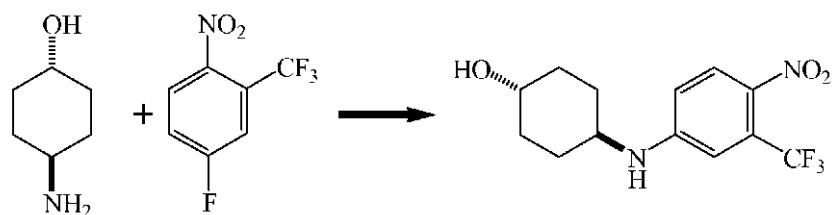
En muchos casos, Los métodos de los **Ejemplos 3 y 4** pueden adaptarse para preparar otros compuestos que son útiles como intermedios para la preparación de compuestos y sales de la presente invención. Un esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



Aquí, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son como se han definido anteriormente para los compuestos de la presente invención. R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , y R^h se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, y alcoxi. Y R^i es

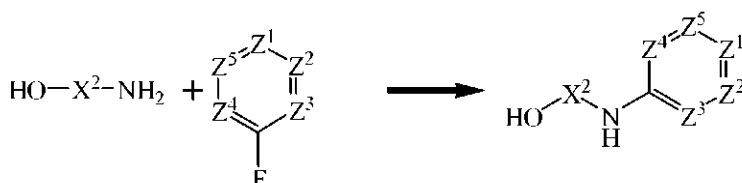


opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo, y alcoxi. La determinación de la adecuabilidad de los métodos (y cualquiera de las adaptaciones rutinarias necesarias) para preparar un intermedio particular está generalmente dentro de la habilidad de los expertos en la materia después de la lectura de la presente patente.

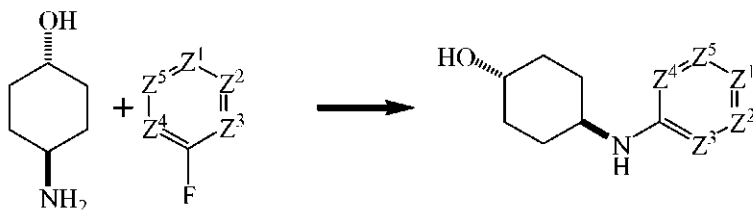
Ejemplo 5. Preparación de intermedio de *trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexanol.

Se disolvieron 5-fluoro-2-nitrobenzotrifluoruro (400 mg, 1,91 mmol) y *trans*-4-aminociclohexanol (220 mg, 1,91 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml). La mezcla resultante se calentó a 95 °C durante 3,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con diclorometano (15 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml). La fase orgánica se recogió y se secó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El producto en bruto se recrystalizó en éter de petróleo. Después, el producto deseado se aisló en forma de un sólido de color amarillo (490 mg, rendimiento del 84 %).

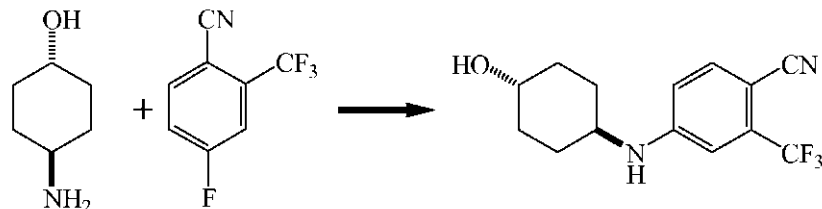
En muchos casos, el método del **Ejemplo 5** puede adaptarse para preparar otros compuestos que son útiles como intermedios para la preparación de compuestos y sales de la presente invención. Un esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



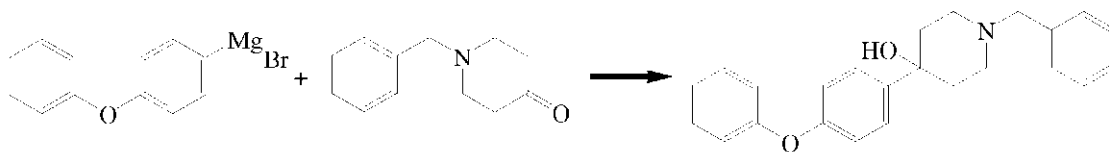
Aquí, X^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , y Z^5 son como se han definido anteriormente para los compuestos de la presente invención. Otro esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



La determinación de la adecuabilidad del método (y cualquiera de las adaptaciones rutinarias necesarias) para preparar un intermedio particular está generalmente dentro de la habilidad de los expertos en la materia después de la lectura de la presente patente.

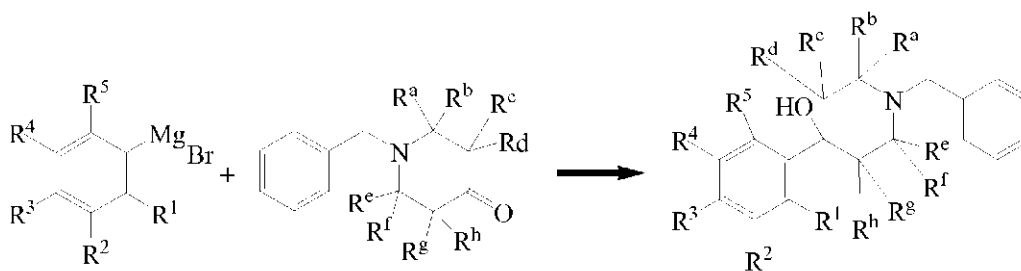
Ejemplo 6. Preparación de intermedio de 4-(*trans*-4-hidroxi-ciclohexilamino)-2-trifluorometil-benzonitrilo.

Se disolvió carbonato potásico (304 mg, 2,2 mmol) en una cantidad mínima de agua. A continuación, se añadieron 4-fluoro-2-trifluorometilbenzonitrilo (378 mg, 2,0 mmol) y *trans*-4-aminociclohexanol (460 mg, 4,0 mmol) disueltos en acetonitrilo (10 ml). Después, la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 3 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío, se capturó en acetato de etilo (15 ml), se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (2 x 10 ml), y se lavó con agua (10 ml). La fase orgánica se recogió y se secó y se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró al vacío. El producto deseado se aisló en forma de un sólido incoloro (456 mg, rendimiento del 80 %).

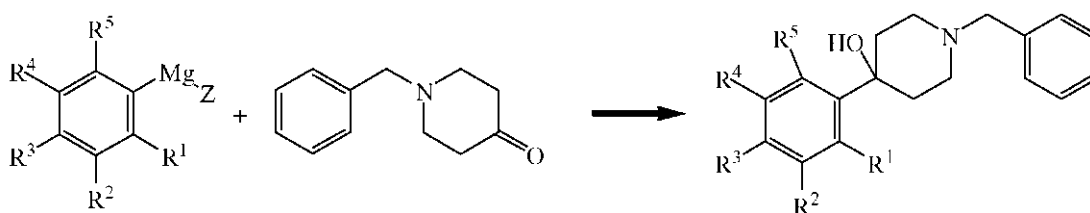
Ejemplo 7. Preparación de intermedio de 1-bencil-4-(4-fenoxi-fenil)-piperidin-4-ol.

Una solución 0,5 M de bromuro de 4-fenoxi-fenilmagnesio en tetrahidrofurano (30 ml, 15 mmol) se introdujo en un matraz secado a la llama en una atmósfera de argón. Después, se añadió gota a gota una solución de 1-bencil-4-piperidona (2,84 g, 15 mmol) en tetrahidrofurano seco (12 ml), mientras la temperatura se mantenía a menos de 20 °C con un baño de hielo. Después de que se completara la adición, la mezcla se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 2 h. Después, se añadió hielo a la mezcla, y se añadió HCl 1 N hasta que el precipitado resultante se hubo disuelto por completo. Después, la reacción se diluyó con éter dietílico (100 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con hidrogenocarbonato sódico (2 x 50 ml) y agua (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano y después éter dietílico). Después, el producto deseado se aisló en forma de un sólido incoloro (1,74 g, rendimiento del 33 %).

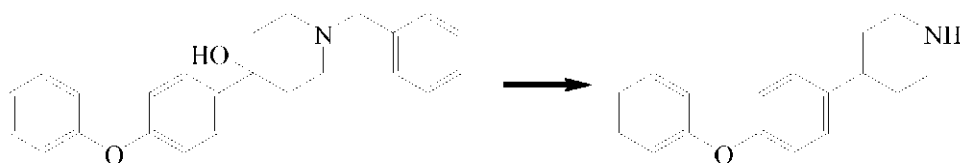
En muchos casos, el método del **Ejemplo 7** puede adaptarse para preparar otros compuestos que son útiles como intermedios para la preparación de compuestos y sales de la presente invención. Un esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



Aquí, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son como se han definido anteriormente para los compuestos de la presente invención. Y R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , y R^h se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, y alcoxi, siendo al menos alguno de ellos hidrógeno. Otro esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:

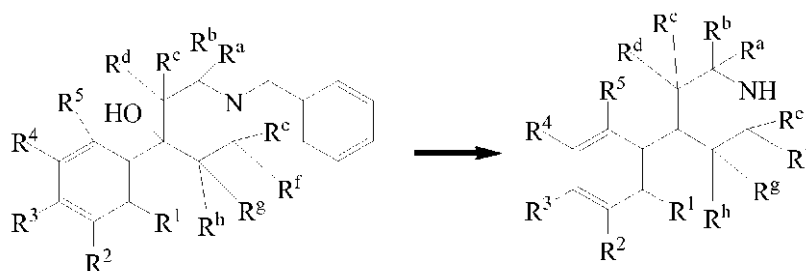


Aquí, Z puede ser, por ejemplo, halógeno, tal como bromo. La determinación de la adecuabilidad del método (y cualquiera de las adaptaciones rutinarias necesarias) para preparar un intermedio particular está generalmente dentro de la habilidad de los expertos en la materia después de la lectura de la presente patente.

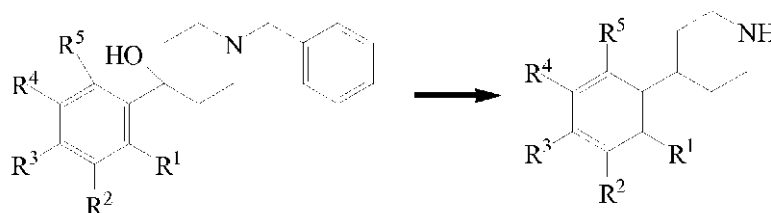
Ejemplo 8. Preparación de intermedio de 4-(4-fenoxi-fenil)-piperidina.

- 5 Se combinó 1-bencil-4-(4-fenoxi-fenil)-piperidin-4-ol (3,47 g, 9,6 mmol, preparado de acuerdo con el **Ejemplo 7**) con ácido trifluoroacético (6 ml). La mezcla resultante se irradió a 130 °C en un horno microondas mono-modo durante 15 min. Después, la mezcla se concentró al vacío, y el residuo obtenido se trituro con éter dietílico (20 ml). Después de retirar el disolvente al vacío, el producto aislado (6,6 g) se disolvió en metanol (350 ml). A esta mezcla se le añadió Pd al 10 %/C (800 mg). La suspensión resultante se hizo reaccionar a una presión de H₂ (0,40 MPa (4 bar)) durante 5 h a 75 °C. Después de retirar el catalizador por filtración, el filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se trituro con éter dietílico (50 ml), y el precipitado se filtró y se secó al vacío. El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (3,26 g, rendimiento del 92 %).

- 15 En muchos casos, el método del **Ejemplo 8** puede adaptarse para preparar otros compuestos que son útiles como intermedios para la preparación de compuestos y sales de la presente invención. Un esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:

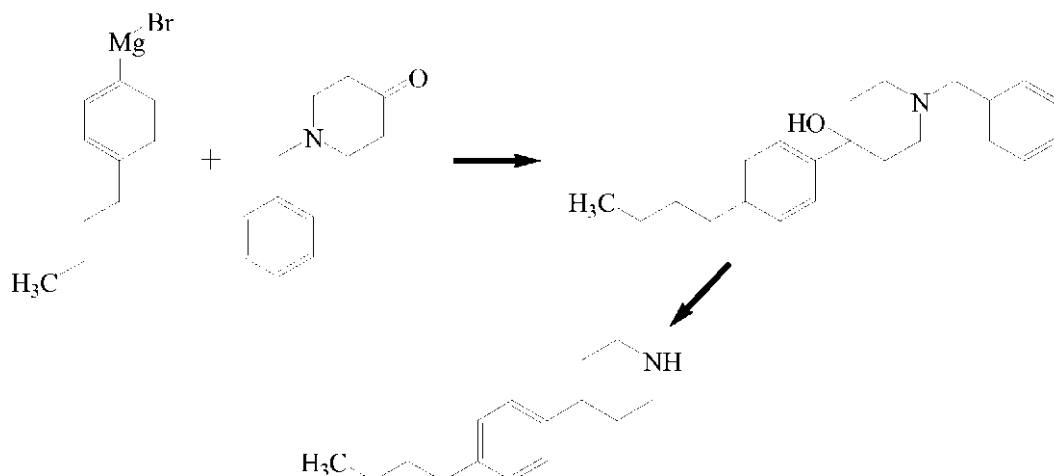


- 20 Aquí, R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son como se han definido anteriormente para los compuestos de la presente invención. Y R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, y R^h se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, y alcoxi. Un esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:

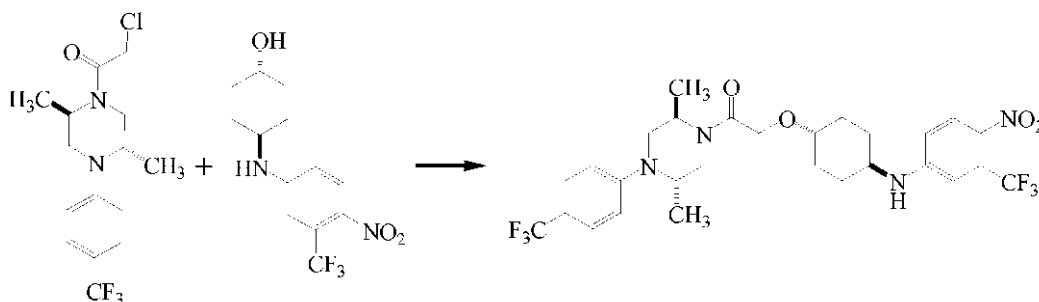


- 25 La determinación de la adecuabilidad del método (y cualquiera de las adaptaciones rutinarias necesarias) para preparar un intermedio particular está generalmente dentro de la habilidad de los expertos en la materia después de la lectura de la presente patente.

30

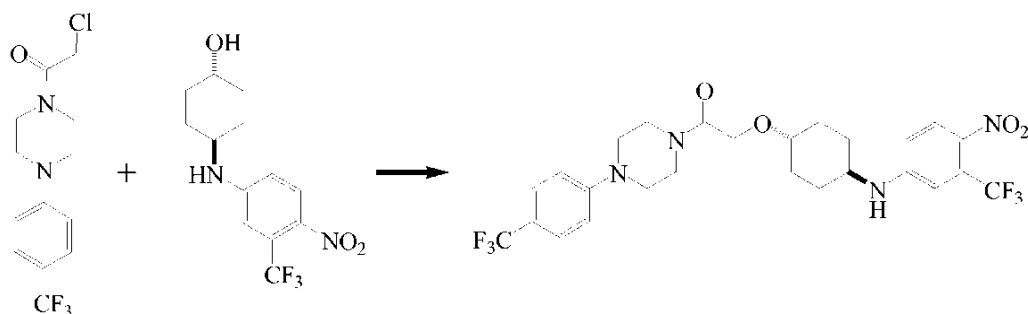
Ejemplo 9. Preparación de intermedio de 4-(4-butil-fenil)-piperidina.

- 5 Se preparó 4-(4-butil-fenil)-piperidina usando un procedimiento de dos etapas. En la primera etapa, se preparó 1-bencil-4-(4-butil-fenil)-piperidin-4-ol a partir de bromuro de (4-butil-fenil)magnesio y 1-bencil-4-piperidona usando el procedimiento ilustrado en el Ejemplo 7, y en la segunda etapa, el 1-bencil-4-(4-butil-fenil)-piperidin-4-ol se convirtió en 4-(4-butil-fenil)-piperidina usando el procedimiento ilustrado en el Ejemplo 8. Esto proporcionó un rendimiento cuantitativo del producto en forma de un aceite de color amarillo.

Ejemplo 10. Preparación de 1-[trans-2,5-dimetil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-etanona.

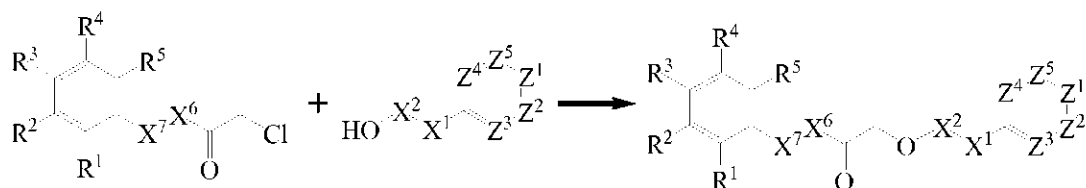
15 Se puso *trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexanol (118 mg, 0,39 mmol, preparado de acuerdo con el **Ejemplo 5**) en una atmósfera inerte, se disolvió en dimetilformamida seca (2 ml). Se añadió una solución molar de bis(trimetilsilil)-amida de litio (774 μ l, 0,77 mmol) a la mezcla resultante. Después, la mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió una solución de

20 2-cloro-1-[trans-2,5-dimetil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-etanona (130 mg, 0,39 mmol, preparada de acuerdo con el **Ejemplo 3**) en tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se detuvo la conversión. A continuación, la mezcla se diluyó con éter dietílico (10 ml). Después, la mezcla se lavó con agua (5 ml), y después con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (5 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se se filtró, y se concentró al vacío. El producto en bruto aislado se purificó por HPLC preparativa. Después de liofilización de las fracciones de interés, el producto deseado se aisló en forma de un sólido de color amarillo (24 mg, rendimiento del 10 %). La estructura se confirmó usando el Protocolo II-A. Masa calculada = 603; masa observada = 603; Tiempo de retención de HPLC: 4,69 min.

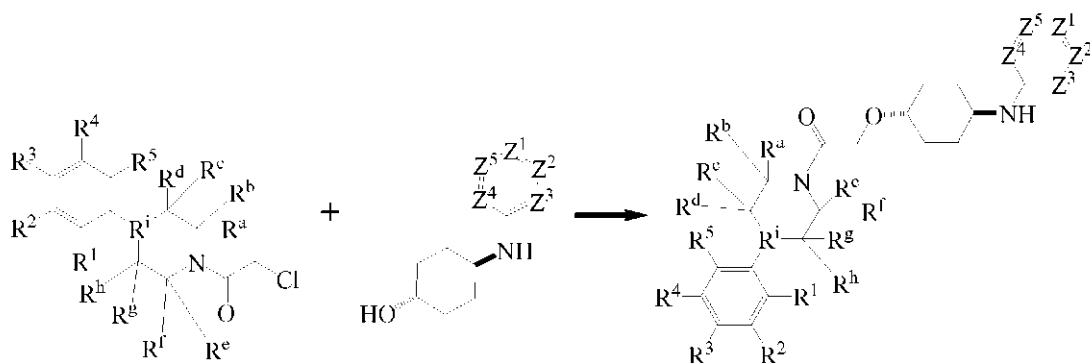
Ejemplo 11. Preparación de 2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-1-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-etanona.

Se pusieron en una atmósfera inerte 2-cloro-1-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-etanona (26 mg, 0,09 mmol, preparada de acuerdo con el **Ejemplo 4**), *trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexanol (26 mg, 0,09 mmol, preparado de acuerdo con el **Ejemplo 5**) e hidruro sódico (10 mg, 60 % en aceite, 0,26 mmol). Se añadió con agitación tetrahidrofurano (1 ml). A continuación, se añadió dimetilformamida (300 μ l) con agitación. La mezcla resultante se agitó durante 40 min a temperatura ambiente y después se diluyó con diclorometano diclorometano (5 ml). La mezcla se lavó con agua (5 ml) y después se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (5 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Después de liofilización de las fracciones de interés, el producto deseado se aisló en forma de un sólido de color amarillo (21 mg, rendimiento del 43 %). La estructura se confirmó usando el Protocolo II-A. Masa calculada = 575; masa observada = 575; Tiempo de retención de HPLC: 4,51 min.

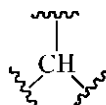
En muchos casos, los métodos de los **Ejemplos 10 y 11** pueden adaptarse para preparar otros compuestos (y sales de los mismos) de la presente invención. Un esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



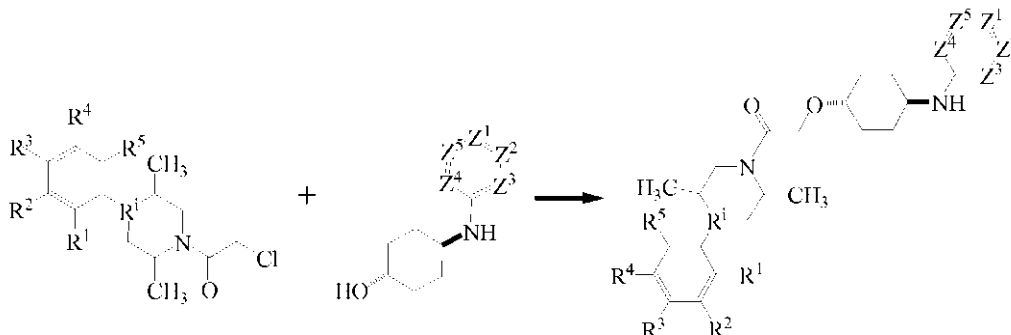
Aquí, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X^1 , X^2 , X^6 , X^7 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , y Z^5 son como se han definido anteriormente para los compuestos de la presente invención. Otro esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



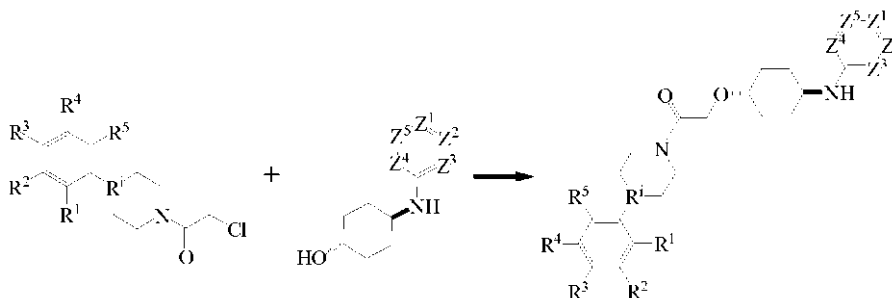
0



5 opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo, y alcoxi. Otro esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:

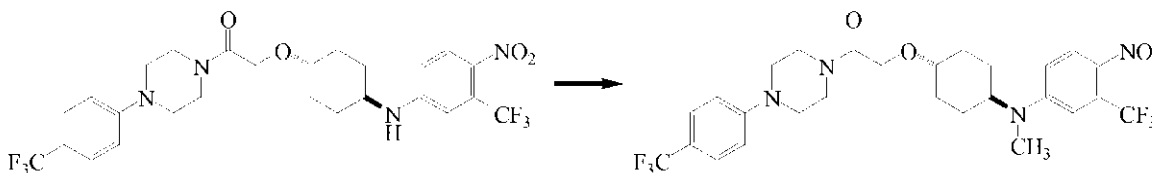


10 Otro esquema genérico ilustrativo más es de la siguiente manera:



15 La determinación de la adecuabilidad de los métodos (y cualquiera de las adaptaciones rutinarias necesarias) para preparar un compuesto particular (o sal del mismo) está generalmente dentro de la habilidad de los expertos en la materia después de la lectura de la presente patente.

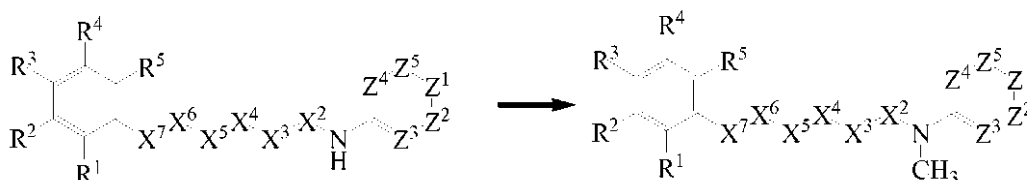
20 **Ejemplo 12. Preparación de 2-[trans-4-[metil(4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-amino]-ciclohexiloxi]-1-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-etanona.**



25 Se pusieron en una atmósfera inerte 2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-1-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-etanona (172 mg, 0,30 mmol, preparada de acuerdo con el **Ejemplo 11**) e hidruro sódico (12 mg, 0,30 mmol). Después, se añadió tetrahidrofurano seco (3 ml). Después de que cesara el desprendimiento de gas, se añadió yoduro de metilo (20 µl, 0,31 mmol) con agitación para dar la solución de color naranja oscuro. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de una hora, el control de HPLC-EM de la reacción mostró aproximadamente un 75 % de conversión en el producto deseado. Se añadió más cantidad de yoduro de metilo (5 µl, 0,08 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 min más. La HPLC-EM mostró una conversión del 85 %. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Se aisló un aceite de color amarillo. El aceite se purificó por HPLC preparativa. Después de liofilización de las fracciones de

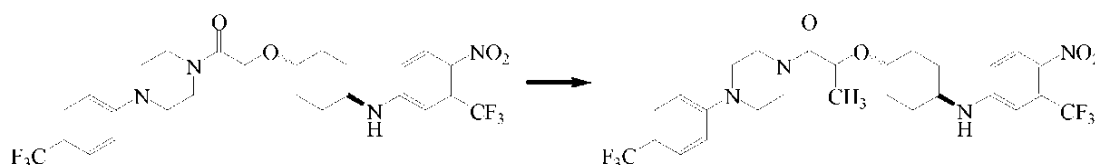
interés, el producto deseado se aisló en forma de un sólido de color amarillo (106 mg, rendimiento del 59 %). La estructura se confirmó usando el Protocolo I-A. Masa calculada = 589; masa observada = 589; Tiempo de retención de HPLC: 4,69 min.

- 5 En muchos casos, el método del **Ejemplo 12** puede adaptarse para preparar otros compuestos (y sales de los mismos) de la presente invención. Un esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



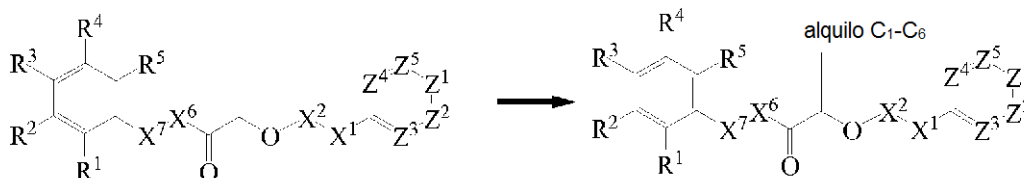
- 10 Aquí, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 , X^7 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , y Z^5 son como se han definido anteriormente para los compuestos de la presente invención. La determinación de la adecuabilidad del método (y cualquiera de las adaptaciones rutinarias necesarias) para preparar un compuesto particular (o sal del mismo) está generalmente dentro de la habilidad de los expertos en la materia después de la lectura de la presente patente.

- 15 **Ejemplo 13. Preparación de 2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-1-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona.**



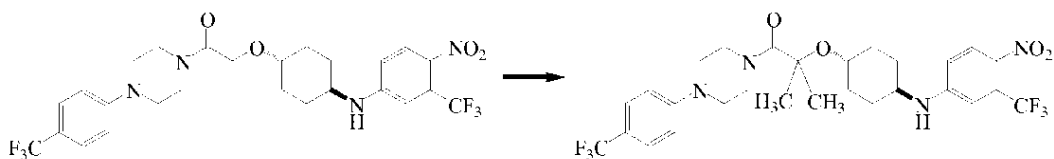
- 20 A una solución de diisopropilamina (0,28 ml, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano seco (3 ml) a 5 °C se le añadió *n*-butilitio (solución 2,5 M en hexanos, 1 ml, 2,5 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 30 min. Mientras tanto, se disolvió 2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-1-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-etanona (287 mg, 0,5 mmol, preparada de acuerdo con el **Ejemplo 11**) en tetrahidrofurano seco (2 ml). Después, la solución se enfrió a -35 °C. A la solución enfriada se le añadió una alícuota de la solución recién preparada de diisopropilamida de litio (1,8 ml). Se continuó agitando durante 30 min más. Después, se añadió yoduro de metilo (37 µl, 0,6 mmol), y se dejó que la mezcla alcanzara -10 °C durante 1 h. Después, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (3 ml), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se acidificó a un pH de 3 con HCl 1 N. Después, la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 55 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo/ciclohexanos, 4:1) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color naranja (152 mg, rendimiento del 52 %). La estructura se confirmó usando el Protocolo I-B. Masa calculada = 589; masa observada = 589; Tiempo de retención de HPLC: 5,82 min.

- 35 En muchos casos, el método del **Ejemplo 13** puede adaptarse para preparar otros compuestos (y sales de los mismos) de la presente invención. Un esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



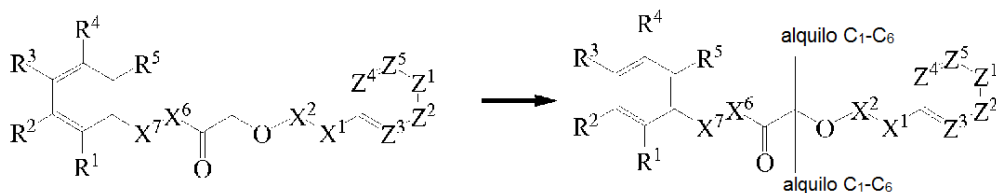
- 40 Aquí, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X^1 , X^2 , X^6 , X^7 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , y Z^5 son como se han definido anteriormente para los compuestos de la presente invención. La determinación de la adecuabilidad del método (y cualquiera de las adaptaciones rutinarias necesarias) para preparar un compuesto particular (o sal del mismo) está generalmente dentro de la habilidad de los expertos en la materia después de la lectura de la presente patente.

Ejemplo 14. Preparación de 2-metil-2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-1-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-propan-1-ona.



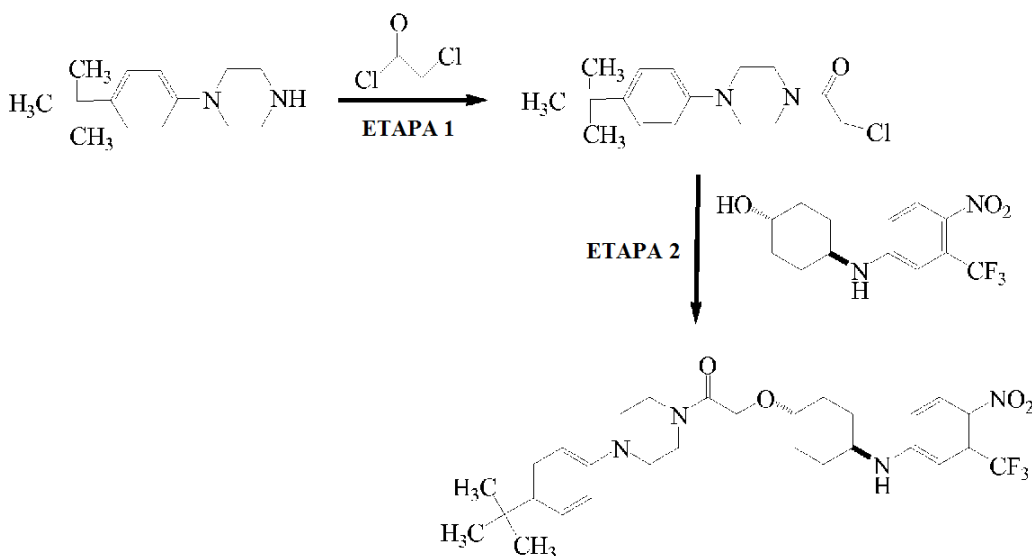
A una solución de diisopropilamina (1,12 ml, 8,0 mmol) en tetrahidrofurano seco (12 ml) a 5 °C se le añadió *n*-butillitio (solución 2,5 M en hexanos, 3,2 ml, 8,0 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación durante 30 min. Mientras tanto, se disolvió 2-[*trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-1-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-etanona (574 mg, 1,0 mmol, preparada de acuerdo con el **Ejemplo 11**) en tetrahidrofurano seco (16 ml) y la solución se enfrió a -35 °C. A esta solución se le añadió una alícuota de una solución recién preparada de diisopropilamida de litio (4,5 ml). Después, se continuó agitando durante 30 min. A continuación, se añadió yoduro de metilo (75 µl, 1,2 mmol), y se dejó que la mezcla alcanzara -10 °C durante 1 h. Después, la mezcla se enfrió de nuevo a -35 °C, y se añadió otra alícuota de la solución de diisopropilamida de litio (4,5 ml). Después de agitar durante 30 min más, se añadió yoduro de metilo (75 µl, 1,2 mmol), y se dejó que la mezcla alcanzara -10 °C durante 1 h. Posteriormente, la mezcla se acidificó a un pH de 3 con la ayuda de HCl 1 N. Después, la mezcla se diluyó con agua (4 ml). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 5 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo/ciclohexanos, 1:1, 21:1 y, finalmente, 3:1) proporcionó el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (376 mg, rendimiento del 62 %). La estructura se confirmó usando el Protocolo I-B. Masa calculada = 603; masa observada = 603; Tiempo de retención de HPLC: 5,94 min.

En muchos casos, el método del **Ejemplo 14** puede adaptarse para preparar otros compuestos (y sales de los mismos) de la presente invención. Un esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



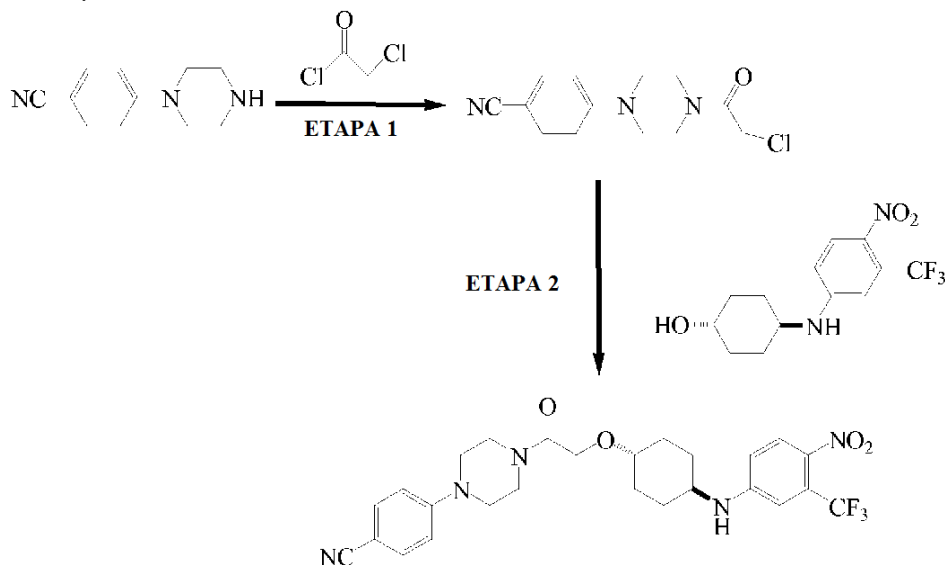
Aquí, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X¹, X², X⁶, X⁷, Z¹, Z², Z³, Z⁴, y Z⁵ son como se han definido anteriormente para los compuestos de la presente invención. La determinación de la adecuabilidad del método (y cualquiera de las adaptaciones rutinarias necesarias) para preparar un compuesto particular (o sal del mismo) está generalmente dentro de la habilidad de los expertos en la materia después de la lectura de la presente patente.

Ejemplo 15. Preparación de 1-[4-(4-terc-butil-fenil)-piperazin-1-il]-2-[trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-etanona.



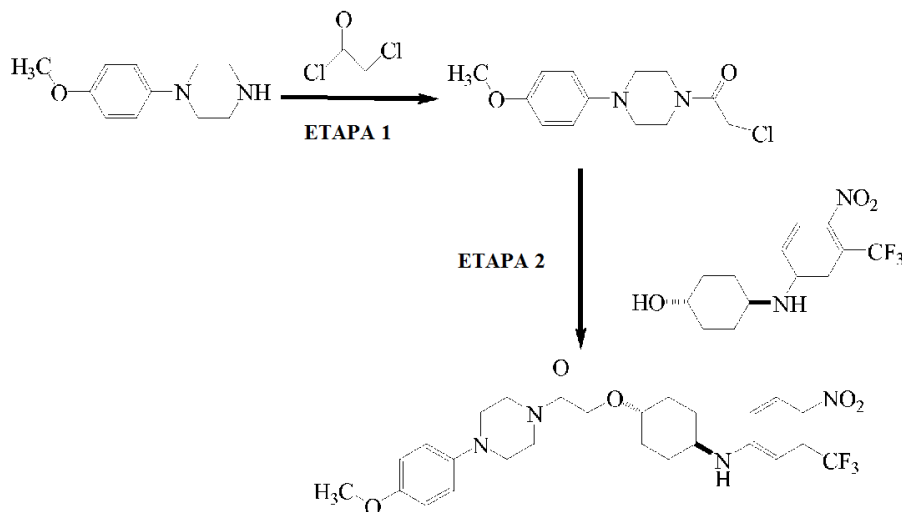
Se preparó 1-[4-(4-*terc*-butil-fenil)-piperazin-1-il]-2-[*trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-etanona usando una síntesis de dos etapas. En la primera etapa, se preparó 1-cloracetil-4-(4-*terc*-butil-fenil)-piperazina con un rendimiento del 92 % a partir de 1-(4-*terc*-butil-fenil)-piperazina y cloruro de cloroacetilo usando el procedimiento ilustrado en el **Ejemplo 4**. En la segunda etapa, la 1-[4-(4-*terc*-butil-fenil)-piperazin-1-il]-2-[*trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-etanona se preparó a partir de la *trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexanol (preparado de acuerdo con el **Ejemplo 5**) usando el procedimiento ilustrado en el **Ejemplo 11**. Esto proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento del 32 %). La estructura se confirmó usando el Protocolo II-A. Masa calculada = 563; masa observada = 563; Tiempo de retención de HPLC: 4,79 min.

Ejemplo 16. Preparación de 4-(4-{2-[*trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-acetil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo.



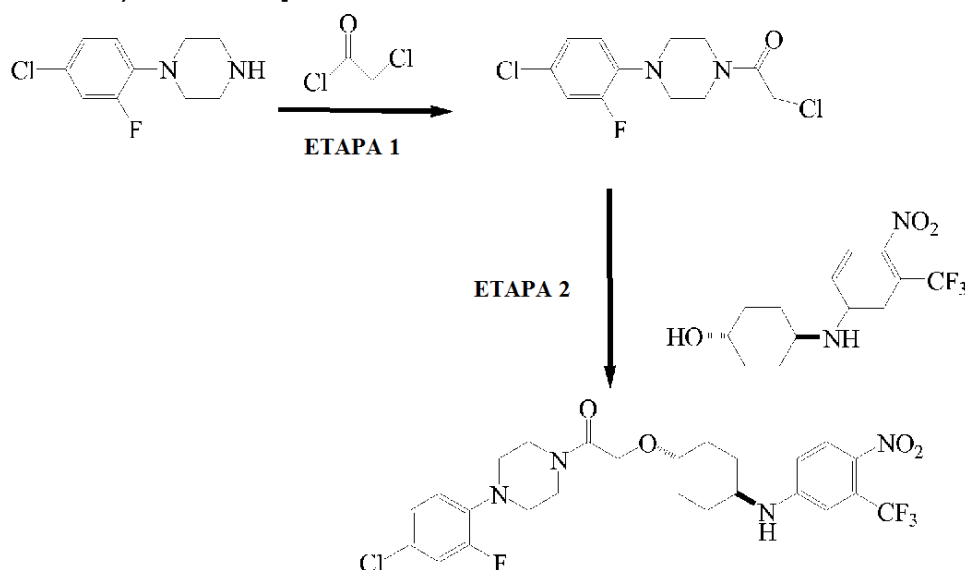
Se preparó 4-(4-{2-[*trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-acetil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo usando una síntesis de dos etapas. En la primera etapa, se preparó 1-cloracetil-4-(4-benzonitrilo)-piperazina (también conocida como 4-[4-(2-cloroacetil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo) a partir de 4-(piperazin-1-il)-benzonitrilo y cloruro de cloroacetilo usando el procedimiento ilustrado en el **Ejemplo 4**. En la segunda etapa, el 4-(4-{2-[*trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-acetil}-piperazin-1-il)-benzonitrilo se preparó a partir de la 1-cloracetil-4-(4-benzonitrilo)-piperazina y *trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexanol (preparado de acuerdo con el **Ejemplo 5**) usando el procedimiento ilustrado en el **Ejemplo 11**. Esto proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento del 39 %). La estructura se confirmó usando el Protocolo II-A. Masa calculada = 532; masa observada = 532; Tiempo de retención de HPLC: 4,14 min.

Ejemplo 17. Preparación de 1-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[*trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-etanona.



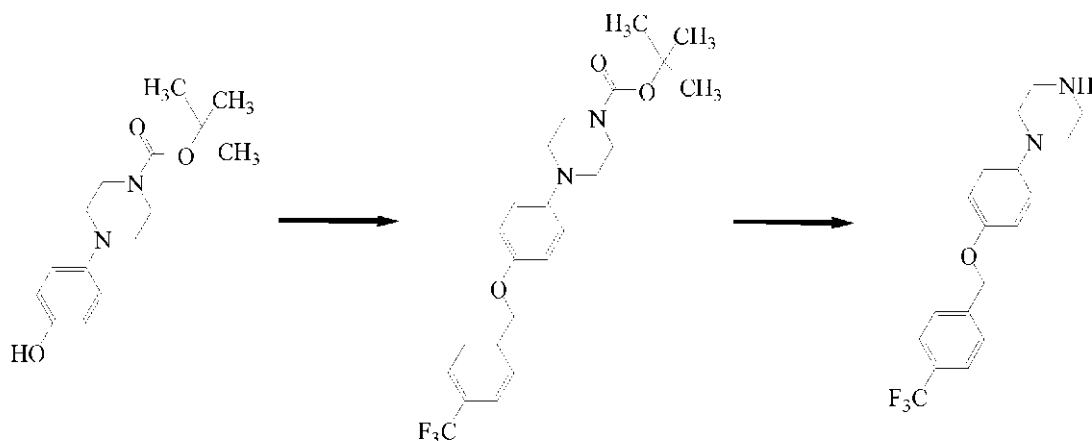
Se preparó 1-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[*trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-etanona usando una síntesis de dos etapas. En la primera etapa, se preparó 1-cloracetil-4-(4-metoxi-fenil)-piperazina (también conocida como 2-cloro-1-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-etanona) con un rendimiento del 78 % a partir de 1-(4-metoxi-fenil)-piperazina y cloruro de cloroacetilo usando el procedimiento ilustrado en el **Ejemplo 4**. En la segunda etapa, la 1-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[*trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-etanona se preparó a partir de la 1-cloracetil-4-(4-metoxi-fenil)-piperazina y *trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexanol (preparado de acuerdo con el **Ejemplo 5**) usando el procedimiento ilustrado en el **Ejemplo 11**. Esto proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento del 24 %). La estructura se confirmó usando el Protocolo II-A. Masa calculada = 537; masa observada = 537; Tiempo de retención de HPLC: 4,05 min.

Ejemplo 18. Preparación de 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-[*trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometilfenilamino)-ciclohexiloxi]-etanona.



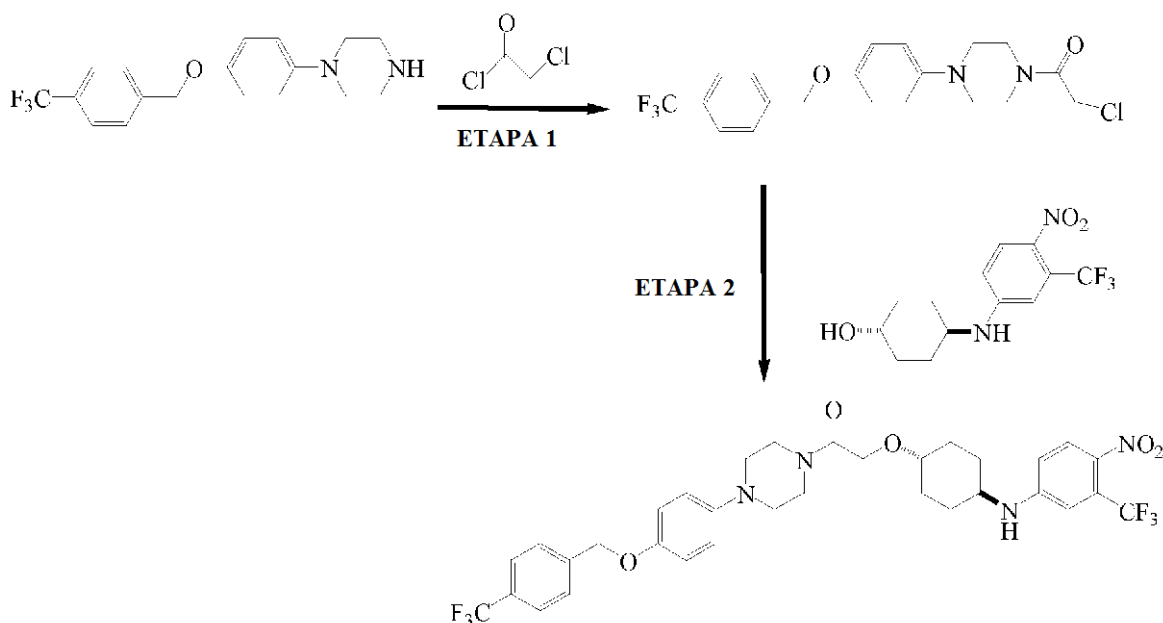
Se preparó 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-[*trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-etanona usando una síntesis de dos etapas. En la primera etapa, se preparó 1-cloracetil-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-piperazina (también conocida como 2-cloro-1-[4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-etanona) a partir de 1-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-piperazina y cloruro de cloroacetilo usando el procedimiento ilustrado en el **Ejemplo 4**. En la segunda etapa, la 1-[4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-2-[*trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-etanona se preparó a partir de la 1-cloracetil-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-piperazina y *trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexanol (preparado de acuerdo con el **Ejemplo 5**) usando el procedimiento ilustrado en el **Ejemplo 11**. Esto proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento del 13 %). La estructura se confirmó usando el Protocolo II-A. Masa calculada = 559; masa observada = 559; Tiempo de retención de HPLC: 4,57 min.

Ejemplo 19. Preparación de intermedio de 1-(4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenil)-piperazina.

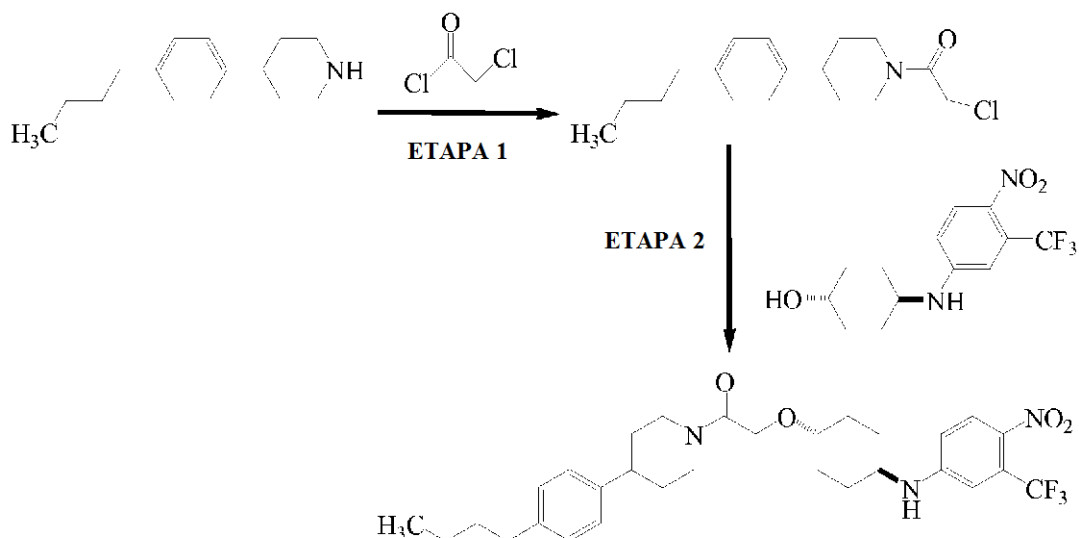


Una solución de éster *tert*-butilico del ácido 4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-carboxílico (1,5 g, 5,4 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml) se añadió a una suspensión de hidruro sódico (431 mg, 60 % en aceite, 10,8 mmol) en tetrahidrofurano seco (35 ml). Después de 15 min, se añadió una solución de 1-bromometil-4-trifluorometil-benceno (1,9 g, 8,1 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó en acetato de etilo (40 ml), y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en una mezcla 1:1 de diclorometano y ácido trifluoroacético (30 ml). Después, la mezcla se agitó durante 30 min. Posteriormente, la mezcla se concentró al vacío, se recogió en diclorometano (30 ml), y se evaporó a sequedad. El residuo resultante se diluyó en éter dietílico (5 ml) y después se combinó con una solución molar de HCl en éter dietílico (10 ml, 1 M). Se formó un precipitado, que se filtró, se lavó con éter dietílico (10 ml), y se secó al vacío. El producto deseado se aisló en forma de una sal clorhidrato con trazas de disolvente.

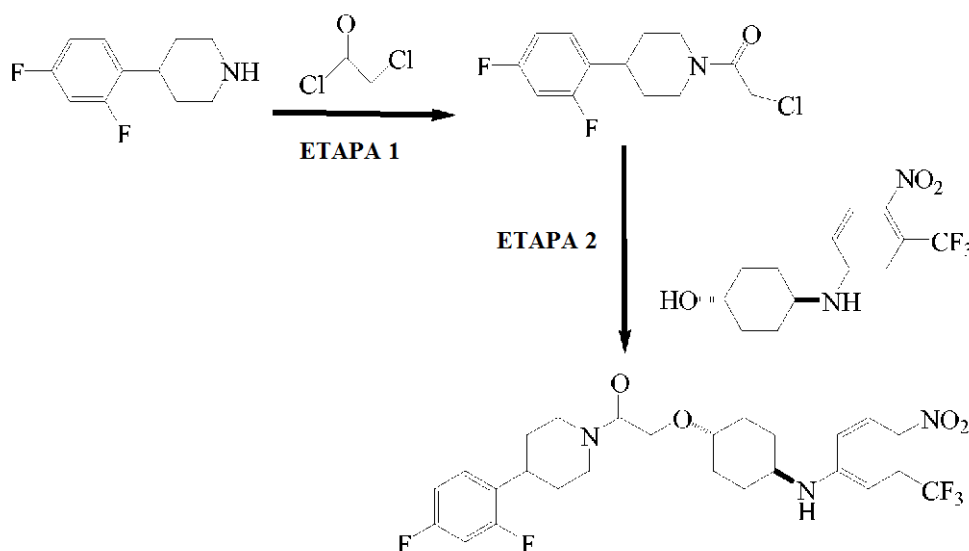
Ejemplo 20. Preparación de 2-[*trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-1-{4-[4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-piperazin-1-il}-etanona.



Se preparó 2-[*trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-1-{4-[4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-piperazin-1-il}-etanona usando una síntesis de dos etapas. En la primera etapa, Se preparó 1-cloracetil-4-[4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-piperazina (también conocido como 2-cloro-1-{4-[4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-piperazin-1-il}-etanona) con un rendimiento del 46 % a partir de 1-[4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-piperazina (preparada de acuerdo con el **Ejemplo 19**) y cloruro de cloroacetilo usando el procedimiento ilustrado en el **Ejemplo 4**. En la segunda etapa, la 2-[*trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-1-{4-[4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-piperazin-1-il}-etanona se preparó a partir de la 1-cloracetil-4-[4-(4-trifluorometil-benciloxi)-fenil]-piperazina y *trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexanol (preparado de acuerdo con el **Ejemplo 5**) usando el procedimiento ilustrado en el **Ejemplo 11**. Esto proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento del 10 %). La estructura se confirmó usando el Protocolo II-A. Masa calculada = 681; masa observada = 681; Tiempo de retención de HPLC: 4,75 min.

Ejemplo 21. Preparación de 1-[4-(4-butil-fenil)-piperidin-1-il]-2-[*trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-etanona.

Se preparó 1-[4-(4-butil-fenil)-piperidin-1-il]-2-[*trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-etanona usando una síntesis de dos etapas. En la primera etapa, se preparó 1-cloracetil-4-(4-butil-fenil)-piperidina (también conocida como 1-[4-(4-butil-fenil)-piperidin-1-il]-2-cloroetanona) con un rendimiento del 72 % a partir de 4-(4-butil-fenil)-piperidina (preparada de acuerdo con el **Ejemplo 9**) y cloruro de cloroacetilo usando el procedimiento ilustrado en el **Ejemplo 4**. En la segunda etapa, la 1-[4-(4-butil-fenil)-piperidin-1-il]-2-[*trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-etanona se preparó a partir de la 1-cloracetil-4-(4-butil-fenil)-piperidina y *trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexanol (preparado de acuerdo con el **Ejemplo 5**) usando el procedimiento ilustrado en el **Ejemplo 11**. Esto proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento del 36 %). La estructura se confirmó usando el Protocolo II-A. Masa calculada = 548; masa observada = 548; Tiempo de retención de HPLC: 4,92 min.

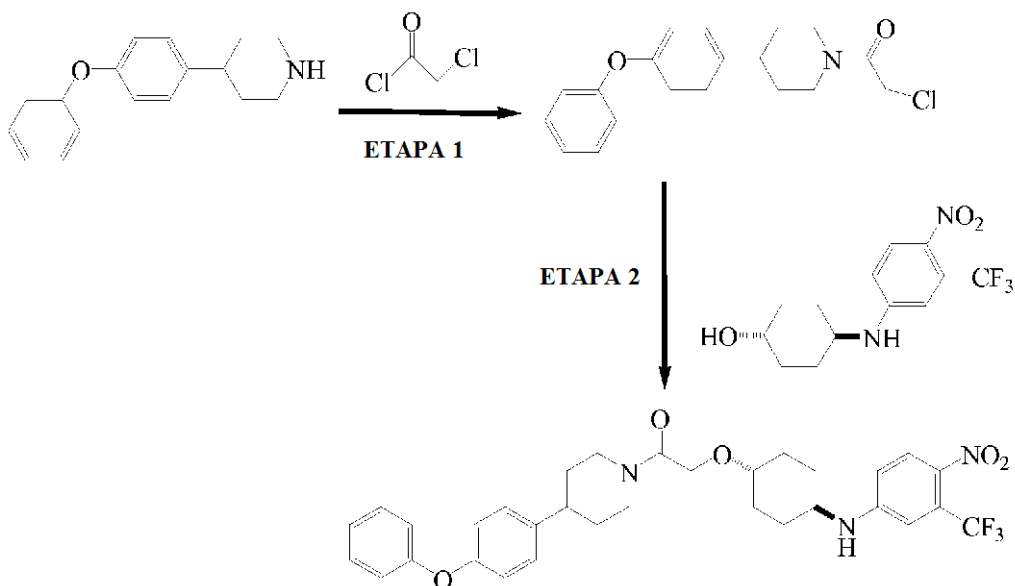
Ejemplo 22. Preparación de 1-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piperidin-1-il]-2-[*trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-etanona.

Se preparó 1-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piperidin-1-il]-2-[*trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-etanona usando una síntesis de dos etapas. En la primera etapa, se preparó 1-cloracetil-4-(2,4-difluoro-fenil)-piperidina (también conocida como 2-cloro-1-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piperidin-1-il]-etanona) a partir de 4-(2,4-difluorofenil)-piperidina y cloruro de cloroacetilo usando el procedimiento ilustrado en el **Ejemplo 4**. En la segunda etapa, la 1-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piperidin-1-il]-2-[*trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-etanona se preparó a partir de la 1-cloracetil-4-(2,4-difluoro-fenil)-piperidina y *trans*-4-(4-nitro-3-

trifluorometil-fenilamino)-ciclohexanol (preparado de acuerdo con el **Ejemplo 5**) usando el procedimiento ilustrado en el **Ejemplo 11**. Esto proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento del 16 %). La estructura se confirmó usando el Protocolo II-A. Masa calculada = 542; masa observada = 543; Tiempo de retención de HPLC: 4,36 min.

5

Ejemplo 23. Preparación de 2-[*trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-1-[4-(4-fenoxifenil)-piperidin-1-il]-etanona.



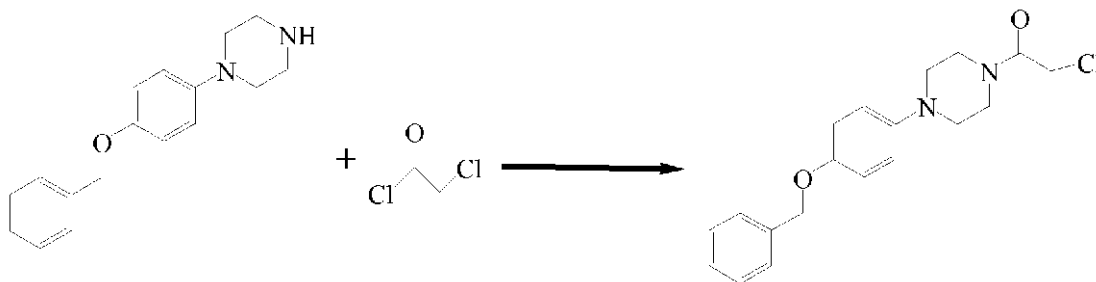
10

Se preparó 2-[*trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-1-[4-(4-fenoxifenil)-piperidin-1-il]-etanona usando una síntesis de dos etapas. En la primera etapa, se preparó 1-cloracetil-4-(4-fenoxi-fenil)-piperidina (también conocida como 2-cloro-1-[4-(4-fenoxi-fenil)-piperidin-1-il]-etanona) con un rendimiento del 74 % a partir de 4-(4-fenoxi-fenil)-piperidina (preparada de acuerdo con el **Ejemplo 8**) y cloruro de cloroacetilo usando el procedimiento ilustrado en el **Ejemplo 4**. En la segunda etapa, la 2-[*trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-1-[4-(4-fenoxi-fenil)-piperidin-1-il]-etanona se preparó a partir de la 1-cloracetil-4-(4-fenoxi-fenil)-piperidina y *trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexanol (preparado de acuerdo con el **Ejemplo 5**) usando el procedimiento ilustrado en el **Ejemplo 11**. Esto proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento del 14 %). La estructura se confirmó usando el Protocolo I-A. Masa calculada = 598; masa observada = 598; Tiempo de retención de HPLC: 4,81 min.

15

20

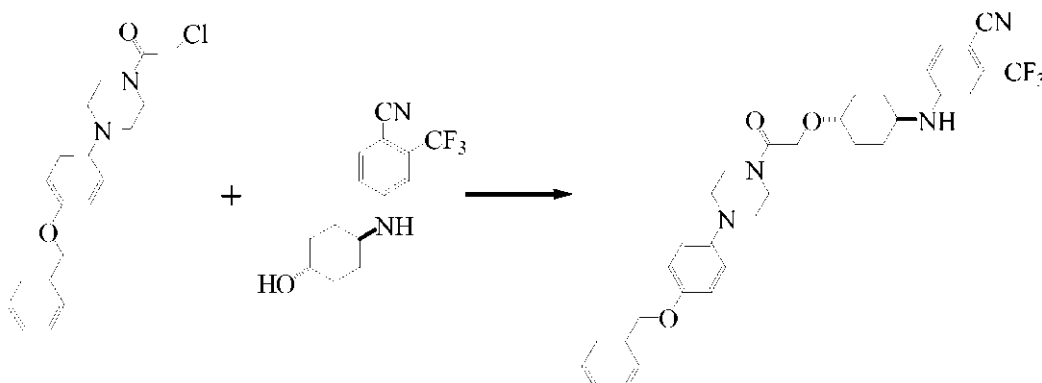
Ejemplo 24. Preparación de intermedio de 1-cloracetil-4-(4-benciloxi-fenil)-piperazina.



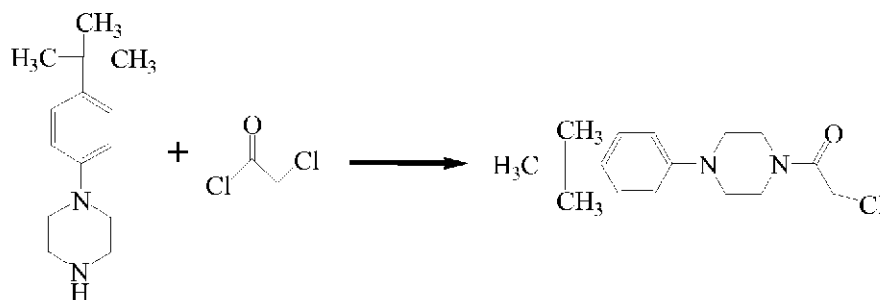
25

Se preparó 1-cloracetil-4-(4-benciloxi-fenil)-piperazina en bruto (también conocida como 1-[4-(4-benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-cloroetanona) a partir de 1-(4-benciloxifenil)-piperazina y cloruro de cloroacetilo usando el procedimiento ilustrado en el **Ejemplo 4**.

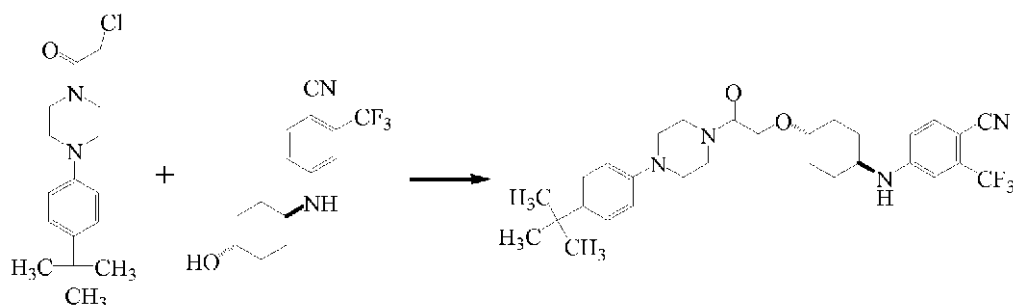
30

Ejemplo 25. Preparación de 4-(trans-4-{2-[4-(4-benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxoetoxi}-ciclohexilamino)-2-trifluorometil-benzonitrilo.

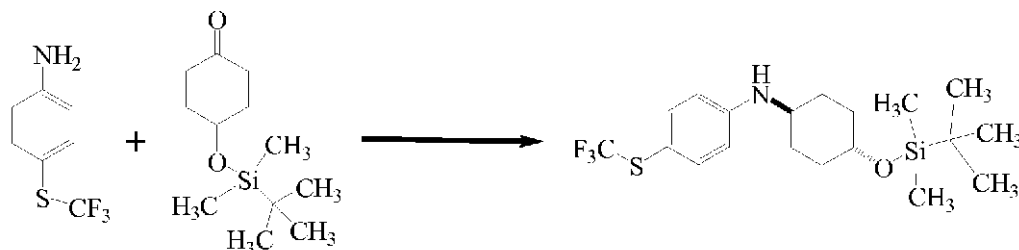
Se preparó 4-(trans-4-{2-[4-(4-benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxoetoxi}-ciclohexilamino)-2-trifluorometil-benzonitrilo a partir de 1-cloracetil-4-(4-benciloxi-fenil)-piperazina (preparada de acuerdo con el **Ejemplo 24**) y 4-(trans-4-hidroxi-ciclohexilamino)-2-trifluorometil-benzonitrilo (preparado de acuerdo con el **Ejemplo 6**) usando el procedimiento ilustrado en el **Ejemplo 11**. Esto proporcionó el producto en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento del 51 %). La estructura se confirmó usando el Protocolo II-A. Masa calculada = 593; masa observada = 593; Tiempo de retención de HPLC: 4,41 min.

Ejemplo 26. Preparación de intermedio de 1-cloracetil-4-(4-*terc*-butil-fenil)-piperazina.

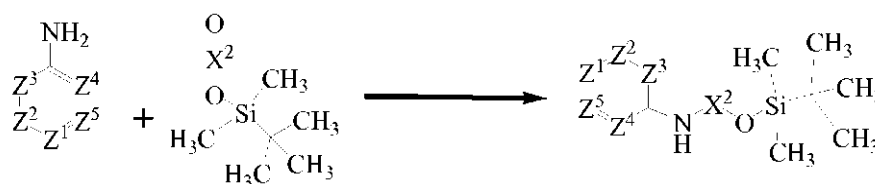
Se preparó 1-cloracetil-4-(4-*terc*-butil-fenil)-piperazina (también conocida como 1-[4-(4-*terc*-butilfenil)-piperazin-1-il]-2-cloroetanonona) con un rendimiento del 92 % a partir de 1-(4-*terc*-butil-fenil)-piperazina y cloruro de cloroacetilo usando el procedimiento ilustrado en el **Ejemplo 4**.

Ejemplo 27. Preparación de 4-(trans-4-{2-[4-(4-*terc*-butil-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-ciclohexilamino)-2-trifluorometil-benzonitrilo.

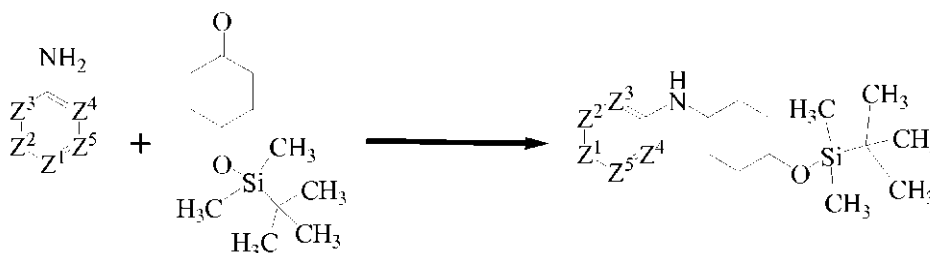
Se preparó 4-(trans-4-{2-[4-(4-*terc*-butil-fenil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-ciclohexilamino)-2-trifluorometil-benzonitrilo se preparó a partir de 1-cloracetil-4-(4-*terc*-butil-fenil)-piperazina (preparada de acuerdo con el **Ejemplo 26**) y 4-(trans-4-hidroxi-ciclohexilamino)-2-trifluorometil-benzonitrilo (preparado de acuerdo con el **Ejemplo 6**) usando el procedimiento ilustrado en el **Ejemplo 11**. Esto proporcionó el producto en forma de un sólido incoloro (rendimiento del 39 %). La estructura se confirmó usando el Protocolo III-A. Masa calculada = 543; masa observada = 543; Tiempo de retención de HPLC: 4,68 min.

Ejemplo 28. Preparación de intermedio de [trans-4-(*tert*-butil-dimetil-sililoxi)-ciclohexil]-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-amina.

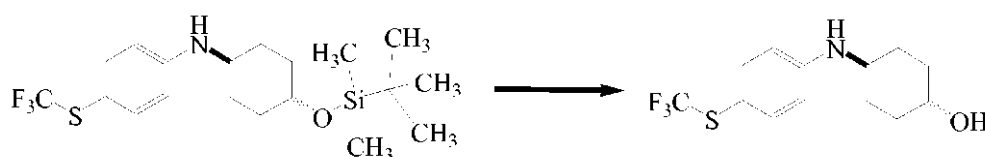
Se disolvieron (4-trifluorometilsulfantfenil)-amina (386 mg, 2 mmol) y 4-*tert*-butil-dimetil-sililoxi-ciclohexanona (457 mg, 2 mmol) en acetonitrilo (5 ml), y la solución resultante se sometió a reflujo durante 1 h. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (848 mg, 4 mmol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Posteriormente, la mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (10 ml). La capa orgánica se recogió, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Se obtuvo un residuo oleoso. Este residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (ciclohexano/éter dietílico, 98:2). El isómero *trans* se aisló en forma de un sólido incoloro (180 mg, rendimiento del 22 %). En muchos casos, el método del **Ejemplo 28** puede adaptarse para preparar otros compuestos que son útiles como intermedios para la preparación de compuestos (y sales de los mismos) de la presente invención. Un esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



Aquí, X^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , y Z^5 son como se han definido anteriormente para los compuestos de la presente invención. Otro esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



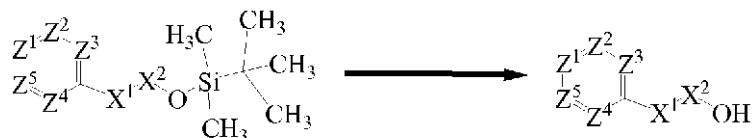
La determinación de la adecuabilidad de los métodos (y cualquiera de las adaptaciones rutinarias necesarias) para preparar un intermedio particular está generalmente dentro de la habilidad de los expertos en la materia después de la lectura de la presente patente.

Ejemplo 29. Preparación de intermedio de *trans*-4-(4-trifluorometilsulfanil-fenilamino)-ciclohexanol.

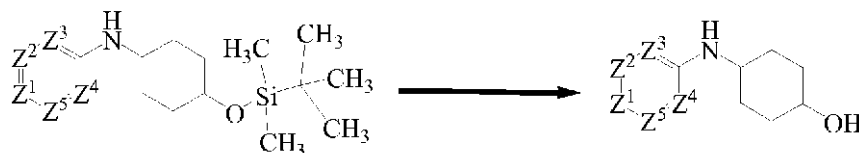
Se disolvió [trans-4-(*tert*-butil-dimetil-sililoxi)-ciclohexil]-(4-trifluorometilsulfanil-fenil)-amina (180 mg, 0,44 mmol, preparada de acuerdo con el **Ejemplo 28**) en tetrahidrofurano (3 ml). Después, se añadió una solución molar de fluoruro de tetrabutilamonio (500 μ l, 5 mmol). La mezcla resultante se calentó a 40 °C y después se mantuvo a esa temperatura durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con éter dietílico (20 ml), se lavó con agua (10 ml), y se lavó con hidrogenocarbonato acuoso saturado (10 ml). La capa orgánica se recogió, se

secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo oleoso obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano y después diclorometano/metanol, 95:5). El producto deseado se aisló en forma de un aceite incoloro con trazas de fluoruro de tetrabutilamonio.

- 5 En muchos casos, el método del **Ejemplo 29** puede adaptarse para preparar otros compuestos que son útiles como intermedios para la preparación de compuestos (y sales de los mismos) de la presente invención. Un esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:

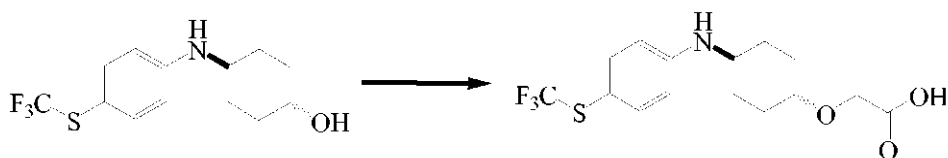


- 10 Aquí, X^1 , X^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , y Z^5 son como se han definido anteriormente para los compuestos de la presente invención. Otro esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



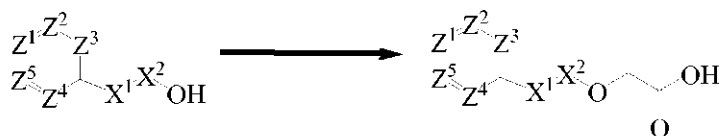
- 15 La determinación de la adecuabilidad de los métodos (y cualquiera de las adaptaciones rutinarias necesarias) para preparar un intermedio particular está generalmente dentro de la habilidad de los expertos en la materia después de la lectura de la presente patente.

- 20 **Ejemplo 30. Preparación de intermedio de ácido [*trans*-4-(4-(trifluorometilsulfanil)-fenilamino)-ciclohexiloxi]-acético.**



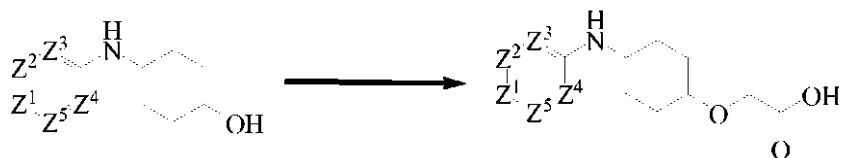
- 25 Se puso *trans*-4-(4-trifluorometilsulfanil-fenilamino)-ciclohexanol (160 mg, 0,55 mmol, preparado de acuerdo con el **Ejemplo 29**) en una atmósfera inerte y se disolvió en tetrahidrofurano seco (2 ml). Se añadió una solución molar de bis(trimetilsilil)-amida de litio (1 ml, 1,0 mmol). Después de 15 min, se añadió bromoacetato de *terc*-butilo (75 μ l, 0,55 mmol). Después de dos horas más, se añadió más cantidad de solución de bis-(trimetilsilil)-amida de litio (500 μ l, 0,50 mmol) y bromoacetato de *terc*-butilo (37 μ l, 0,28 mmol). Después de 4 h, la mezcla se diluyó con éter dietílico (20 ml), se lavó con agua (10 ml), y se lavó con hidrogenocarbonato acuoso saturado (10 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar un aceite. El producto en bruto se diluyó en diclorometano (4 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (3 ml) a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla se diluyó con éter dietílico (20 ml), se lavó con agua (3 x 10 ml), y se lavó con hidrogenocarbonato acuoso saturado (2 x 10 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío.
- 30 El residuo oleoso obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano seguido de diclorometano/metanol, 95:5). El producto deseado se aisló en forma de un sólido de color amarillo (68 mg, rendimiento del 35 %).

- 40 En muchos casos, el método del **Ejemplo 30** puede adaptarse para preparar otros compuestos que son útiles como intermedios para la preparación de compuestos (y sales de los mismos) de la presente invención. Un esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



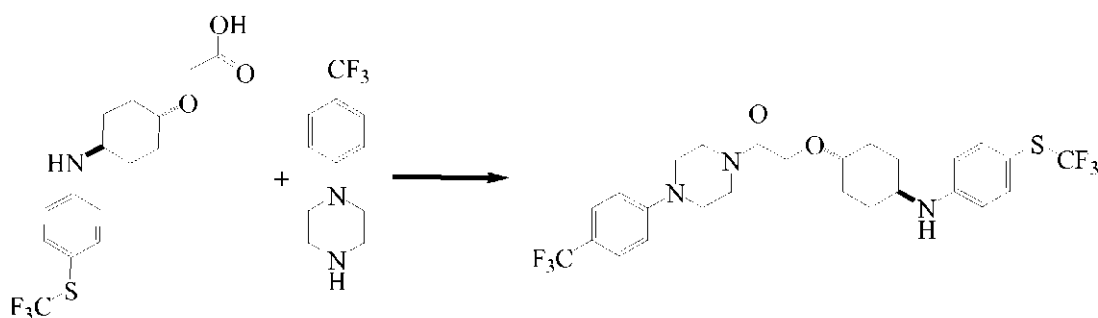
- 45 Aquí, X^1 , X^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , y Z^5 son como se han definido anteriormente para los compuestos de la presente invención.

Otro esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



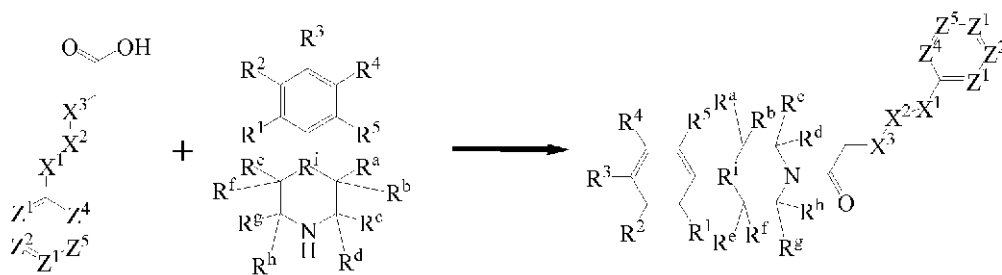
- 5 La determinación de la adecuabilidad de los métodos (y cualquiera de las adaptaciones rutinarias necesarias) para preparar un intermedio particular está generalmente dentro de la habilidad de los expertos en la materia después de la lectura de la presente patente.

Ejemplo 31. Preparación de 1-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-2-[*trans*-4-(4-trifluorometil-sulfanil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-etanona.

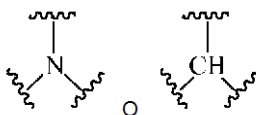


- 15 Se disolvieron ácido 2-[*trans*-4-(4-trifluorometilsulfanil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-acético (18 mg, 0,05 mmol, preparada de acuerdo con el **Ejemplo 30**) y hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (19 mg, 0,05 mmol) en tetrahidrofurano seco (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después, se añadieron 1-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina (12 mg, 0,05 mmol) y diisopropiletilamina (18 µl, 0,10 mmol), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después, se añadió óxido de aluminio (1 espátula). Posteriormente, la mezcla se diluyó con éter dietílico (10 ml) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Después de liofilización de las fracciones de interés, el producto deseado se aisló en forma de un sólido (16 mg, rendimiento del 57 %). La estructura se confirmó usando el Protocolo I-B. Masa calculada = 562; masa observada = 562; Tiempo de retención de HPLC: 6,03 min.

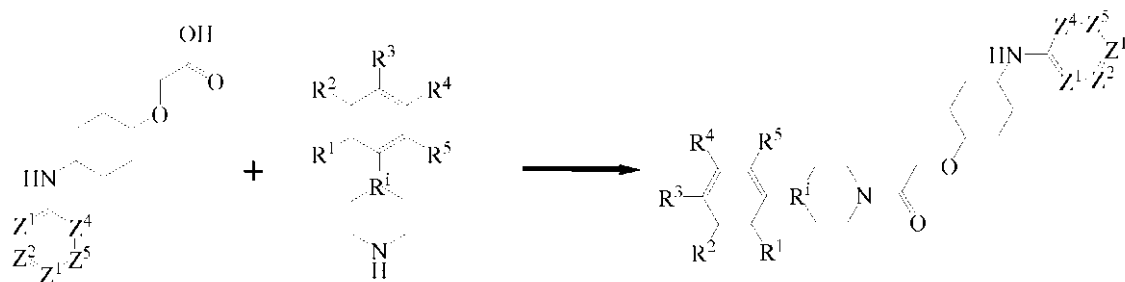
- 25 En muchos casos, el método del **Ejemplo 31** puede adaptarse para preparar otros compuestos (y sales de los mismos) de la presente invención. Un esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



- 30 Aquí, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X¹, X², X³, Z¹, Z², Z³, Z⁴, y Z⁵ son como se han definido anteriormente para los compuestos de la presente invención. R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, y R^h se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, y alcoxi. Y Rⁱ es

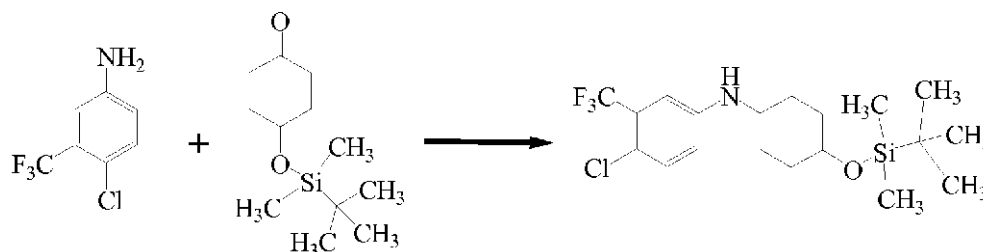


- 35 opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo, y alcoxi. Otro esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



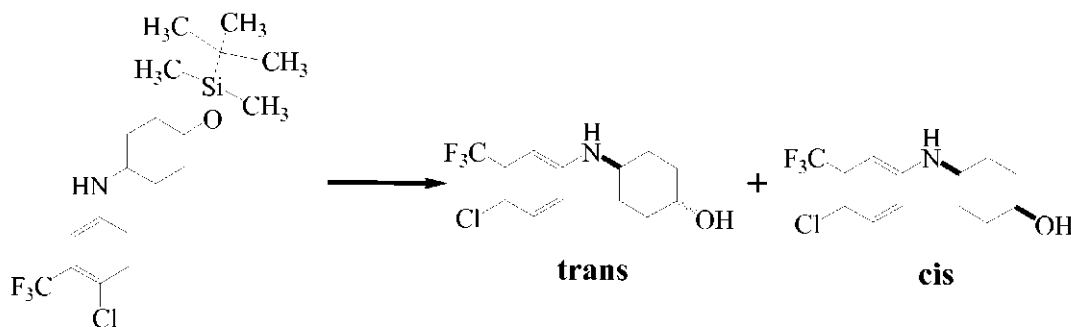
La determinación de la adecuabilidad de los métodos (y cualquiera de las adaptaciones rutinarias necesarias) para preparar un compuesto particular (o sal del mismo) está generalmente dentro de la habilidad de los expertos en la materia después de la lectura de la presente patente.

Ejemplo 32. Preparación de intermedio de [4-(*tert*-butil-dimetil-sililoxi)-ciclohexil]-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-amina.

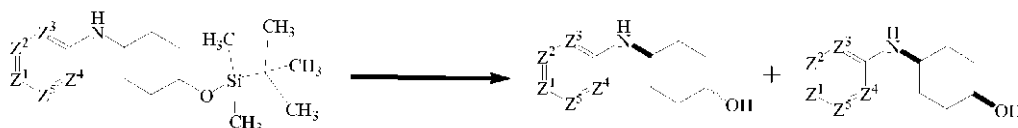


Se disolvieron (4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-amina (782 mg, 4 mmol) y 4-(*tert*-butil-dimetil-sililoxi)-ciclohexanona (913 mg, 4 mmol) en diclorometano (35 ml). A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,69 g, 8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. A continuación la mezcla se diluyó con diclorometano (35 ml), se lavó con agua (25 ml), se lavó con HCl 1 N (25 ml), se lavó con agua (25 ml), y se lavó con salmuera (25 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. Esto proporcionó un residuo oleoso, que se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (gradiente de pentano/éter). El producto deseado se aisló en forma de un aceite de color amarillo (1,3 g de mezclas 1:1 de isómeros *cis* y *trans*, rendimiento del 80 %).

Ejemplo 33. Preparación de intermedios de *trans*-4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexanol y *cis*-4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexanol.

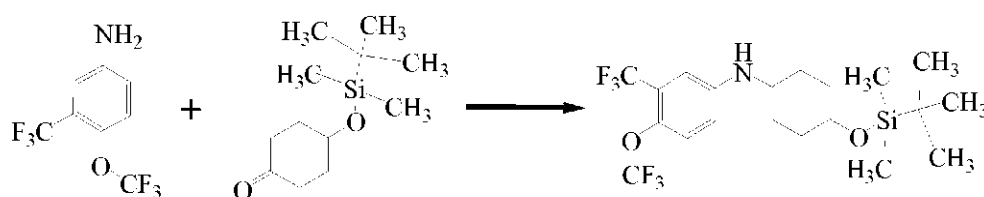


Se disolvió [4-(*tert*-butil-dimetil-sililoxi)-ciclohexil]-(4-cloro-3-trifluorometil-fenil)-amina (1,3 g, 3,2 mmol, preparada de acuerdo con el **Ejemplo 32**) en tetrahidrofurano (25 ml). A continuación, se añadió una solución molar de fluoruro de tetrabutilamonio (3,2 ml, 3,2 mmol). La mezcla resultante se calentó a 40 °C, y después se mantuvo a esta temperatura durante 8 h. Posteriormente, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La solución resultante se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones correspondientes a los isómeros *cis* y *trans* se aislaron por separado, se evaporaron parcialmente al vacío, y se liofilizaron. En muchos casos, el método del **Ejemplo 31** puede adaptarse para preparar otros compuestos que son útiles como intermedios para la preparación de compuestos (y sales de los mismos) de la presente invención. Un esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



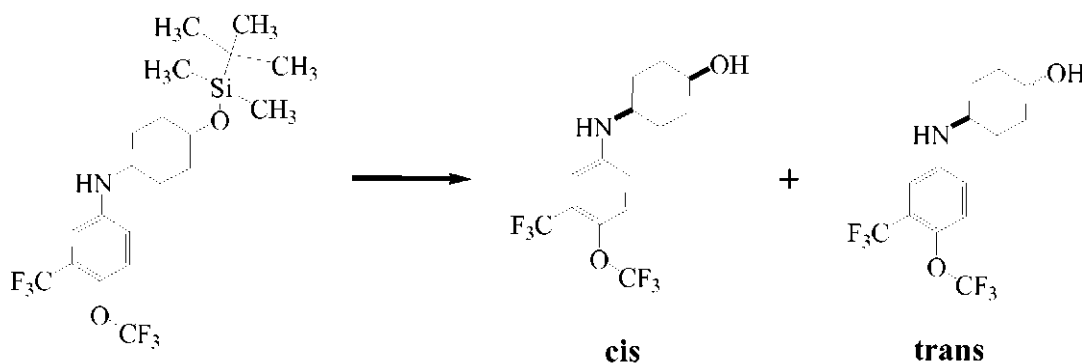
Aquí, X^1 , X^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , y Z^5 son como se han definido anteriormente para los compuestos de la presente invención. La determinación de la adecuabilidad de los métodos (y cualquiera de las adaptaciones rutinarias necesarias) para preparar un intermedio particular está generalmente dentro de la habilidad de los expertos en la materia después de la lectura de la presente patente.

Ejemplo 34. Preparación de intermedio de [4-(*tert*-butil-dimetil-sililoxi)-ciclohexil]-(4-trifluorometoxi-3-trifluorometil-fenil)-amina.



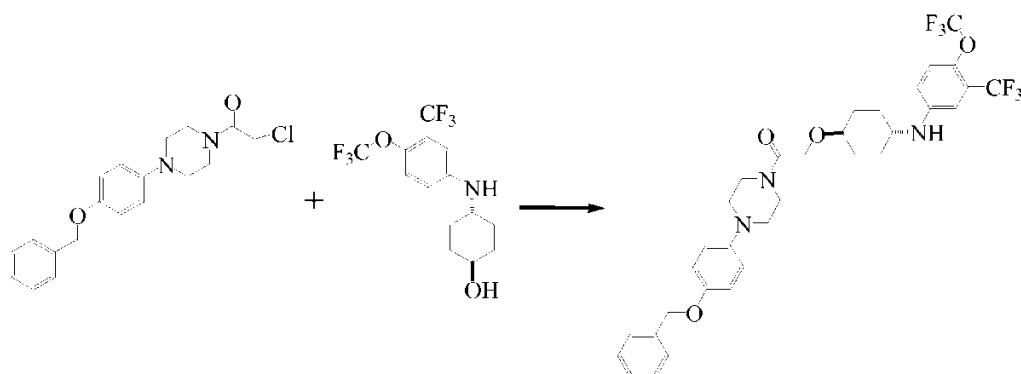
Se disolvieron (4-trifluorometoxi-3-trifluorometil-fenil)-amina (735 mg, 3 mmol) y 4-(*tert*-butil-dimetil-sililoxi)-ciclohexanona (685 mg, 3 mmol) en diclorometano (25 ml). A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,27 g, 6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 días. Posteriormente, la mezcla se diluyó con diclorometano (25 ml), se lavó con agua (20 ml), se lavó con HCl 1 N (20 ml), se lavó con agua (20 ml), y se lavó con salmuera (20 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar un residuo oleoso. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de pentano/éter). El producto deseado se aisló en forma de un aceite incoloro (900 mg de mezclas 1:1 de isómeros *cis* y *trans*, rendimiento del 66 %).

Ejemplo 35. Preparación de intermedios de *cis*-4-(4-trifluorometoxi-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexanol y *trans*-4-(4-trifluorometoxi-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexanol.



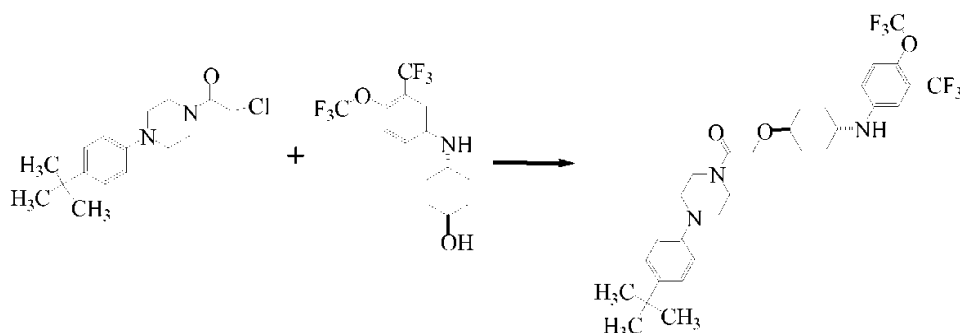
Se disolvió [4-(*tert*-butil-dimetil-sililoxi)-ciclohexil]-(4-trifluorometoxi-3-trifluorometilfenil)-amina (1,3 g, 3,2 mmol, preparada de acuerdo con el **Ejemplo 34**) en tetrahidrofurano (25 ml). A continuación, se añadió una solución molar de fluoruro de tetrabutilamonio fluoruro (3,2 ml, 3,2 mmol). La mezcla resultante se calentó a 40 °C, y después se mantuvo a esa temperatura durante 8 h. Posteriormente, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se agitó esa temperatura durante 3 días. La solución resultante se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones correspondientes a los isómeros *cis* y *trans* se aislaron por separado, se evaporaron parcialmente al vacío, y se liofilizaron.

Ejemplo 36. Preparación de 1-[4-(4-benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[*trans*-4-(4-trifluorometoxi-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-etanona.



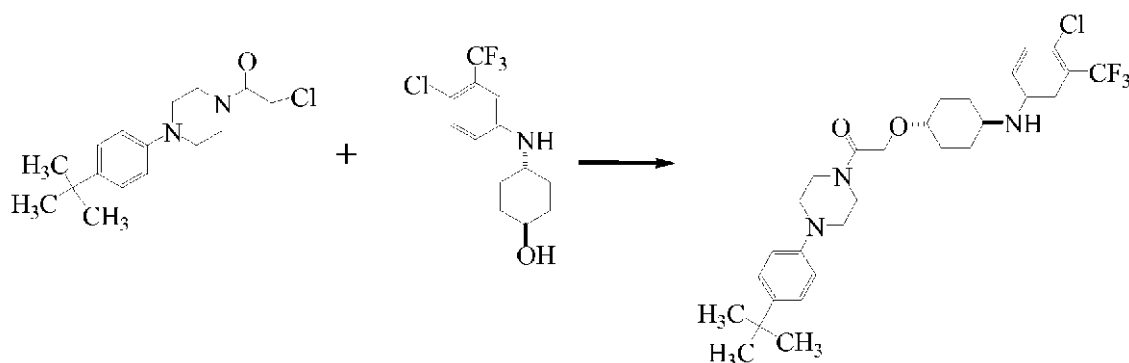
Se preparó 1-[4-(4-benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[*trans*-4-(4-trifluorometoxi-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-etanona a partir de 1-cloracetil-4-(4-benciloxi-fenil)-piperazina en bruto (preparada de acuerdo con el **Ejemplo 24**) y *trans*-4-(4-trifluorometoxi-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexanol (preparado de acuerdo con el **Ejemplo 35**) usando el procedimiento ilustrado en el **Ejemplo 11**. Esto proporcionó el producto deseado en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 37 %. La estructura se confirmó usando el Protocolo I-B. Masa calculada = 652; masa observada = 652; Tiempo de retención de HPLC: 6,17 min.

Ejemplo 37. Preparación de 1-[4-(4-*tert*-butil-fenil)-piperazin-1-il]-2-[*trans*-4-(4-trifluorometoxi-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-etanona.



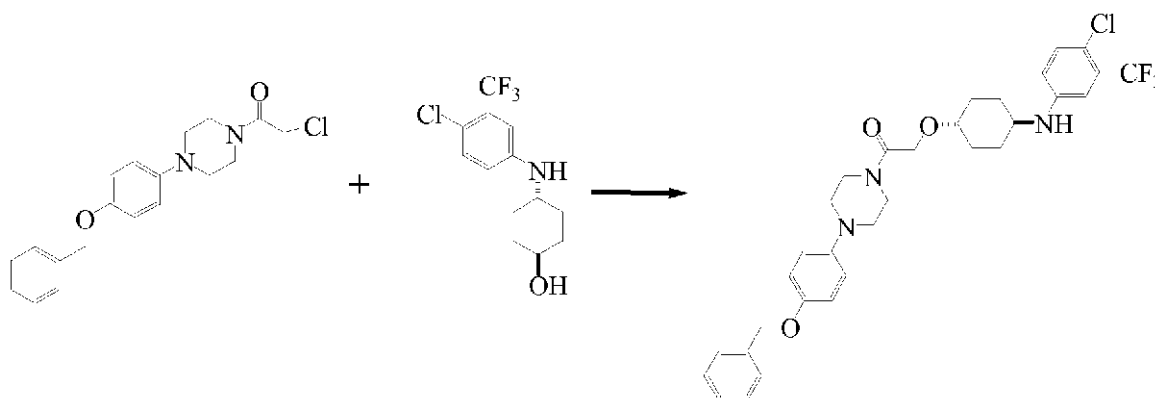
Se preparó 1-[4-(4-*tert*-butil-fenil)-piperazin-1-il]-2-[*trans*-4-(4-trifluorometoxi-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-etanona a partir de 1-cloracetil-4-(4-*tert*-butil-fenil)-piperazina (preparada de acuerdo con el **Ejemplo 26**) y *trans*-4-(4-trifluorometoxi-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexanol (preparado de acuerdo con el **Ejemplo 35**) usando el procedimiento ilustrado en el **Ejemplo 11**. Esto proporcionó el producto deseado en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 39 %. La estructura se confirmó usando el Protocolo I-B. Masa calculada = 602; masa observada = 602; Tiempo de retención de HPLC: 6,35 min.

Ejemplo 38. Preparación de 1-[4-(4-*tert*-butil-fenil)-piperazin-1-il]-2-[*trans*-4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-etanona.



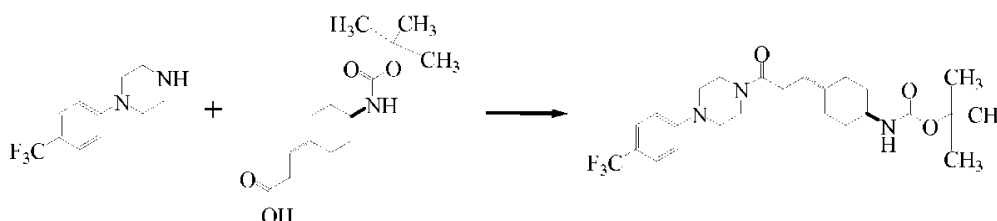
Se preparó 1-[4-(4-*terc*-butil-fenil)-piperazin-1-il]-2-[*trans*-4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-etanona a partir de 1-cloracetil-4-(4-*terc*-butilfenil)-piperazina (preparada de acuerdo con el **Ejemplo 26**) y *trans*-4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexanol (preparado de acuerdo con el **Ejemplo 35**) usando el procedimiento ilustrado en el **Ejemplo 11**. Esto proporcionó el producto deseado en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 47 %. La estructura se confirmó usando el Protocolo I-B. Masa calculada = 552; masa observada = 552; Tiempo de retención de HPLC: 6,26 min.

Ejemplo 39. Preparación de 1-[4-(4-benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[*trans*-4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-etanona.



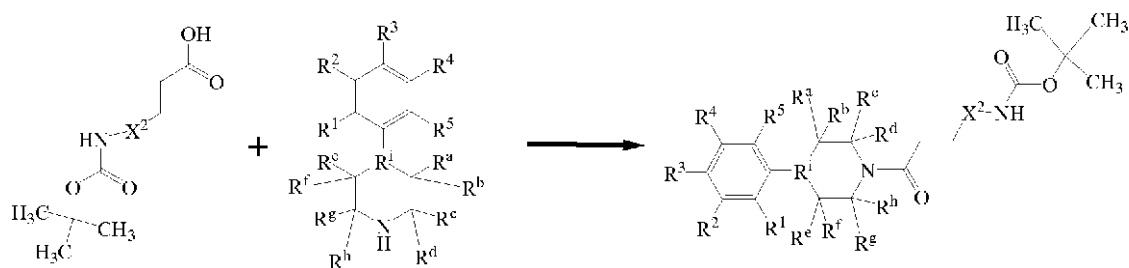
Se preparó 1-[4-(4-benciloxi-fenil)-piperazin-1-il]-2-[*trans*-4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexiloxi]-etanona a partir de 1-cloracetil-4-(4-*terc*-butilfenil)-piperazina en bruto (preparada de acuerdo con el **Ejemplo 24**) y *trans*-4-(4-cloro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexanol (preparado de acuerdo con el **Ejemplo 35**) usando el procedimiento ilustrado en el **Ejemplo 11**. Esto proporcionó el producto deseado en forma de un sólido incoloro con un rendimiento del 45 %. La estructura se confirmó usando el Protocolo I-B. Masa calculada = 602; masa observada = 602; Tiempo de retención de HPLC: 6,12 min.

Ejemplo 40. Preparación de intermedio de éster *terc*-butilíco del ácido (*trans*-4-[3-oxo-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-propil]-ciclohexil)-carbámico.

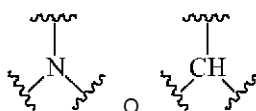


Se disolvieron ácido 3-(*trans*-4-*terc*-butoxicarbonilamino-ciclohexil)-propanoico (50 mg, 0,18 mmol) y hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (140 mg, 0,37 mmol) en una mezcla de dimetilacetamida (1,2 ml) y diclorometano (0,3 ml). A continuación, se añadió diisopropiletilamina (100 µl, 0,55 mmol). Después de 5 min, se añadió una solución de 1-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina (50 mg, 0,22 mmol) en dimetilacetamida (1,2 ml) y diclorometano (0,3 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, la mezcla se diluyó con diclorometano (40 ml) y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera (2 x 20 ml), se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (2 x 20 ml), se lavó con agua (10 ml), se lavó con hidrogenocarbonato acuoso saturado (2 x 20 ml), y se lavó con agua (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (pentano/acetato de etilo, 5:1), y el producto deseado se aisló en forma de un sólido de color amarillo claro (68 mg, rendimiento del 76 %).

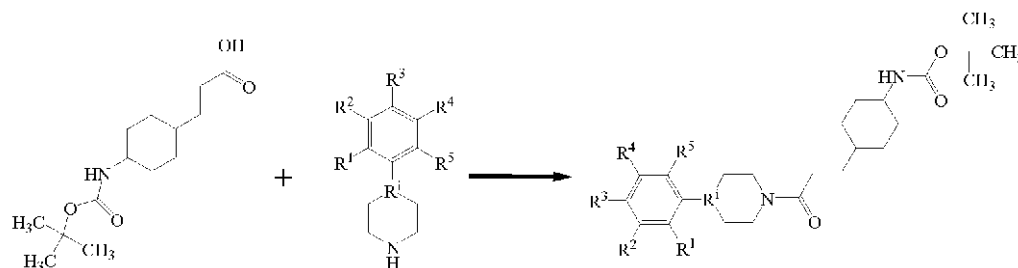
En muchos casos, el método del **Ejemplo 40** puede adaptarse para preparar otros compuestos que son útiles como intermedios para la preparación de compuestos (y sales de los mismos) de la presente invención. Un esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



Aquí, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y X^2 son como se han definido anteriormente para los compuestos de la presente invención. R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , y R^h se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, y alcoxi. Y R^i es

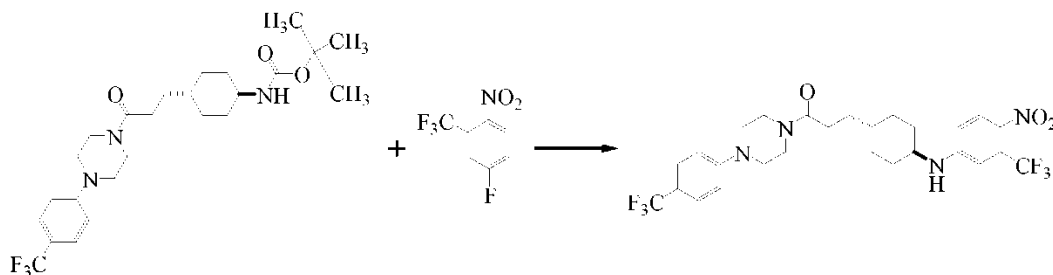


opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo, y alcoxi. Otro esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



La determinación de la adecuabilidad de los métodos (y cualquiera de las adaptaciones rutinarias necesarias) para preparar un intermedio particular está generalmente dentro de la habilidad de los expertos en la materia después de la lectura de la presente patente.

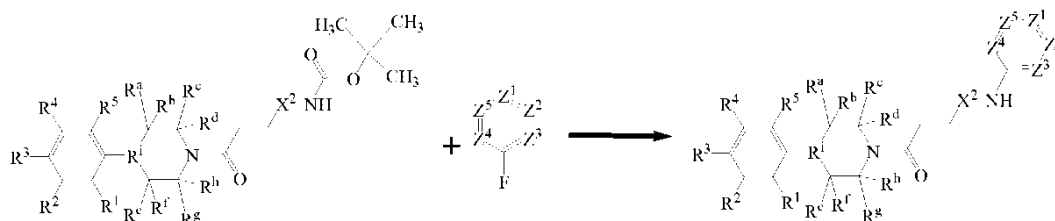
Ejemplo 41. Preparación de 3-(*trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexil)-1-(4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il)-propan-1-ona.



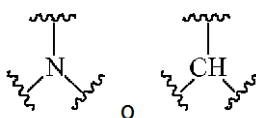
Se combinó éster *tert*-butilico del ácido (*trans*-4-{3-oxo-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-propil}-ciclohexil)-carbámico (23 mg, 0,06 mmol, preparado de acuerdo con el **Ejemplo 40**) con una solución al 50 % (vol/vol) de ácido trifluoroacético y diclorometano (3 ml). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después, la mezcla se concentró al vacío para formar un residuo. El residuo en bruto se disolvió en dimetilsulfóxido (3 ml). Posteriormente, se añadió carbonato potásico (17 mg, 0,12 mmol). Después, se añadió -fluoro-2-nitrobenzotrifluoruro (15 mg, 0,07 mmol). La mezcla resultante se hizo reaccionar a 120 °C durante 18 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (15 ml), se lavó con agua (4 x 8 ml), se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (8 ml), se lavó con agua (8 ml), se lavó con hidrogenocarbonato acuoso saturado (2 x 8 ml), y se lavó con agua (2 x 8 ml). La fase orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró al vacío para formar un residuo en bruto. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa. Después de liofilización de las fracciones de interés, el producto deseado se aisló en forma de un sólido (17 mg, rendimiento del 48 %). La estructura se confirmó usando el Protocolo I-A. Masa calculada = 573; masa observada = 553; Tiempo de

retención de HPLC = 4,98 min. Se cree que la discrepancia entre las masas real y observada surge de una pérdida de HF después de ionización.

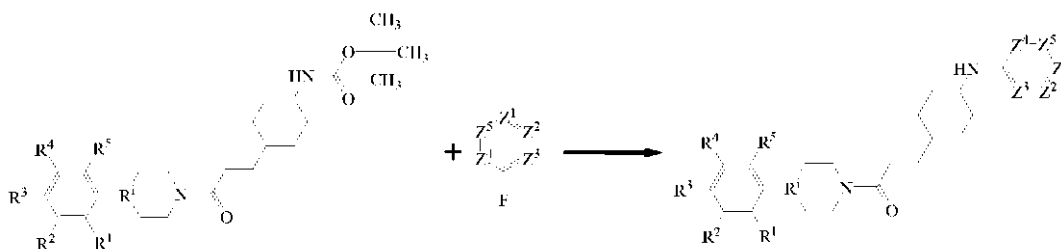
- En muchos casos, el método del **Ejemplo 41** puede adaptarse para preparar otros compuestos (y sales de los mismos) de la presente invención. Un esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



- Aquí, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , y Z^5 son como se han definido anteriormente para los compuestos de la presente invención. R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , y R^h se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, y alcoxi. Y R^i es

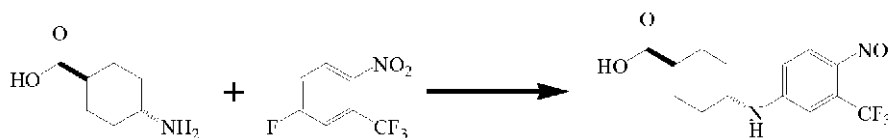


- opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alquilo, y alcoxi. Otro esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



- La determinación de la adecuabilidad de los métodos (y cualquiera de las adaptaciones rutinarias necesarias) para preparar un compuesto particular (o sal del mismo) está generalmente dentro de la habilidad de los expertos en la materia después de la lectura de la presente patente.

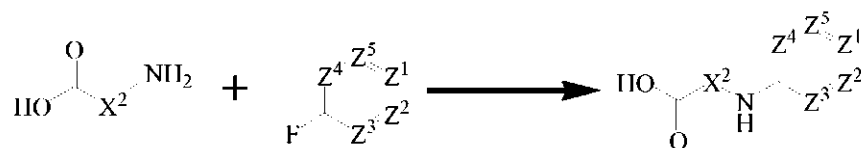
Ejemplo 42. Preparación de intermedio de ácido *trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexanocarboxílico.



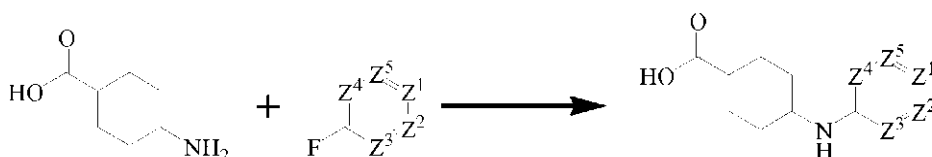
- Se disolvieron 5-fluoro-2-nitrobenzotrifluoruro (1,46 g, 7,0 mmol) y ácido *trans*-4-aminociclohexano carboxílico (1,0 g, 7,0 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (42 ml), dimetilformamida (21 ml), y agua (7 ml). La solución resultante se calentó a 85 °C y después se mantuvo a esa temperatura durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró parcialmente al vacío, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), y se lavó con agua (30 ml). La fase acuosa se acidificó a pH 4 mediante la adición de HCl 1 M. Esto formó un precipitado, que se aisló por filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido. Ambos sólidos se combinaron y se secaron al vacío. El producto deseado se aisló en forma de un sólido de color amarillo (2,4 g, rendimiento cuantitativo).

- En muchos casos, el método del **Ejemplo 42** puede adaptarse para preparar otros compuestos que son útiles como intermedios para la preparación de compuestos (y sales de los mismos) de la presente invención. Un esquema

genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



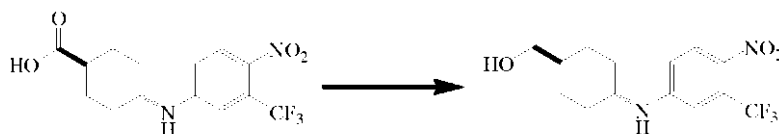
- 5 Aquí, X^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , y Z^5 son como se han definido anteriormente para los compuestos de la presente invención. Otro esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



- 10 La determinación de la adecuabilidad de los métodos (y cualquiera de las adaptaciones rutinarias necesarias) para preparar un intermedio particular está generalmente dentro de la habilidad de los expertos en la materia después de la lectura de la presente patente.

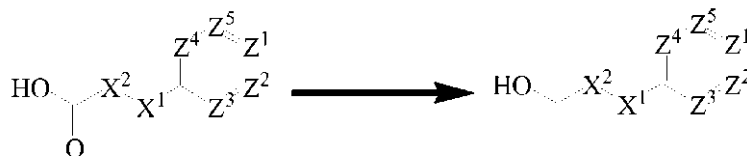
Ejemplo 43. Preparación de intermedio de [*trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexil]-metanol.

15

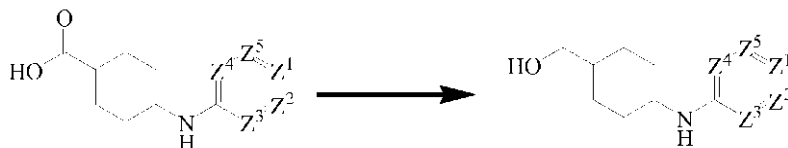


- 20 Se suspendió ácido *trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexanocarboxílico (1,63 g, 4,9 mmol, preparado de acuerdo con el **Ejemplo 42**) en tetrahidrofurano (40 ml). La suspensión resultante se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Posteriormente, se añadió con agitación una solución de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (4,9 ml, 1 M en THF). Se dejó que la solución resultante alcanzara temperatura ambiente, y después se sometió a ultrasonidos durante 3 h. Después de dejar que la mezcla de reacción reaccionara durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla se calentó a 60 °C para asegurar la conversión completa del material de partida. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se acidificó con HCl 1 M y después se diluyó con acetato de etilo (50 ml). Esto formó un precipitado. La suspensión se centrifugó, y el sobrenadante se recogió y se lavó con agua (10 ml). La capa orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido (1,3 g, rendimiento del 83 %).

- 30 En muchos casos, el método del **Ejemplo 43** puede adaptarse para preparar otros compuestos que son útiles como intermedios para la preparación de compuestos (y sales de los mismos) de la presente invención. Un esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



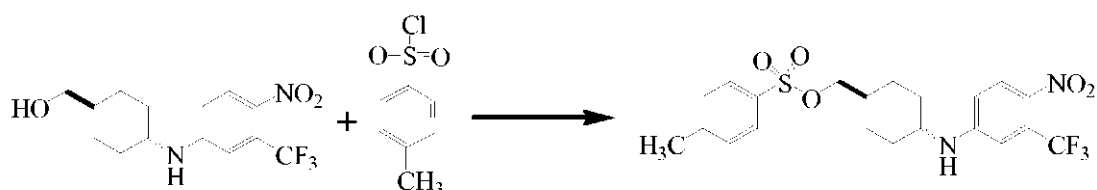
- 35 Aquí, X^1 , X^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , y Z^5 son como se han definido anteriormente para los compuestos de la presente invención. Otro esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



La determinación de la adecuabilidad de los métodos (y cualquiera de las adaptaciones rutinarias necesarias) para preparar un intermedio particular está generalmente dentro de la habilidad de los expertos en la materia después de la lectura de la presente patente.

5

Ejemplo 44. Preparación de intermedio de éster del ácido *trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexilmetil tolueno-4-sulfónico.

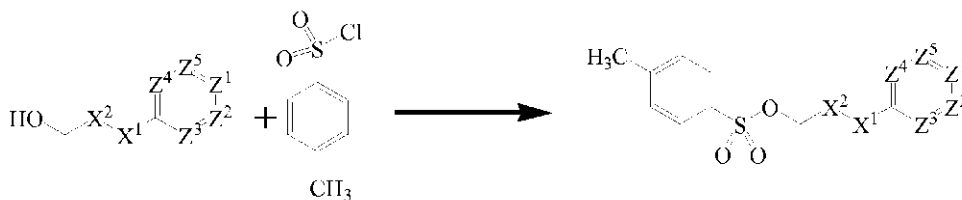


10

Se diluyó [*trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexil]-metanol (700 mg, 2,2 mmol, preparado de acuerdo con el **Ejemplo 43** sin ninguna purificación adicional) en diclorometano (20 ml). Después, se añadió trietilamina (1,11 ml, 11,0 mmol), y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. Después, se añadió cloruro de *para*-toluenosulfonilo (719 mg, 2,2 mmol). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente, y después se diluyó con diclorometano (20 ml). La mezcla resultante se trató con una solución acuosa semisaturada de hidrogenocarbonato (25 ml). Las dos fases se agitaron durante una hora y después se separaron. La fase orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna corta de gel de sílice (diclorometano) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (517 mg, rendimiento del 50 %).

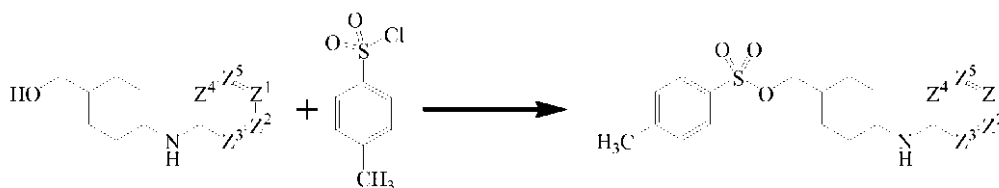
20

En muchos casos, el método del **Ejemplo 44** puede adaptarse para preparar otros compuestos que son útiles como intermedios para la preparación de compuestos (y sales de los mismos) de la presente invención. Un esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



25

Aquí, X¹, X², Z¹, Z², Z³, Z⁴, y Z⁵ son como se han definido anteriormente para los compuestos de la presente invención. Otro esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:

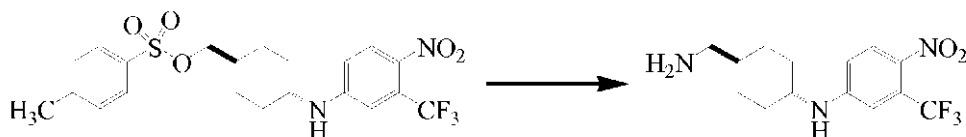


30

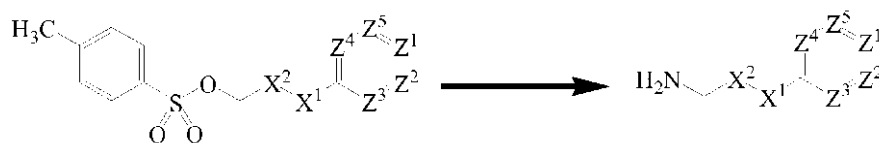
La determinación de la adecuabilidad de los métodos (y cualquiera de las adaptaciones rutinarias necesarias) para preparar un intermedio particular está generalmente dentro de la habilidad de los expertos en la materia después de la lectura de la presente patente.

35

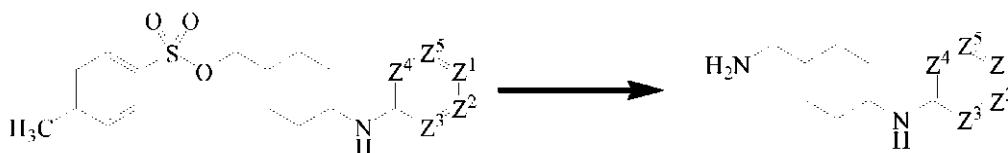
Ejemplo 45. Preparación de intermedio de (*trans*-4-aminometil-ciclohexil)-4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-amina.



Se disolvió éster del ácido *trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexilmetil tolueno-4-sulfónico (715 mg, 1,51 mmol, preparado de acuerdo con el **Ejemplo 44**) en tetrahidrofurano (25 ml). Después, se añadió una solución acuosa de amoníaco (1,5 ml, 25 % p/p, 9,63 mmol). La mezcla resultante se irradió durante 30 min a 150 °C en un horno microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con agua (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó en dioxano (5 ml). Posteriormente, se añadió una solución concentrada de HCl en dioxano (10 ml, 4 N). Se formó un precipitado. El precipitado se trituroó durante 10 min en la solución, se filtró, se lavó con éter dietílico (2 x 10 ml), y se secó al vacío. El producto deseado se aisló en forma de un diclorhidrato (650 mg, rendimiento cuantitativo). En muchos casos, el método del **Ejemplo 45** puede adaptarse para preparar otros compuestos que son útiles como intermedios para la preparación de compuestos (y sales de los mismos) de la presente invención. Un esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:

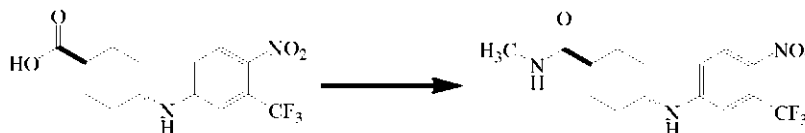


Aquí, X^1 , X^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , y Z^5 son como se han definido anteriormente para los compuestos de la presente invención. Otro esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



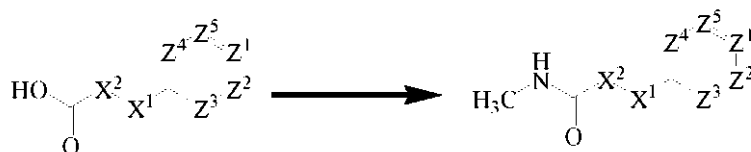
La determinación de la adecuabilidad de los métodos (y cualquiera de las adaptaciones rutinarias necesarias) para preparar un intermedio particular está generalmente dentro de la habilidad de los expertos en la materia después de la lectura de la presente patente.

Ejemplo 46. Preparación intermedio de metilamida del ácido *trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexanocarboxílico.

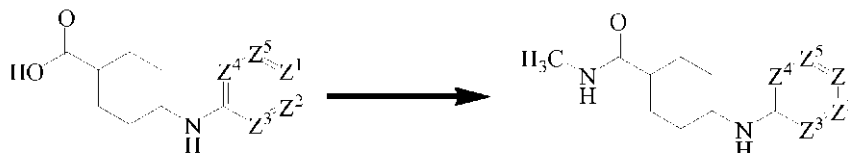


Se disolvieron ácido *trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexanocarboxílico (500 mg, 1,50 mmol, preparado de acuerdo con el **Ejemplo 42**), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (570 mg, 1,5 mmol) y diisopropiletilamina (600 μ l, 3,30 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, y después se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de metilamina en tetrahidrofurano (750 μ l, 2 M, 1,50 mmol) y dimetilformamida (1 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la mezcla se concentró al vacío. El residuo resultante se recogió en diclorometano (25 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (10 ml), y después con hidrogenocarbonato acuoso saturado (3 x 10 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se diluyó en dioxano (5 ml), y se añadió una solución concentrada de HCl en dioxano (10 ml, 4 N). Se formó un precipitado, que después se lavó con éter dietílico (10 ml) y se secó al vacío. El producto deseado se aisló en forma de un sólido de color amarillo (498 mg, rendimiento del 87 %).

En muchos casos, el método del **Ejemplo 46** puede adaptarse para preparar otros compuestos que son útiles como intermedios para la preparación de compuestos (y sales de los mismos) de la presente invención. Un esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:

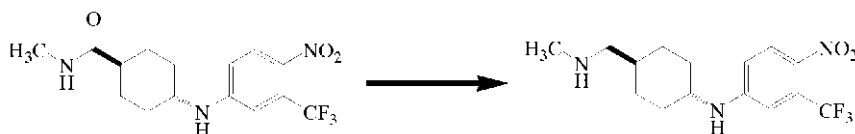


Aquí, X^1 , X^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , y Z^5 son como se han definido anteriormente para los compuestos de la presente invención. Otro esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



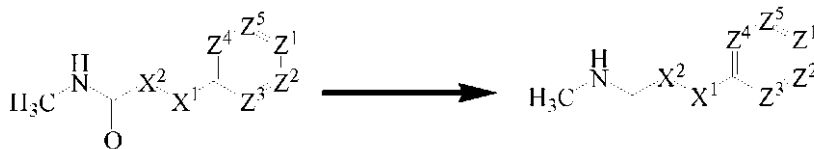
La determinación de la adecuabilidad de los métodos (y cualquiera de las adaptaciones rutinarias necesarias) para preparar un intermedio particular está generalmente dentro de la habilidad de los expertos en la materia después de la lectura de la presente patente.

Ejemplo 47. Preparación de intermedio de (*trans*-4-metilaminometil-ciclohexil)-4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-amina.

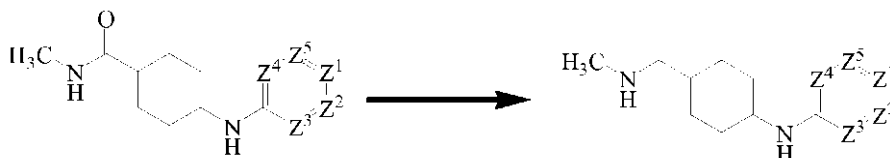


Se diluyó metilamida del ácido *trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexanocarboxílico (690 mg, 2,00 mmol, preparada de acuerdo con el **Ejemplo 46**) en tetrahidrofurano (2 ml). La solución resultante se calentó a reflujo. Se añadió una solución de complejo borano-sulfuro de dimetilo en tetrahidrofurano (4 ml, 2 M, 8,00 mmol). Después, la mezcla se agitó durante 10 min, se acidificó con HCl 0,5 M, y se extrajo con diclorometano (10 ml). La fase acuosa se neutralizó con hidrogenocarbonato acuoso saturado, y se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó en éter dietílico (5 ml) y después se combinó con una solución molar de HCl en éter dietílico (10 ml, 1 M). Se formó un precipitado, que se filtró, se lavó con éter dietílico (10 ml), y se secó al vacío. El producto deseado se aisló en forma de un sólido de color amarillo (256 mg, rendimiento del 35 %).

En muchos casos, el método del **Ejemplo 47** puede adaptarse para preparar otros compuestos que son útiles como intermedios para la preparación de compuestos (y sales de los mismos) de la presente invención. Un esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:

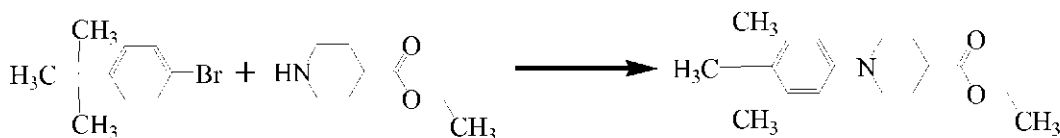


Aquí, X^1 , X^2 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , y Z^5 son como se han definido anteriormente para los compuestos de la presente invención. Otro esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



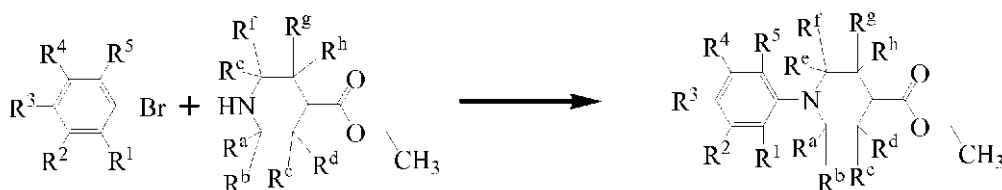
La determinación de la adecuabilidad de los métodos (y cualquiera de las adaptaciones rutinarias necesarias) para preparar un intermedio particular está generalmente dentro de la habilidad de los expertos en la materia después de la lectura de la presente patente.

Ejemplo 48. Preparación de intermedio de éster etílico del ácido 1-(4-*tert*-butil-fenil)-piperidin-4-carboxílico.

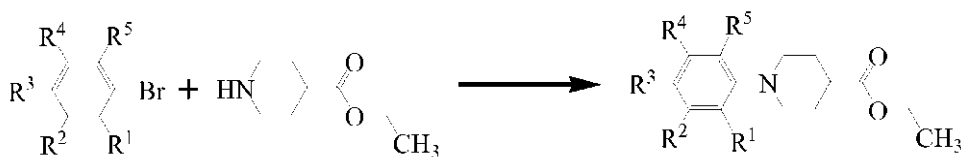


Se disolvieron 4-bromobenzotrifluoruro (572 μ l, 3,30 mmol), éster etílico del ácido piperidin-4-carboxílico (985 μ l, 6,00 mmol), tris-(dibencilidenoacetona)-dipaladio (62 mg, 0,07 mmol), 2,2'-bis-(difenilfosfina)-1,1'-binaftalina (121 mg, 0,19 mmol) y *tert*-butóxido sódico (576 mg, 6,0 mmol) en tolueno (5 ml). La mezcla resultante se irradió a 120 °C durante 30 min en un horno microondas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con éter dietílico (20 ml). Esto dio como resultado un precipitado. El precipitado se separó por filtración, y el filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:0 de diclorometano/éter dietílico; eluyendo en primer lugar con una mezcla 1:0 (es decir, todo diclorometano), y después con una mezcla 6:1) proporcionó el producto deseado en forma de un aceite (110 mg, rendimiento del 12 %).

En muchos casos, el método del **Ejemplo 48** puede adaptarse para preparar otros compuestos que son útiles como intermedios para la preparación de compuestos (y sales de los mismos) de la presente invención. Un esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:

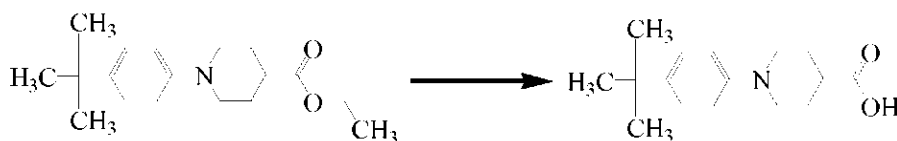


Aquí, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son como se han definido anteriormente para los compuestos de la presente invención. R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , R^f , R^g , y R^h se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, y alcoxi. Otro esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



La determinación de la adecuabilidad de los métodos (y cualquiera de las adaptaciones rutinarias necesarias) para preparar un intermedio particular está generalmente dentro de la habilidad de los expertos en la materia después de la lectura de la presente patente.

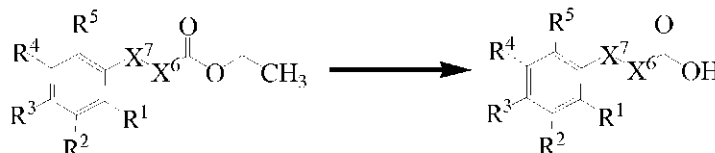
Ejemplo 49. Preparación de intermedio de ácido 1-(4-*tert*-butil-fenil)-piperidin-4-carboxílico.



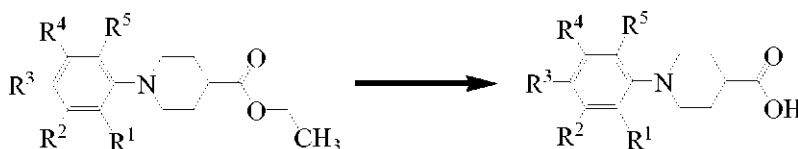
Se diluyó éster etílico del ácido 1-(4-*tert*-butil-fenil)-piperidin-4-carboxílico (120 mg, 0,41 mmol, preparada de acuerdo con el **Ejemplo 48**) en metanol (4 ml). Después, se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (2 ml, 4 M, 8,00 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90 °C, y después se mantuvo a esa temperatura durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró. El filtrado se diluyó con agua (10 ml), y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (10 ml). Después, la fase acuosa se acidificó a un pH de 4 con HCl 1 M y después se extrajo con

acetato de etilo (2 x 10 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El producto deseado se aisló en forma de un sólido (28 mg, rendimiento del 26 %).

- En muchos casos, el método del **Ejemplo 49** puede adaptarse para preparar otros compuestos que son útiles como intermediarios para la preparación de compuestos (y sales de los mismos) de la presente invención. Un esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:

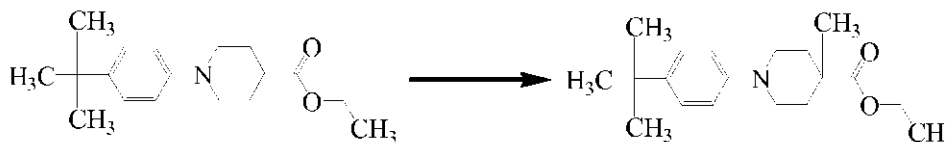


- Aquí, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X^6 , y X^7 son como se han definido anteriormente para los compuestos de la presente invención. Otro esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



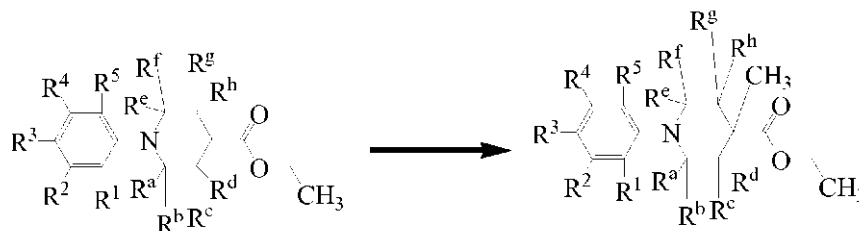
- La determinación de la adecuabilidad de los métodos (y cualquiera de las adaptaciones rutinarias necesarias) para preparar un intermedio particular está generalmente dentro de la habilidad de los expertos en la materia después de la lectura de la presente patente.

Ejemplo 50. Preparación de intermedio de éster etílico del ácido 1-(4-*terc*-butil-fenil)-4-metilpiperidin-4-carboxílico.

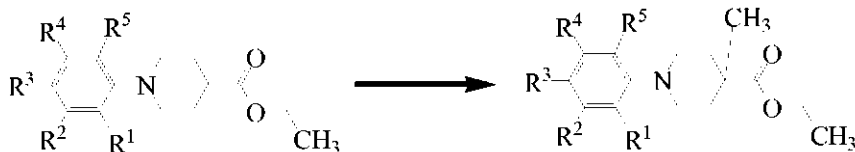


- Se diluyó diisopropilamina (113 μ l, 0,81 mmol) con tetrahidrofurano (1 ml). La solución resultante se enfrió a 0 $^{\circ}$ C, y después se añadió una solución de *n*-butillitio en ciclohexano (400 μ l, 2 M, 0,80 mmol). La mezcla se agitó a 0 $^{\circ}$ C durante 30 min. Después, la mezcla se enfrió a -78 $^{\circ}$ C, y se añadió una solución del éster etílico del ácido 1-(4-*terc*-butil-fenil)-piperidin-4-carboxílico (118 mg, 0,41 mmol, preparado de acuerdo con el **Ejemplo 48**) en tetrahidrofurano (3 ml). Después de 30 min, se añadió yoduro de metilo (57 μ l, 0,41 mmol). Posteriormente, la mezcla se mantuvo a -78 $^{\circ}$ C durante 1 h. Después, se permitió que la mezcla se elevara a temperatura ambiente, y se mantuvo a esa temperatura durante 1 h. Después, la mezcla se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (15 ml). La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El producto deseado se aisló en forma de un aceite (155 mg, rendimiento cuantitativo).

- En muchos casos, el método del **Ejemplo 50** puede adaptarse para preparar otros compuestos que son útiles como intermediarios para la preparación de compuestos (y sales de los mismos) de la presente invención. Un esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:

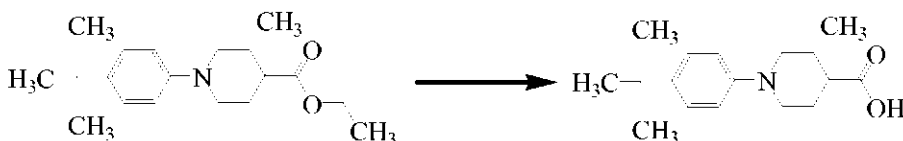


- Aquí, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son como se han definido anteriormente para los compuestos de la presente invención. R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , y R^{10} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, y alcoxi. Otro esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



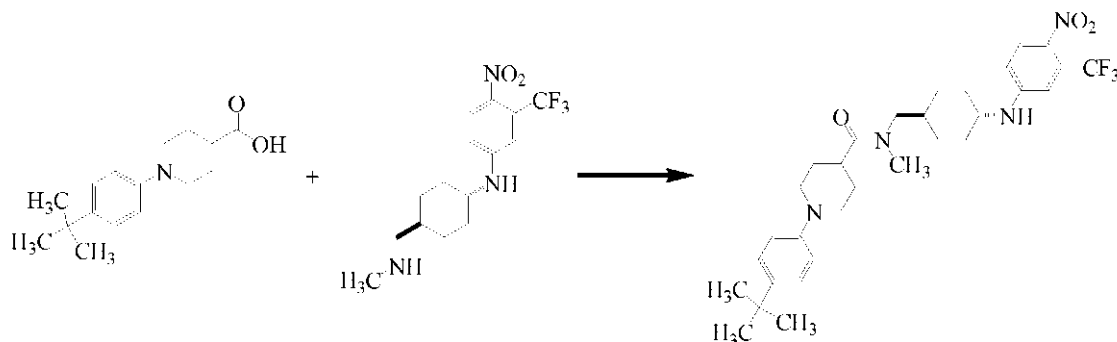
La determinación de la adecuabilidad de los métodos (y cualquiera de las adaptaciones rutinarias necesarias) para preparar un intermedio particular está generalmente dentro de la habilidad de los expertos en la materia después de la lectura de la presente patente.

Ejemplo 51. Preparación de intermedio de ácido 1-(4-*terc*-butil-fenil)-4-metilpiperidin-4-carboxílico.

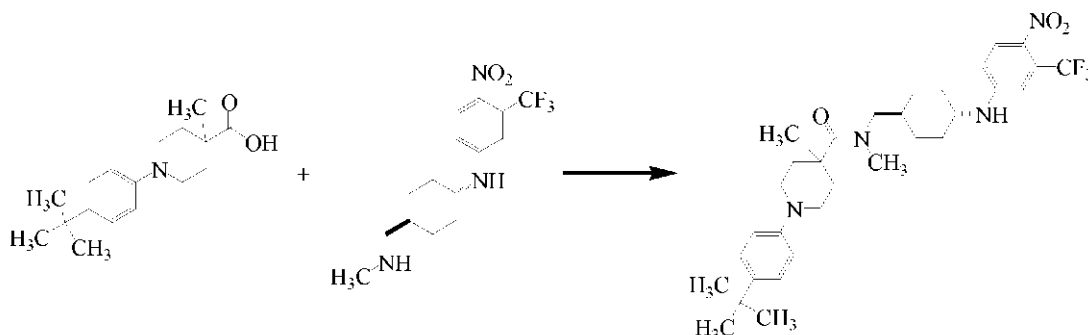


Se diluyó éster etílico del ácido 1-(4-*terc*-butil-fenil)-4-metil-piperidin-4-carboxílico (155 mg, 0,62 mmol, preparada de acuerdo con el **Ejemplo 50** sin ninguna purificación) se diluyó en metanol (4 ml). Después, se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (2 ml, 4 M, 8,00 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90 °C y después se mantuvo a esa temperatura durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró. El filtrado se diluyó con agua (10 ml), y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo (10 ml). Después, la fase acuosa se acidificó a un pH de 4 con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El producto deseado se aisló en forma de un sólido (81 mg, rendimiento del 48 %).

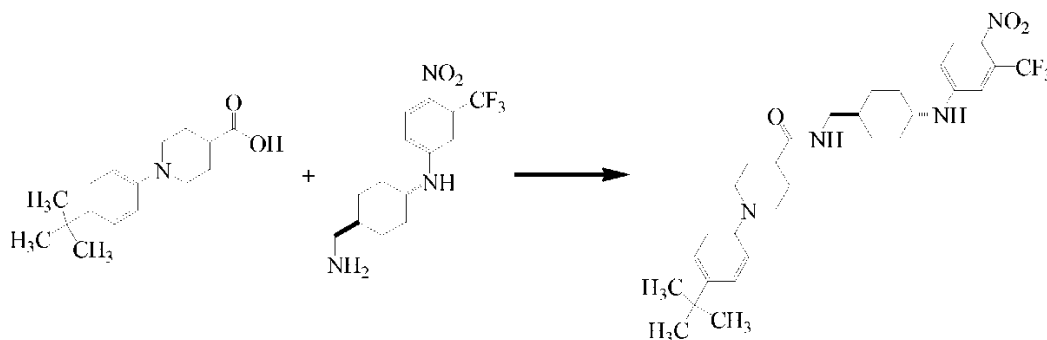
Ejemplo 52. Preparación de 1-(4-*terc*-butil-fenil)-*N*-metil-*N*-[*trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexilmetil]-piperidin-4-carboxamida.



Se disolvieron ácido 1-(4-*terc*-butil-fenil)-piperidin-4-carboxílico (29 mg, 0,11 mmol, preparado de acuerdo con el **Ejemplo 49**), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (38 mg, 0,11 mmol) y diisopropiletilamina (87 µl, 0,50 mmol) en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano seco (0,5 ml) y dimetilformamida seca (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Después, se añadió una solución de (*trans*-4-metilaminometil- ciclohexil)-4-nitro-3-trifluorometilfenil)-amina (35 mg, 0,10 mmol, preparada de acuerdo con el **Ejemplo 47**) en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano seco (0,5 ml) y dimetilformamida seca (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla se diluyó con diclorometano (10 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (5 ml), y después hidrogenocarbonato acuoso saturado (2 x 5 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC preparativa. Después de liofilización de las fracciones de interés, el producto deseado se aisló en forma de un sólido de color amarillo (40 mg, rendimiento del 63 %). La estructura se confirmó usando el Protocolo II-A. Masa calculada = 575; masa observada = 575; Tiempo de retención de HPLC: 4,32 min.

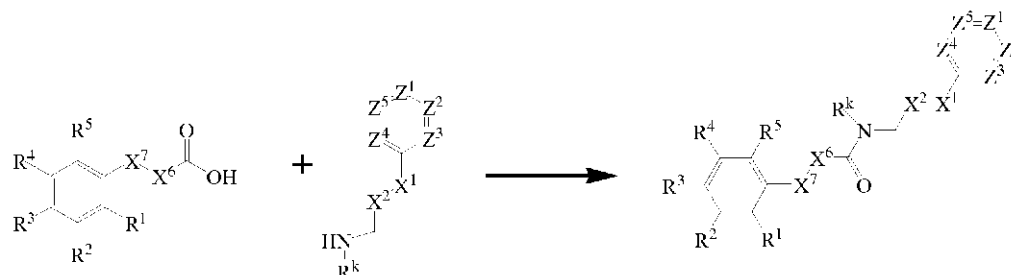
Ejemplo 53. Preparación de 1-(4-*tert*-butil-fenil)-*N*-dimetil-*N* [trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexilmetil]-4-metil-piperidin-4-carboxamida.

Se disolvieron ácido 1-(4-*tert*-butil-fenil)-4-metilpiperidin-4-carboxílico (30 mg, 0,11 mmol, preparada de acuerdo con el **Ejemplo 51**), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (38 mg, 0,11 mmol) y diisopropiletilamina (87 μ l, 0,50 mmol) en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano seco (0,5 ml) y dimetilformamida seca (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Después, se añadió una solución de (trans-4-metilaminometilciclohexil)-4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-amina (35 mg, 0,10 mmol, preparada de acuerdo con el **Ejemplo 47**) en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano seco (0,5 ml) y dimetilformamida seca (0,5 ml). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Posteriormente, la mezcla se diluyó con diclorometano (10 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (5 ml), y después hidrogenocarbonato acuoso saturado (2 x 5 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa. Después de liofilización de las fracciones de interés, el producto deseado se aisló en forma de un sólido de color amarillo (10 mg, rendimiento del 15 %). La estructura se confirmó usando el Protocolo II-A. Masa calculada = 589; masa observada = 589; Tiempo de retención de HPLC: 4,59 min.

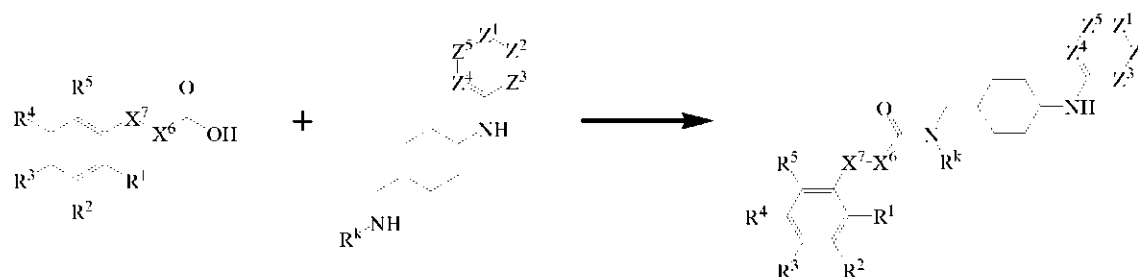
Ejemplo 54. Preparación de 1-(4-*tert*-butil-fenil)-*N*[(trans-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexilmetil)]-piperidin-4-carboxamida.

Se disolvieron ácido 1-(4-*tert*-butil-fenil)-piperidin-4-carboxílico (29 mg, 0,11 mmol, preparado de acuerdo con el **Ejemplo 49**), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (38 mg, 0,11 mmol) y diisopropiletilamina (87 μ l, 0,50 mmol) en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano seco (0,5 ml) y dimetilformamida seca (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Después, se añadió una solución de (trans-4-aminometil-ciclohexil)-4-nitro-3-trifluorometil-fenil)-amina (35 mg, 0,11 mmol, preparada de acuerdo con el **Ejemplo 45**) en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano seco (0,5 ml) y dimetilformamida seca (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla se diluyó con diclorometano (10 ml), y la fase orgánica se lavó con agua (5 ml) y después hidrogenocarbonato acuoso saturado (2 x 5 ml). La capa orgánica se recogió, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa. Después de liofilización de las fracciones de interés, el producto deseado se aisló en forma de un sólido de color amarillo (4 mg, rendimiento del 9 %). La estructura se confirmó usando el Protocolo II-B. Masa calculada = 561; masa observada = 561; Tiempo de retención de HPLC: 5,21 min.

En muchos casos, los métodos de los **Ejemplos 52-54** pueden adaptarse para preparar otros compuestos (y sales de los mismos) de la presente invención. Un esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:

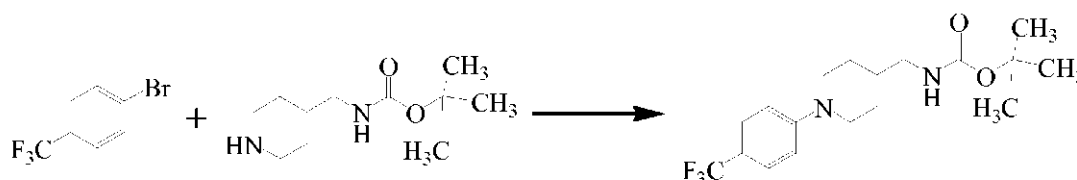


Aquí, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, X^1, X^2, X^6, X^7, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4$, y Z^5 son como se han definido anteriormente para los compuestos de la presente invención. Y R^k se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 , y alquinilo C_2-C_6 . El alquilo C_1-C_6 , alquenoilo C_2-C_6 , y alquinilo C_2-C_6 están opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos seleccionados independientemente. Otro esquema genérico ilustrativo es de la siguiente manera:



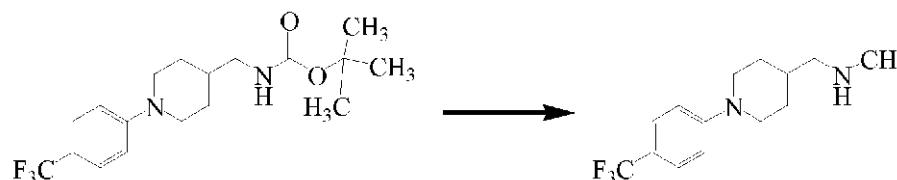
La determinación de la adecuabilidad de los métodos (y cualquiera de las adaptaciones rutinarias necesarias) para preparar un compuesto particular (o sal del mismo) está generalmente dentro de la habilidad de los expertos en la materia después de la lectura de la presente patente.

Ejemplo 55. Preparación de éster *tert*-butílico del ácido [1-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-4-ilmetil]-carbámico.



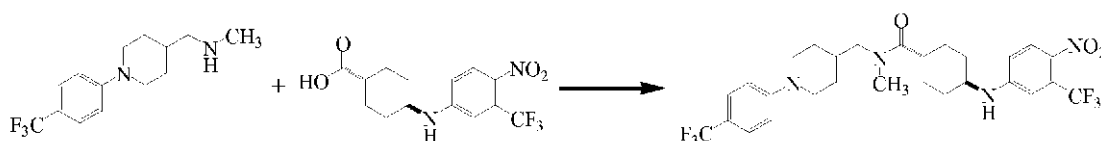
Una solución de 1-bromo-4-trifluorometil-benceno (50,0 g; 220 mmol) y éster *tert*-butílico del ácido piperidin-4-ilmetil-carbámico (48,1 g; 220 mmol) en dioxano (1 l) se añadió a una suspensión de acetato de paladio (II) (7,41 g; 33 mmol), carbonato de cesio (144,8 g; 440 mmol), y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (31,8 g; 45 mmol) en dioxano (1 l). La mezcla resultante se calentó a 110 °C, y después se mantuvo a esa temperatura durante 28 h con agitación. Después, se permitió que la mezcla se enfriara a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla de reacción se trató con agua (2 l) y se extrajo con diclorometano (2 x 1 l). Las fase orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron, y después los disolventes se retiraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (1,5 l). Después, se añadió agua (1,5 l) con agitación. Esto dio como resultado un precipitado, que se filtró y después se secó durante una noche a 40 °C a una presión de 0,3 KPa (3 mbar) para proporcionar el producto deseado (48,9 g; 136 mmol).

Ejemplo 56. Preparación de metil-[1-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-4-ilmetil]-amina.



Una solución de éster *tert*-butilico del ácido [1-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-4-ilmetil]-carbámico (45 g; 126 mmol, preparada de acuerdo con el **Ejemplo 55**) en tetrahidrofurano (450 ml) se añadió durante 7 min a una solución molar de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (377 ml). La mezcla resultante se calentó a 100 °C, y después se mantuvo a esa temperatura durante 195 min. Posteriormente, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se vertió sobre una mezcla hielo (500 g) y de HCl acuoso 2 N (350 ml). Los disolventes orgánicos se retiraron por evaporación a presión reducida, y la fase acuosa se basificó a un pH de 11 añadiendo NaOH acuoso 2 N. Esto dio como resultado un precipitado, que se filtró y se secó durante una noche a 40 °C a una presión de 0,3 KPa (3 mbar) para proporcionar el producto deseado (17,7 g; 65 mmol).

Ejemplo 57. Preparación de *trans*-N-metil-4-(4-nitro-3-(trifluorometil)fenilamino)-N-((1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-il)metil)ciclohexanocarboxamida.



Una suspensión de ácido *trans*-4-(4-nitro-3-trifluorometil-fenilamino)-ciclohexanocarboxílico (7,88 g; 23,7 mmol, preparada de acuerdo con el ejemplo **Ejemplo 42**), diisopropiletilamina (8,56 ml; 47,4 mmol), y hexafluorofosfato de tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio (8,74 g; 22,6 mmol) en una mezcla de diclorometano (300 ml) y dimetilsulfóxido (5 ml) se agitó durante 20 min. Posteriormente, se añadió metil-[1-(4-trifluorometil-fenil)-piperidin-4-ilmetil]-amina (6,15 g; 22,6 mmol, preparada de acuerdo con el **Ejemplo 56**). La suspensión resultante se agitó durante 15,5 h a temperatura ambiente. Esto dio como resultado una solución transparente, que se extrajo con agua (1 l). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. Después de concentrar a presión reducida, el residuo resultante obtenido se disolvió en un pequeño volumen de acetonitrilo y se filtró sobre un lecho de gel de sílice. El disolvente se retiró a presión reducida, y el sólido resultante se secó a 40 °C a una presión de 0,3 KPa (3 mbar) para proporcionar el producto deseado (12,9; 22,0 mmol).

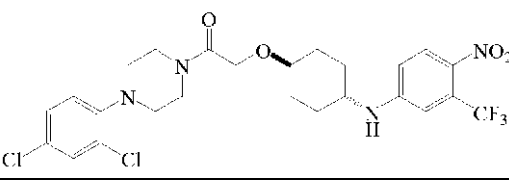
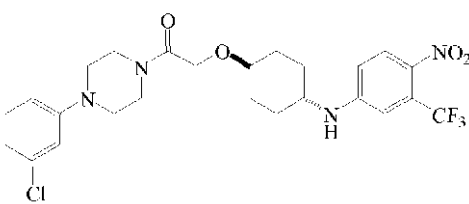
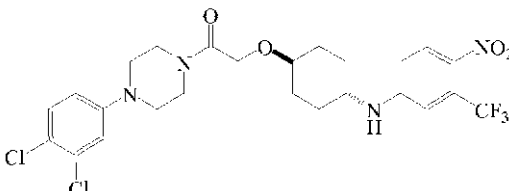
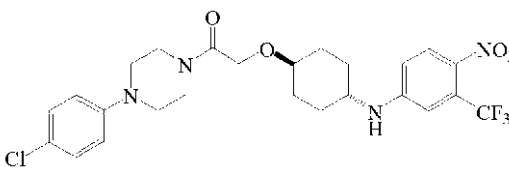
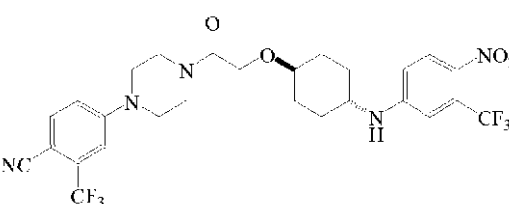
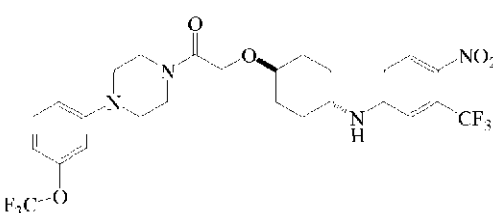
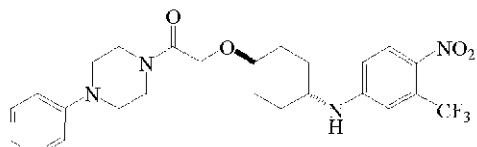
Ejemplos 58-265. Ejemplos de compuestos adicionales preparados por los solicitantes de acuerdo con la presente invención

Los solicitantes han preparado otros diversos compuestos usando los protocolos anteriores solos o junto con métodos conocidos generalmente en la técnica. Dichos compuestos incluyen los enumerados en la siguiente **Tabla II**. La **Tabla II** también proporciona el protocolo usado para confirmar cada estructura de compuesto, así como la masa calculada, la masa observada, y el tiempo de retención de HPLC.

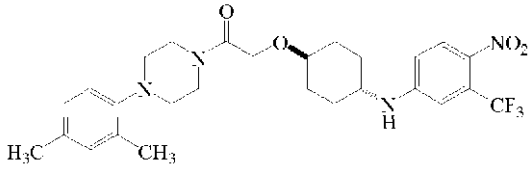
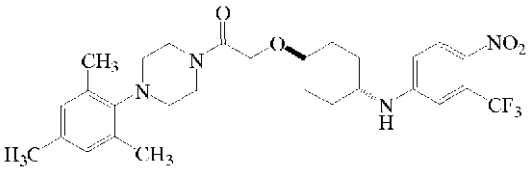
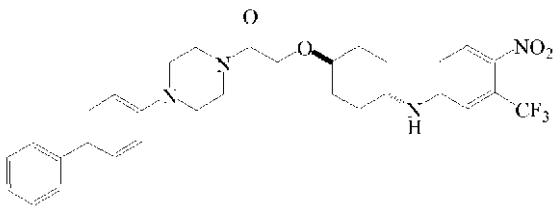
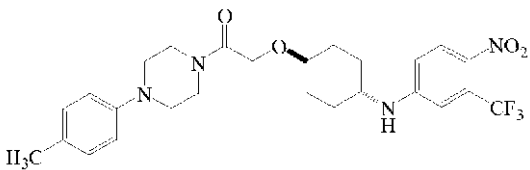
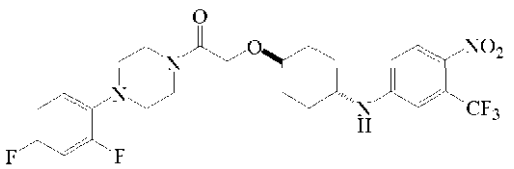
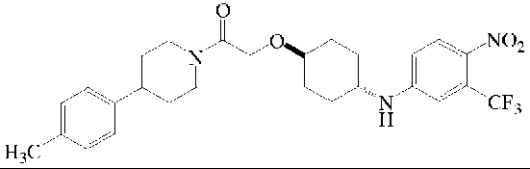
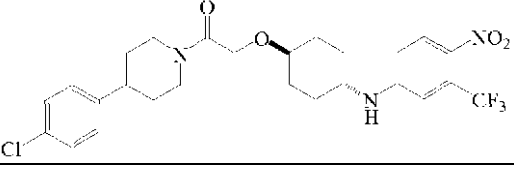
Tabla II

Compuestos adicionales preparados por los solicitantes de acuerdo con la presente invención				
Estructura del compuesto	Método de análisis	Tiempo de retención (min)	Masa calc.	Mas obs.
Ejemplo 58	Protocolo II-A	4,57	575	575
Ejemplo 59	Protocolo II-A	4,70	609	609

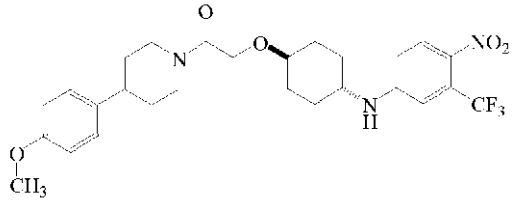
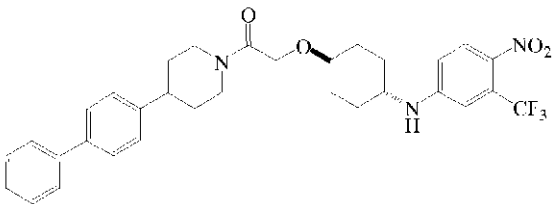
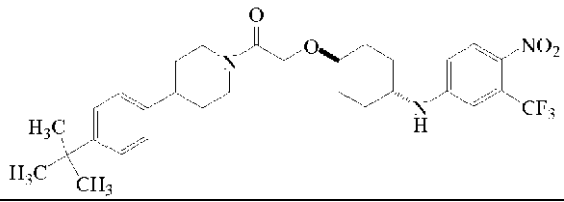
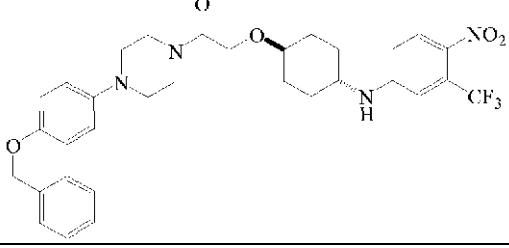
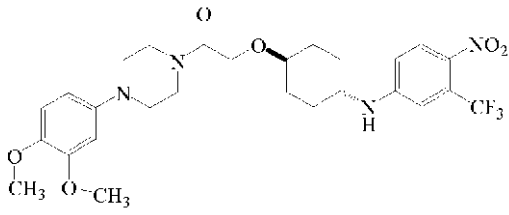
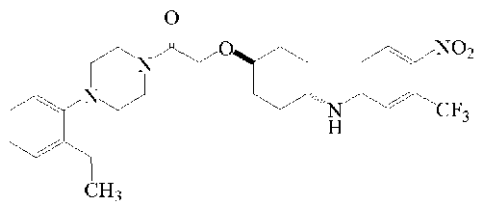
(continuación)

Estructura del compuesto	Método de análisis	Tiempo de retención (min)	Masa calc.	Mas obs.
Ejemplo 60 	Protocolo II-A	4,70	575	575
Ejemplo 61 	Protocolo II-A	4,53	541	541
Ejemplo 62 	Protocolo II-A	4,64	575	575
Ejemplo 63 	Protocolo II-A	4,45	541	541
Ejemplo 64 	Protocolo II-A	4,35	600	600
Ejemplo 65 	Protocolo II-A	4,64	591	591
Ejemplo 66 	Protocolo I-C	3,45	507	507

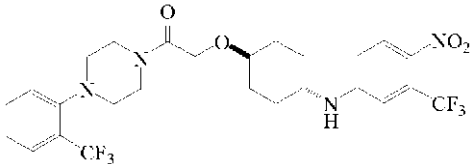
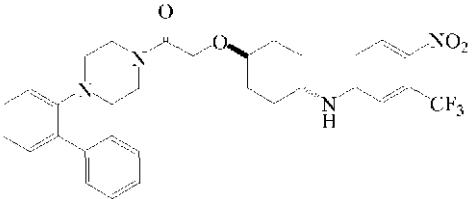
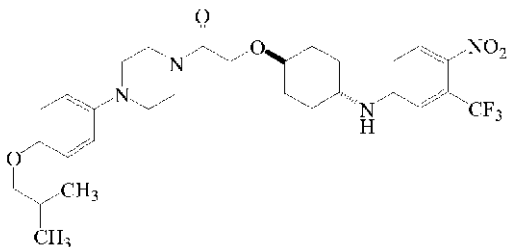
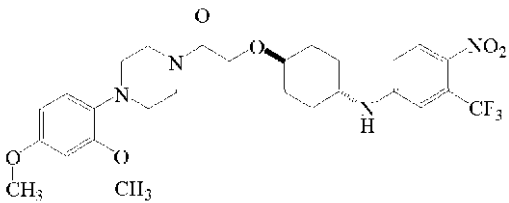
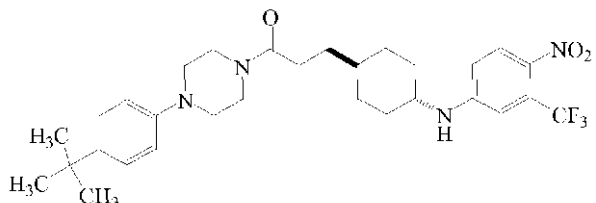
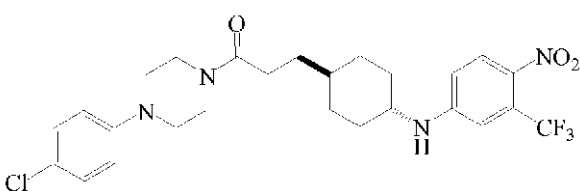
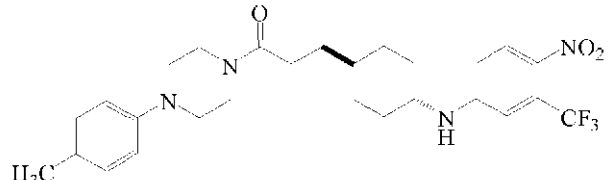
(continuación)

Estructura del compuesto	Método de análisis	Tiempo de retención (min)	Masa calc.	Mas obs.
Ejemplo 67 	Protocolo II-A	4,71	535	535
Ejemplo 68 	Protocolo II-A	4,89	549	549
Ejemplo 69 	Protocolo II-A	4,67	583	583
Ejemplo 70 	Protocolo II-A	4,36	521	521
Ejemplo 71 	Protocolo II-A	4,36	543	543
Ejemplo 72 	Protocolo II-A	4,60	520	520
Ejemplo 73 	Protocolo II-A	4,61	540	540

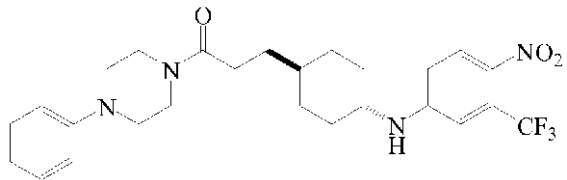
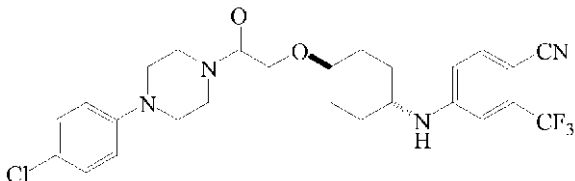
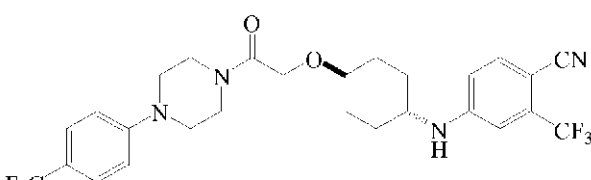
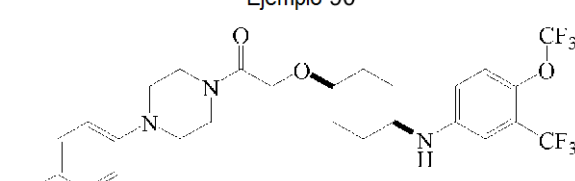
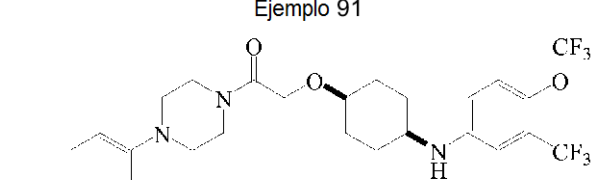
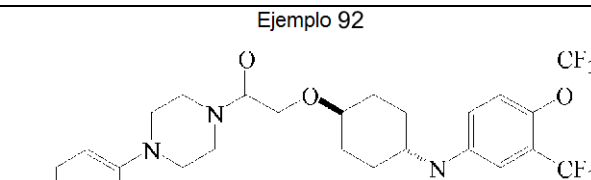
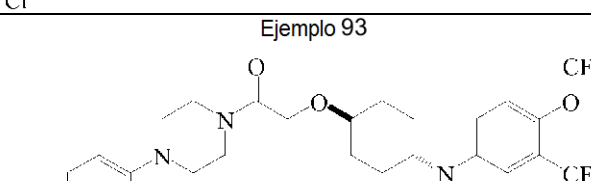
(continuación)

Estructura del compuesto	Método de análisis	Tiempo de retención (min)	Masa calc.	Mas obs.
Ejemplo 74 	Protocolo II-A	4,37	536	536
Ejemplo 75 	Protocolo II-A	4,83	582	582
Ejemplo 76 	Protocolo II-A	4,97	562	562
Ejemplo 77 	Protocolo II-A	4,56	613	613
Ejemplo 78 	Protocolo II-A	3,89	567	567
Ejemplo 79 	Protocolo II-A	4,71	535	535

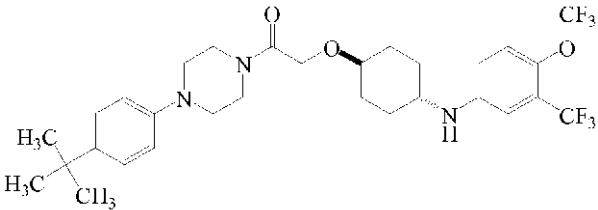
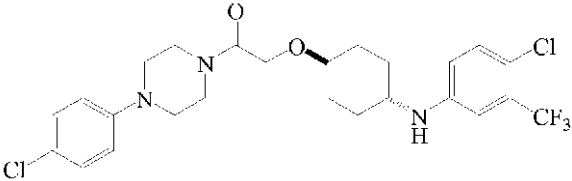
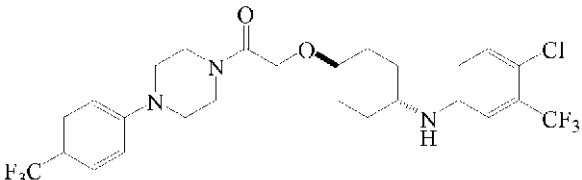
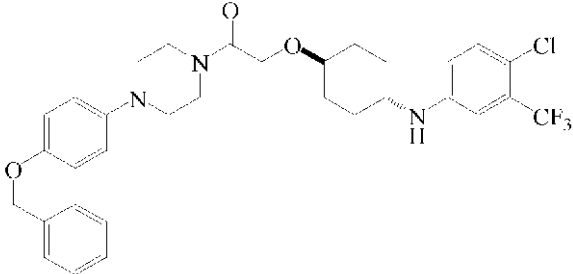
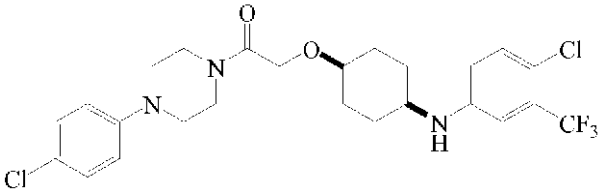
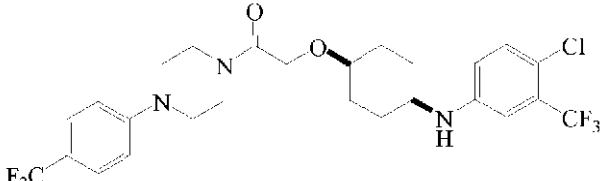
(continuación)

Estructura del compuesto	Método de análisis	Tiempo de retención (min)	Masa calc.	Mas obs.
Ejemplo 80 	Protocolo II-A	4,62	575	575
Ejemplo 81 	Protocolo II-A	4,85	583	583
Ejemplo 82 	Protocolo II-A	4,67	579	579
Ejemplo 83 	Protocolo II-A	3,93	567	567
Ejemplo 84 	Protocolo I-A	5,21	561	561
Ejemplo 85 	Protocolo I-A	4,97	539	539
Ejemplo 86 	Protocolo I-C	3,65	519	519

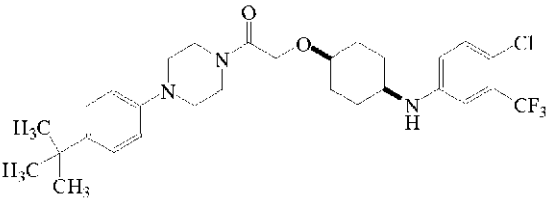
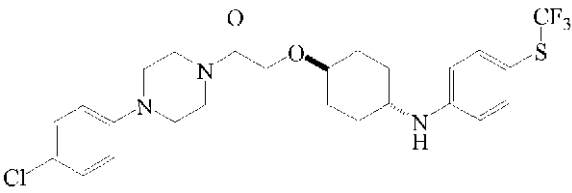
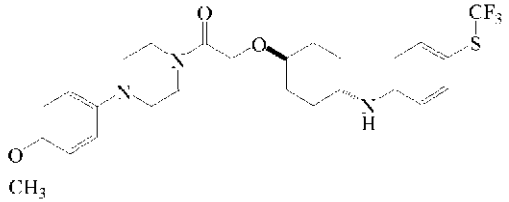
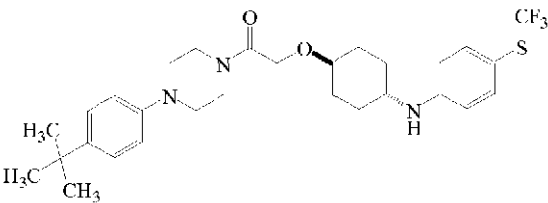
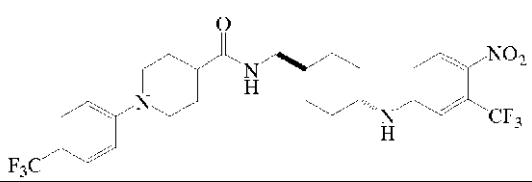
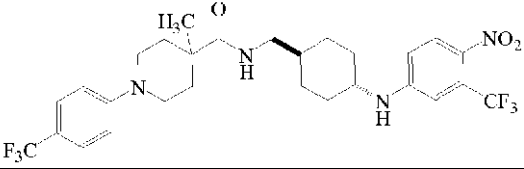
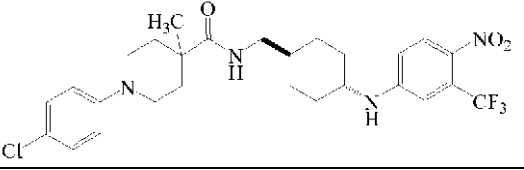
(continuación)

Estructura del compuesto	Método de análisis	Tiempo de retención (min)	Masa calc.	Mas obs.
Ejemplo 87 	Protocolo I-A	4,74	505	505
Ejemplo 88 	Protocolo II-A	4,38	521	521
Ejemplo 89 	Protocolo II-A	4,46	555	555
Ejemplo 90 	Protocolo I-B	6,13	580	580
Ejemplo 91 	Protocolo I-B	6,14	614	614
Ejemplo 92 	Protocolo I-B	6,07	580	580
Ejemplo 93 	Protocolo I-B	6,09	614	614

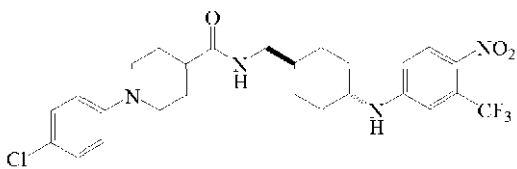
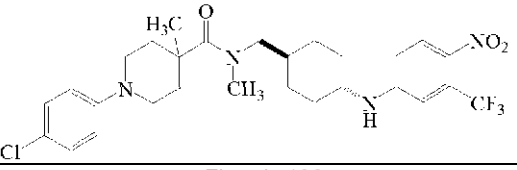
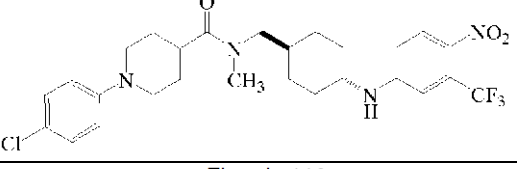
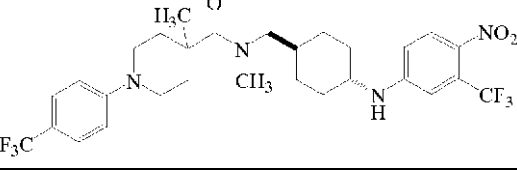
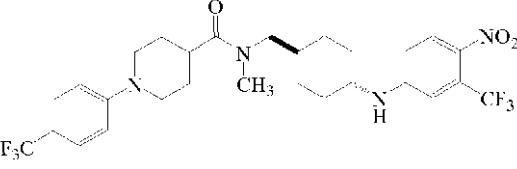
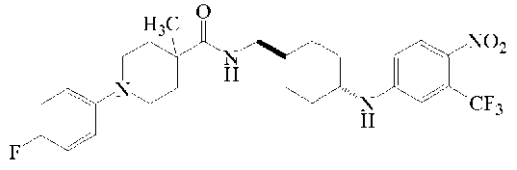
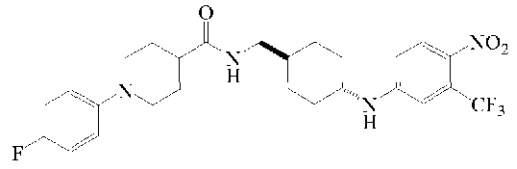
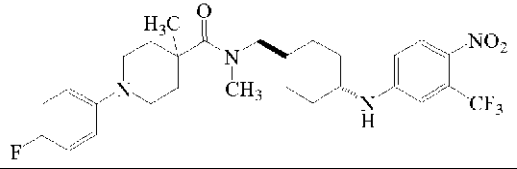
(continuación)

Estructura del compuesto	Método de análisis	Tiempo de retención (min)	Masa calc.	Mas obs.
Ejemplo 94 	Protocolo I-B	6,30	602	602
Ejemplo 95 	Protocolo I-B	6,02	530	530
Ejemplo 96 	Protocolo I-B	6,04	564	564
Ejemplo 97 	Protocolo I-B	6,05	602	602
Ejemplo 98 	Protocolo I-B	6,07	530	530
Ejemplo 99 	Protocolo I-B	6,09	564	564

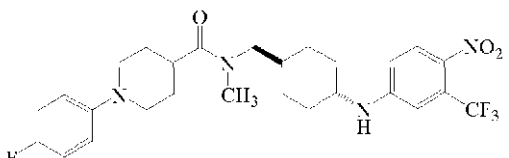
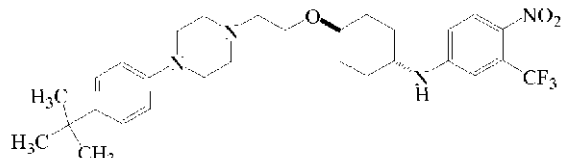
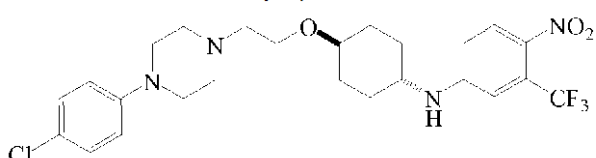
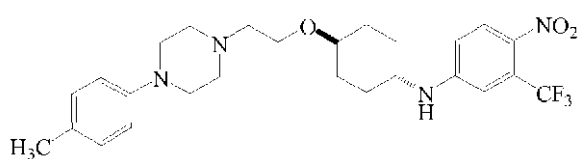
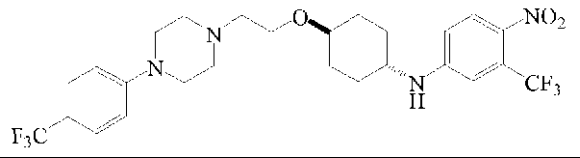
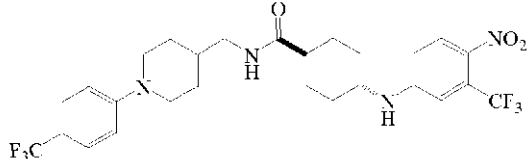
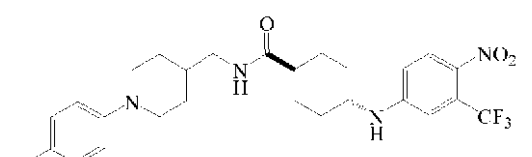
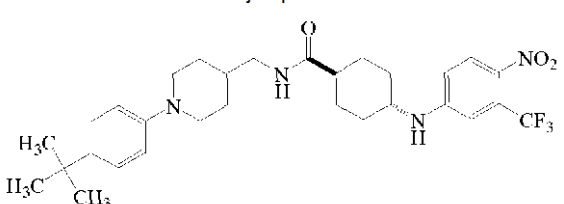
(continuación)

Estructura del compuesto	Método de análisis	Tiempo de retención (min)	Masa calc.	Mas obs.
Ejemplo 100 	Protocolo I-B	6,32	552	552
Ejemplo 101 	Protocolo I-B	6,02	528	528
Ejemplo 102 	Protocolo I-B	5,76	524	524
Ejemplo 103 	Protocolo I-B	6,27	550	550
Ejemplo 104 	Protocolo II-B	4,90	573	573
Ejemplo 105 	Protocolo II-B	5,11	587	587
Ejemplo 106 	Protocolo II-B	5,02	553	553

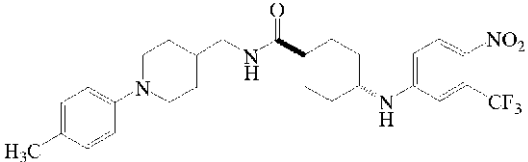
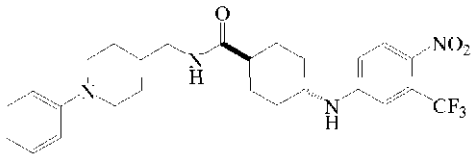
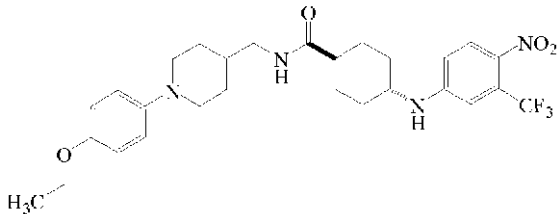
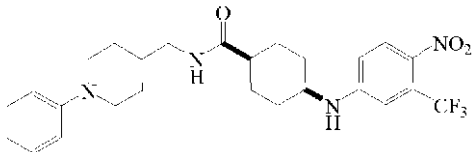
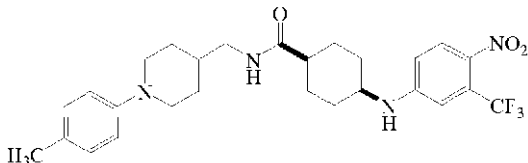
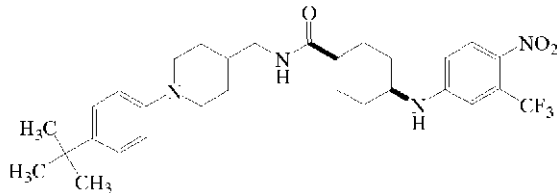
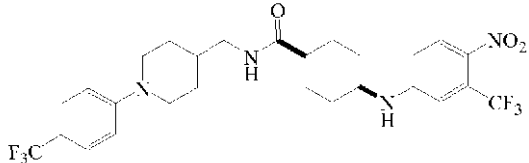
(continuación)

Estructura del compuesto	Método de análisis	Tiempo de retención (min)	Masa calc.	Mas obs.
Ejemplo 107 	Protocolo II-B	4,79	539	539
Ejemplo 108 	Protocolo I-A	4,80	567	567
Ejemplo 109 	Protocolo I-A	4,52	553	553
Ejemplo 110 	Protocolo I-A	4,99	601	601
Ejemplo 111 	Protocolo I-A	4,75	587	587
Ejemplo 112 	Protocolo I-A	4,00	537	537
Ejemplo 113 	Protocolo I-A	3,75	523	523
Ejemplo 114 	Protocolo II-A	4,28	551	551

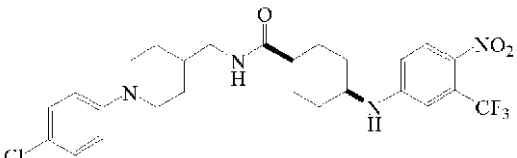
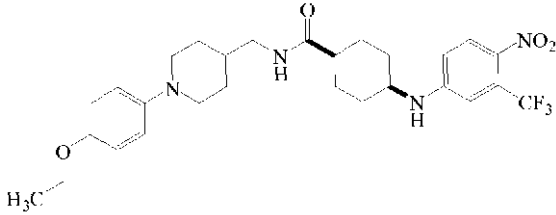
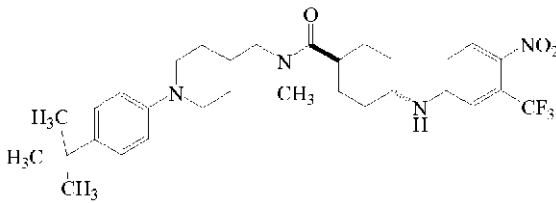
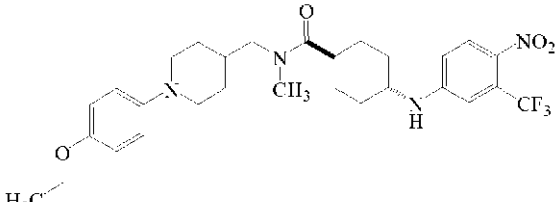
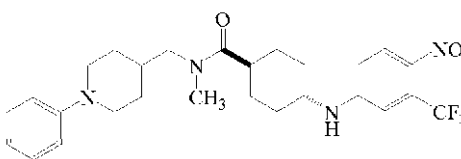
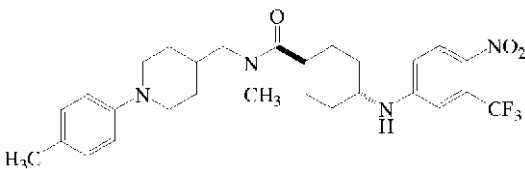
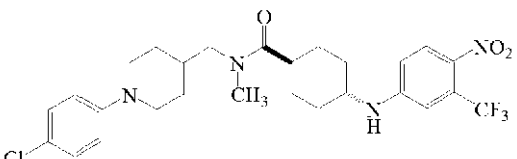
(continuación)

Estructura del compuesto	Método de análisis	Tiempo de retención (min)	Masa calc.	Mas obs.
Ejemplo 115 	Protocolo II-A	3,99	537	537
Ejemplo 116 	Protocolo I-C	3,21	549	549
Ejemplo 117 	Protocolo I-C	3,06	527	527
Ejemplo 118 	Protocolo I-C	3,04	507	507
Ejemplo 119 	Protocolo I-A	4,15	561	561
Ejemplo 120 	Protocolo II-A	4,47	572,5	572,8
Ejemplo 121 	Protocolo II-A	4,12	539,0	538,8
Ejemplo 122 	Protocolo II-A	3,69	560,7	560,9

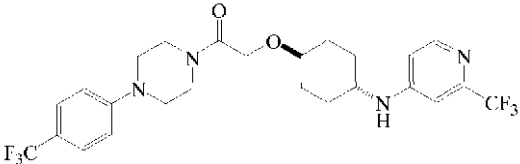
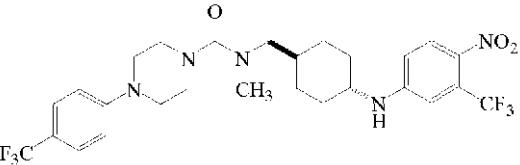
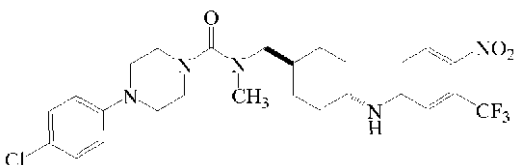
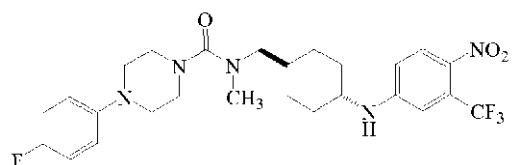
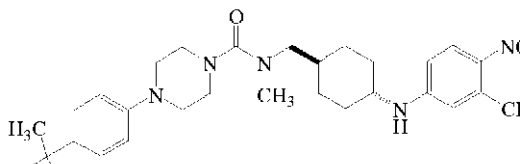
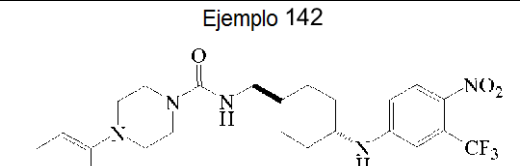
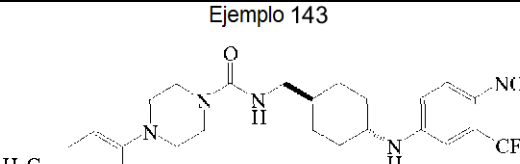
(continuación)

Estructura del compuesto	Método de análisis	Tiempo de retención (min)	Masa calc.	Mas obs.
Ejemplo 123 	Protocolo II-A	3,36	518,6	518,9
Ejemplo 124 	Protocolo II-A	3,24	504,5	504,9
Ejemplo 125 	Protocolo II-A	3,42	548,6	549,3
Ejemplo 126 	Protocolo II-C	3,75	504,5	505,2
Ejemplo 127 	Protocolo II-C	3,55	518,6	519,2
Ejemplo 128 	Protocolo II-C	4,10	560,7	561,2
Ejemplo 129 	Protocolo II-C	4,89	572,5	573,2

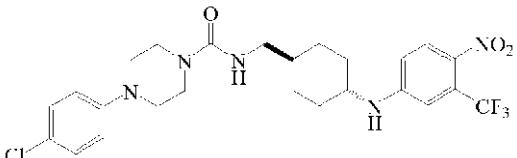
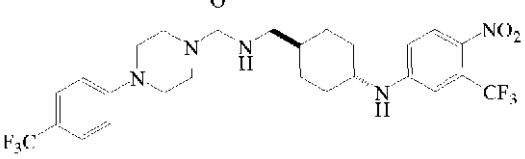
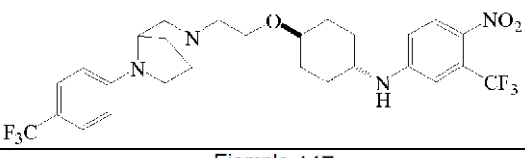
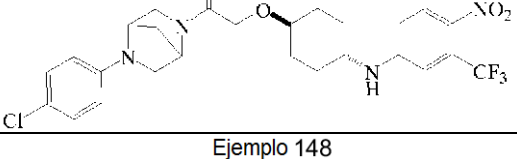
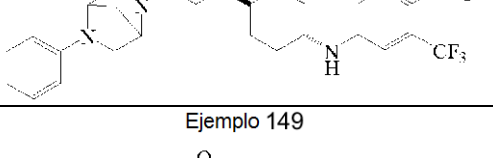
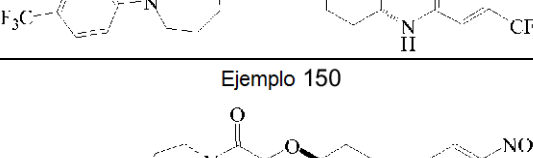
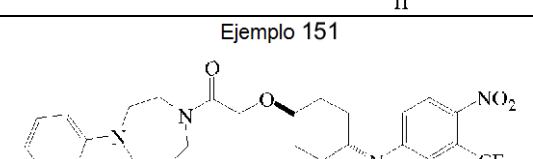
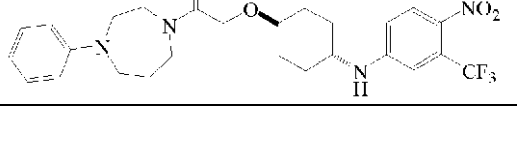
(continuación)

Estructura del compuesto	Método de análisis	Tiempo de retención (min)	Masa calc.	Mas obs.
Ejemplo 130 	Protocolo II-C	4,78	539,0	539,2
Ejemplo 131 	Protocolo II-C	3,31	548,6	549,2
Ejemplo 132 	Protocolo II-A	3,88	574,7	574,9
Ejemplo 133 	Protocolo II-A	3,38	562,6	562,9
Ejemplo 134 	Protocolo II-A	4,01	518,6	518,7
Ejemplo 135 	Protocolo II-A	4,74	532,6	532,9
Ejemplo 136 	Protocolo I-B	5,48	553,0	553,1

(continuación)

Estructura del compuesto	Método de análisis	Tiempo de retención (min)	Masa calc.	Mas obs.
Ejemplo 137 	Protocolo II-B	4,32	530,5	531,3
Ejemplo 138 	Protocolo I-B	5,96	587,6	588,2
Ejemplo 139 	Protocolo I-B	5,95	554,0	554,2
Ejemplo 140 	Protocolo I-B	5,78	537,6	538,2
Ejemplo 141 	Protocolo I-B	6,18	575,7	576,3
Ejemplo 142 	Protocolo I-B	5,54	523,5	524,2
Ejemplo 143 	Protocolo I-B	5,88	561,6	562,3

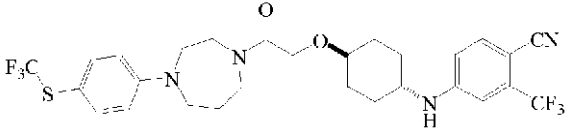
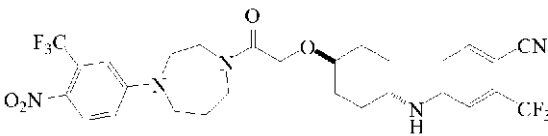
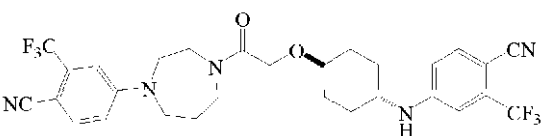
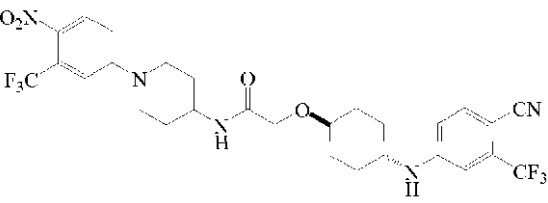
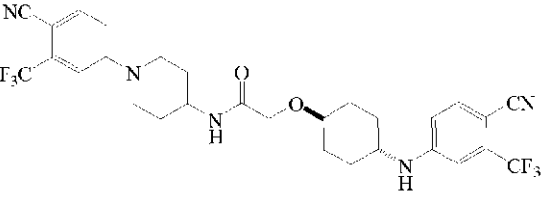
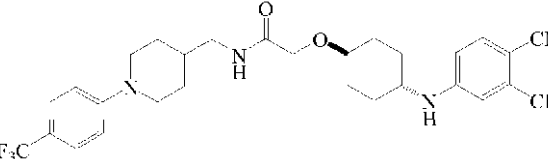
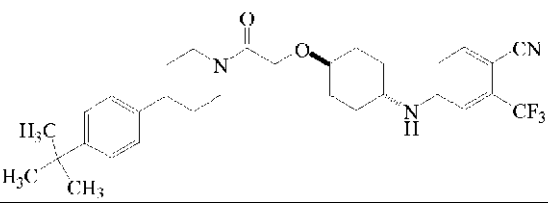
(continuación)

Estructura del compuesto	Método de análisis	Tiempo de retención (min)	Masa calc.	Mas obs.
Ejemplo 144 	Protocolo I-B	5,70	540,0	540,2
Ejemplo 145 	Protocolo I-B	5,73	573,5	574,2
Ejemplo 146 	Protocolo I-B	5,91	586,5	587,2
Ejemplo 147 	Protocolo I-B	5,88	553,0	553,2
Ejemplo 148 	Protocolo I-B	5,73	518,5	519,2
Ejemplo 149 	Protocolo I-B	5,95	588,5	589,2
Ejemplo 150 	Protocolo I-B	5,94	555,0	555,2
Ejemplo 151 	Protocolo I-B	5,80	520,5	521,2

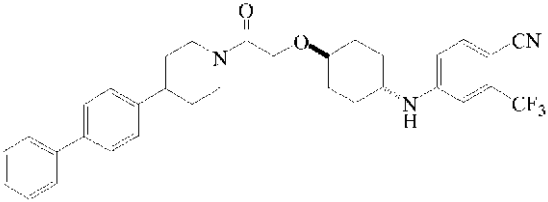
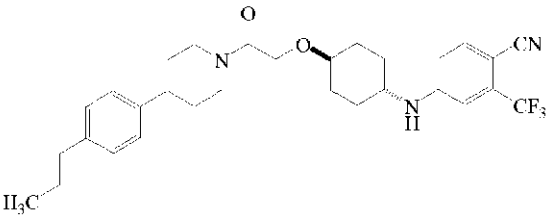
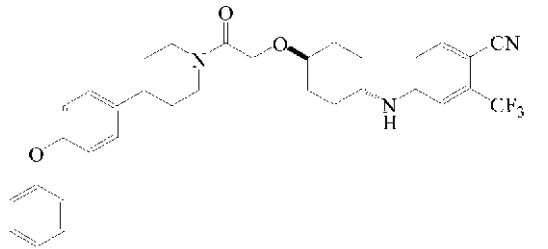
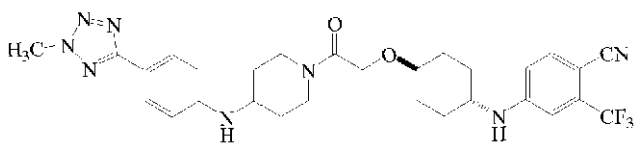
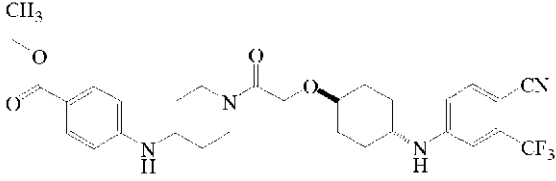
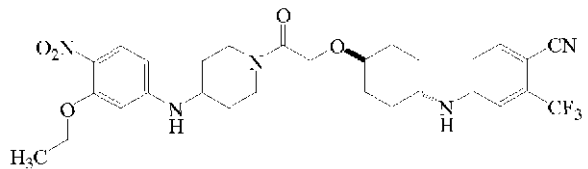
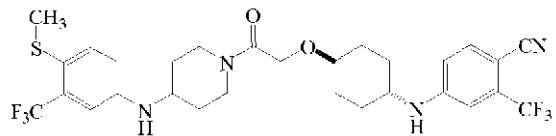
(continuación)

Estructura del compuesto	Método de análisis	Tiempo de retención (min)	Masa calc.	Mas obs.
Ejemplo 152	Protocolo I-B	5,89	562,5	563,2
Ejemplo 153	Protocolo I-B	5,81	529,0	529,2
Ejemplo 154	Protocolo I-B	5,77	514,9	515,2
Ejemplo 155	Protocolo I-B	5,82	548,5	549,2
Ejemplo 156	Protocolo I-B	5,57	480,5	481,2
Ejemplo 157	Protocolo I-B	5,51	555,0	555,2
Ejemplo 158	Protocolo I-B	5,60	588,5	589,2
Ejemplo 159	Protocolo I-B	5,33	520,5	521,2

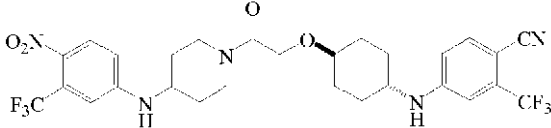
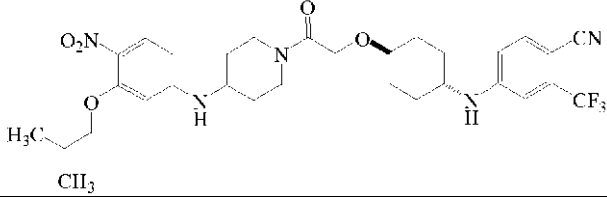
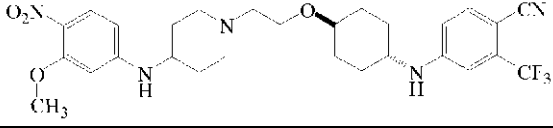
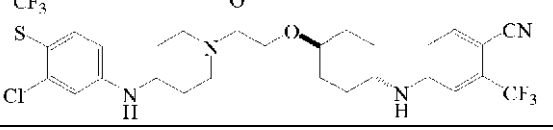
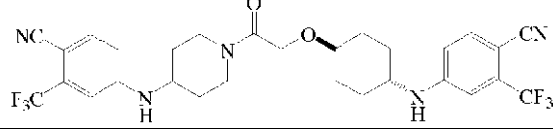
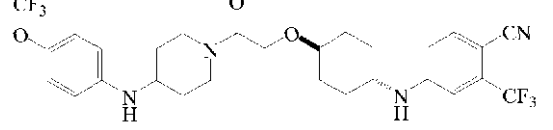
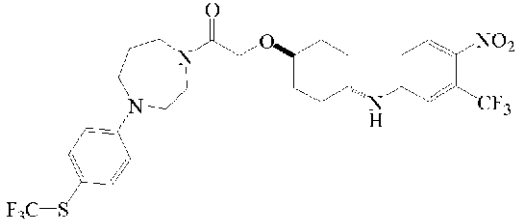
(continuación)

Estructura del compuesto	Método de análisis	Tiempo de retención (min)	Masa calc.	Mas obs.
Ejemplo 160 	Protocolo I-B	6,08	600,6	601,2
Ejemplo 161 	Protocolo I-B	5,74	613,6	614,2
Ejemplo 162 	Protocolo I-B	5,68	593,6	594,2
Ejemplo 163 	Protocolo I-B	5,86	613,6	614,2
Ejemplo 164 	Protocolo I-B	5,80	593,6	594,2
Ejemplo 165 	Protocolo I-B	6,04	582,6	583,2
Ejemplo 166 	Protocolo I-B	6,33	541,7	542,3

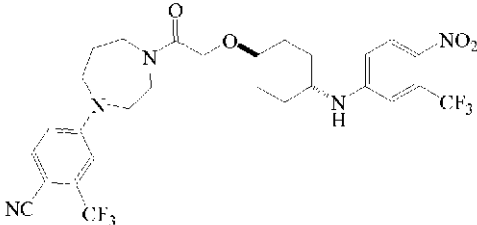
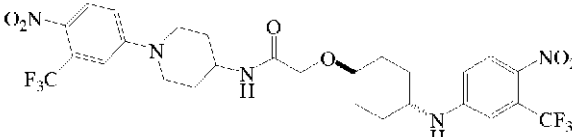
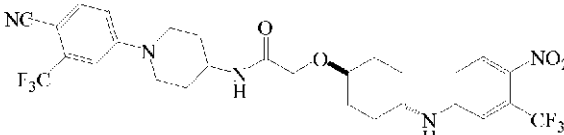
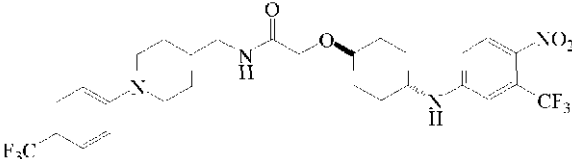
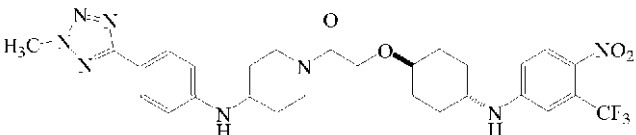
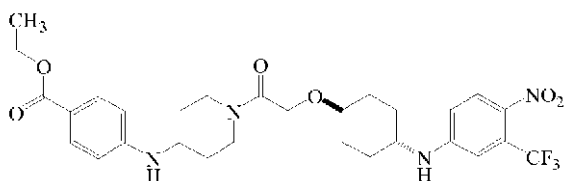
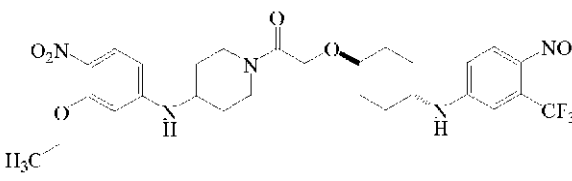
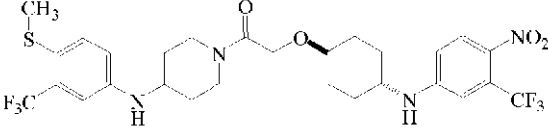
(continuación)

Estructura del compuesto	Método de análisis	Tiempo de retención (min)	Masa calc.	Mas obs.
Ejemplo 167 	Protocolo I-B	6,22	561,6	562,3
Ejemplo 168 	Protocolo I-B	6,29	527,6	528,3
Ejemplo 169 	Protocolo I-B	6,19	577,6	578,3
Ejemplo 170 	Protocolo I-B	5,48	582,6	583,3
Ejemplo 171 	Protocolo I-B	5,72	572,6	572,1
Ejemplo 172 	Protocolo I-B	5,59	589,6	590,3
Ejemplo 173 	Protocolo I-B	5,97	614,7	615,2

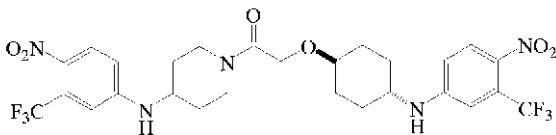
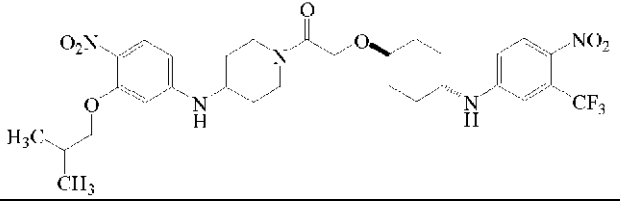
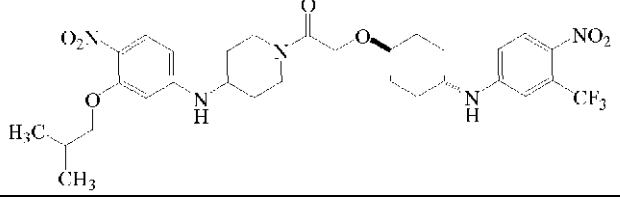
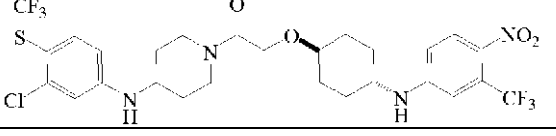
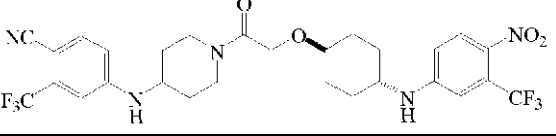
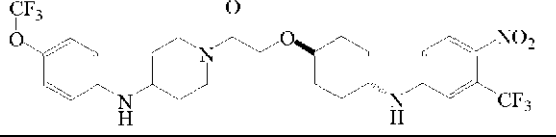
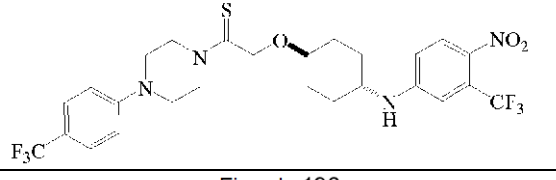
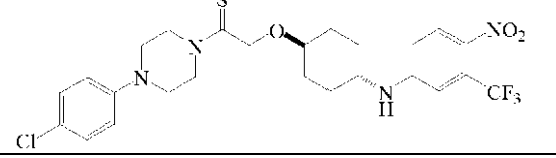
(continuación)

Estructura del compuesto	Método de análisis	Tiempo de retención (min)	Masa calc.	Mas obs.
Ejemplo 174 	Protocolo I-B	5,77	613,6	614,2
Ejemplo 175 	Protocolo I-B	5,86	617,7	618,3
Ejemplo 176 	Protocolo I-B	5,45	575,6	576,2
Ejemplo 177 	Protocolo I-B	6,19	635,1	635,2
Ejemplo 178 	Protocolo I-B	5,71	593,6	594,2
Ejemplo 179 	Protocolo I-B	5,92	584,6	585,2
Ejemplo 180 	Protocolo I-B	6,13	620,6	621,2

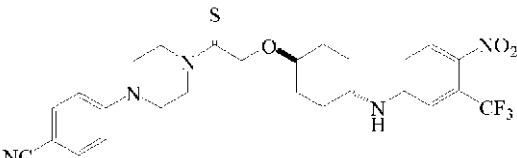
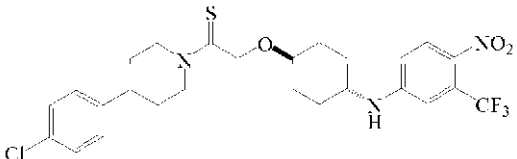
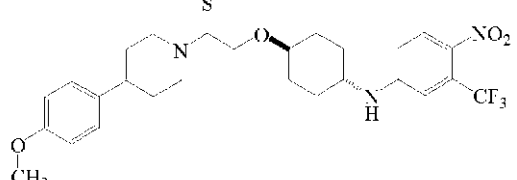
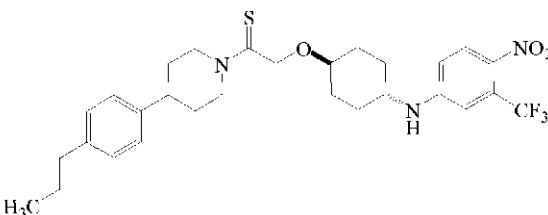
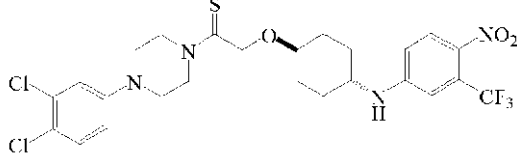
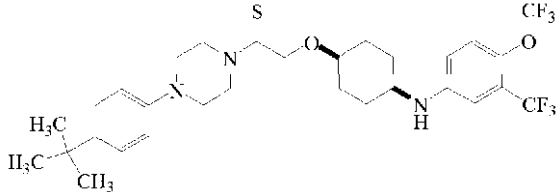
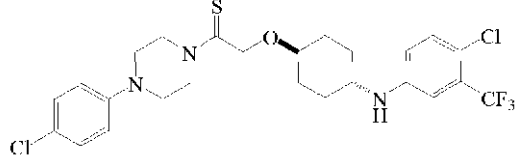
(continuación)

Estructura del compuesto	Método de análisis	Tiempo de retención (min)	Masa calc.	Mas obs.
Ejemplo 181 	Protocolo I-B	5,75	613,6	614,2
Ejemplo 182 	Protocolo I-B	5,91	633,5	634,2
Ejemplo 183 	Protocolo I-B	5,86	613,6	614,2
Ejemplo 184 	Protocolo I-B	6,10	602,6	603,2
Ejemplo 185 	Protocolo I-B	5,56	602,6	603,2
Ejemplo 186 	Protocolo I-B	5,78	592,6	547,2 (se cree que este compuesto se fragmentó durante el análisis)
Ejemplo 187 	Protocolo I-B	5,66	609,6	610,2
Ejemplo 188 	Protocolo I-B	6,02	634,6	635,2

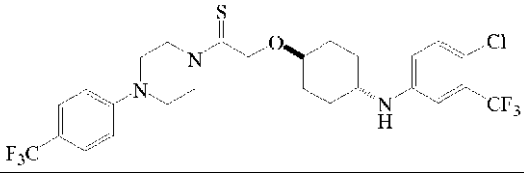
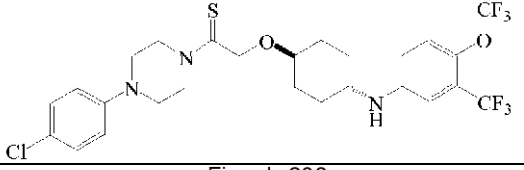
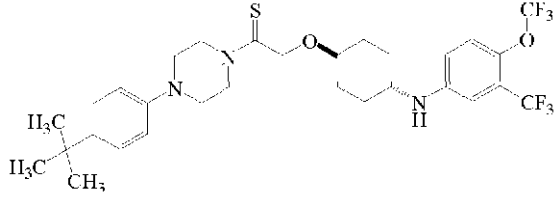
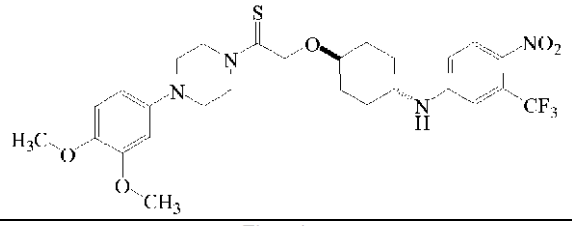
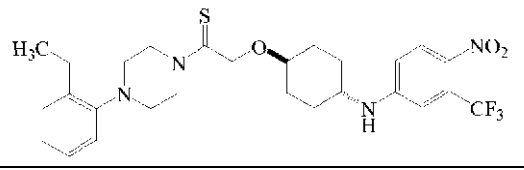
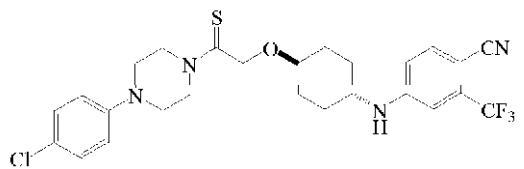
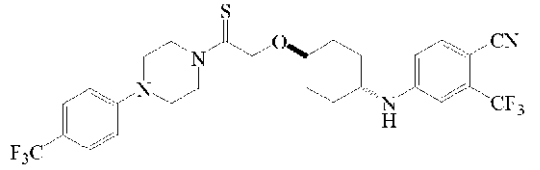
(continuación)

Estructura del compuesto	Método de análisis	Tiempo de retención (min)	Masa calc.	Mas obs.
Ejemplo 189 	Protocolo I-B	5,83	633,5	634,2
Ejemplo 190 	Protocolo I-B	5,92	637,7	638,3
Ejemplo 191 	Protocolo I-B	5,53	595,6	596,2
Ejemplo 192 	Protocolo I-B	6,23	655,1	655,1
Ejemplo 193 	Protocolo I-B	5,77	613,6	614,2
Ejemplo 194 	Protocolo I-B	5,98	604,5	605,2
Ejemplo 195 	Protocolo II-A	4,85	590,6	590,8
Ejemplo 196 	Protocolo II-A	4,85	557,0	556,8

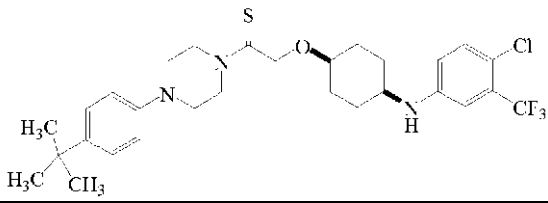
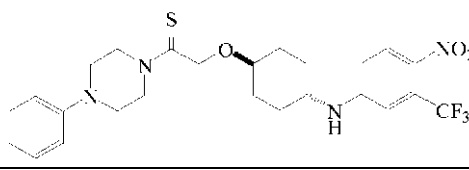
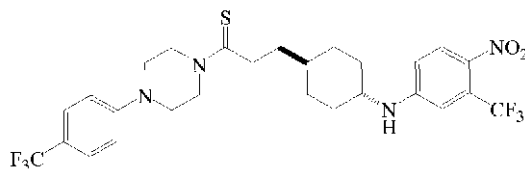
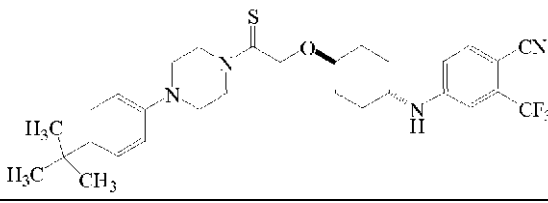
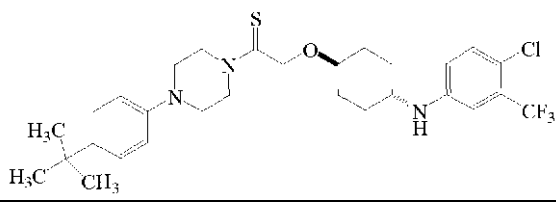
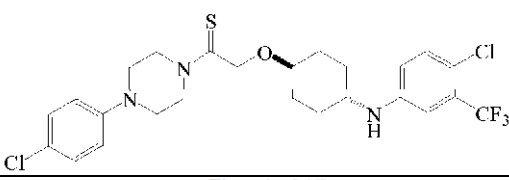
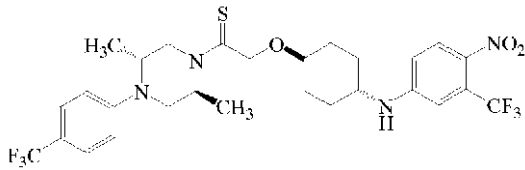
(continuación)

Estructura del compuesto	Método de análisis	Tiempo de retención (min)	Masa calc.	Mas obs.
Ejemplo 197 	Protocolo II-A	4,50	547,6	547,9
Ejemplo 198 	Protocolo II-A	4,96	556,0	555,8
Ejemplo 199 	Protocolo II-A	4,76	551,6	551,9
Ejemplo 200 	Protocolo II-A	5,20	563,7	563,9
Ejemplo 201 	Protocolo II-A	4,99	591,5	590,8
Ejemplo 202 	Protocolo II-A	5,50	617,7	618,1
Ejemplo 203 	Protocolo II-A	5,15	546,5	545,9

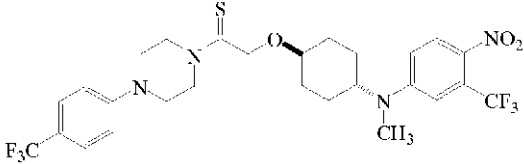
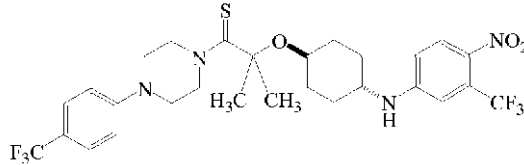
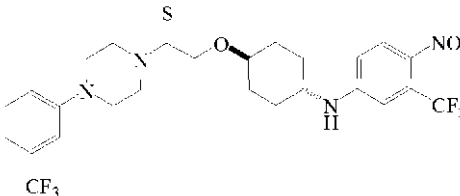
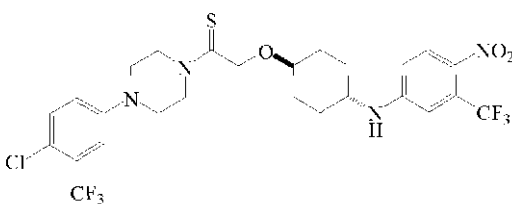
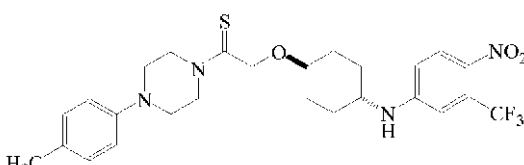
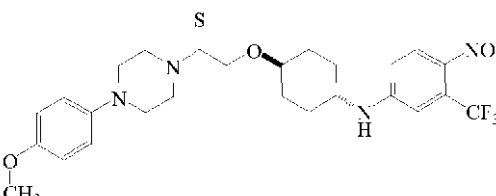
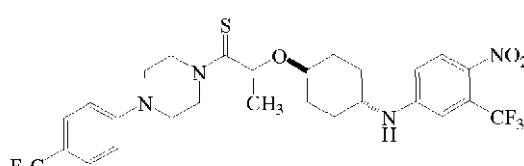
(continuación)

Estructura del compuesto	Método de análisis	Tiempo de retención (min)	Masa calc.	Mas obs.
Ejemplo 204 	Protocolo II-A	5,15	580,0	579,8
Ejemplo 205 	Protocolo II-A	5,18	596,0	595,9
Ejemplo 206 	Protocolo II-A	5,45	617,7	618,0
Ejemplo 207 	Protocolo II-A	4,48	582,6	582,9
Ejemplo 208 	Protocolo II-A	5,06	550,6	550,9
Ejemplo 209 	Protocolo II-A	4,80	537,0	536,8
Ejemplo 210 	Protocolo II-A	4,82	570,6	570,8

(continuación)

Estructura del compuesto	Método de análisis	Tiempo de retención (min)	Masa calc.	Mas obs.
Ejemplo 211 	Protocolo II-A	5,47	568,1	567,9
Ejemplo 212 	Protocolo II-A	4,71	522,6	522,9
Ejemplo 213 	Protocolo II-A	4,97	588,6	588,9
Ejemplo 214 	Protocolo II-A	5,14	558,7	559,0
Ejemplo 215 	Protocolo II-A	5,42	568,1	567,9
Ejemplo 216 	Protocolo ID	3,90	546,5	545,9
Ejemplo 217 	Protocolo II-A	5,04	618,6	619,0

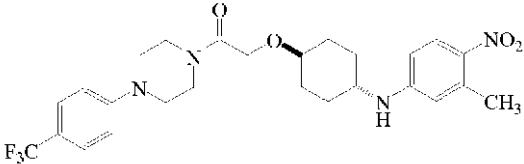
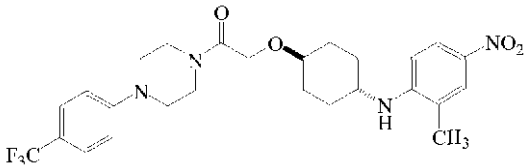
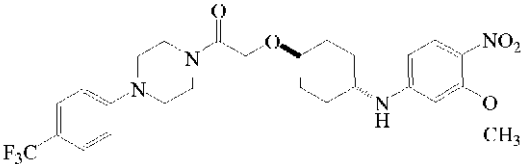
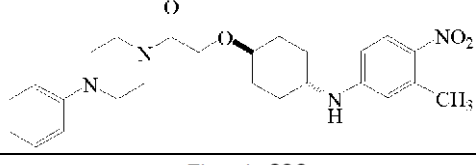
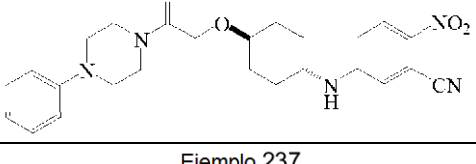
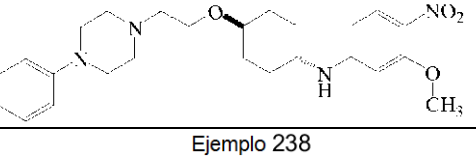
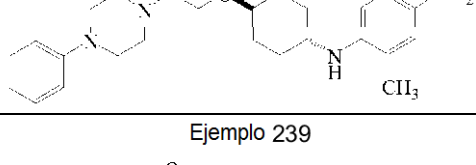
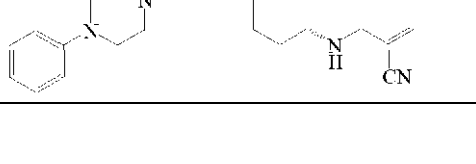
(continuación)

Estructura del compuesto	Método de análisis	Tiempo de retención (min)	Masa calc.	Mas obs.
Ejemplo 218 	Protocolo II-A	4,99	604,6	604,9
Ejemplo 219 	Protocolo II-A	5,12	618,6	618,8
Ejemplo 220 	Protocolo II-A	4,88	590,6	591,0
Ejemplo 221 	Protocolo II-A	4,99	625,0	624,9
Ejemplo 222 	Protocolo II-A	4,85	536,6	537,1
Ejemplo 223 	Protocolo II-A	4,65	552,6	553,1
Ejemplo 224 	Protocolo II-A	4,78	604,6	559,0

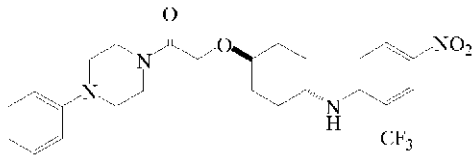
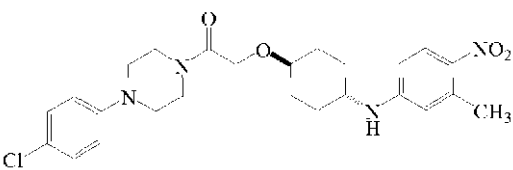
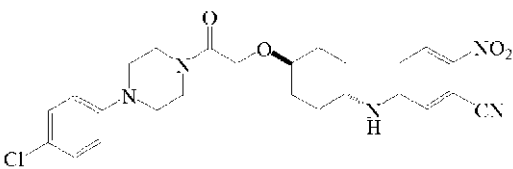
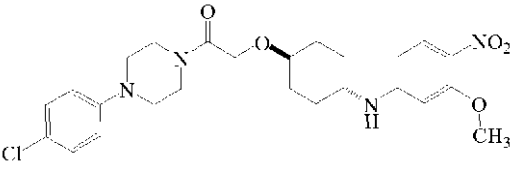
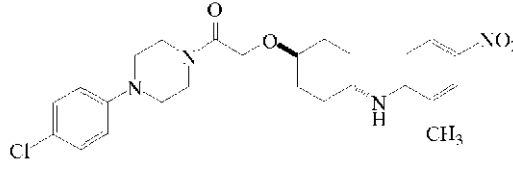
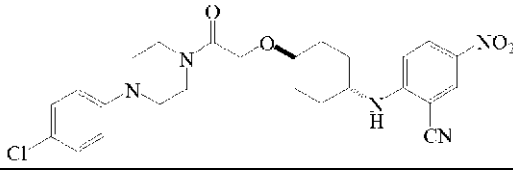
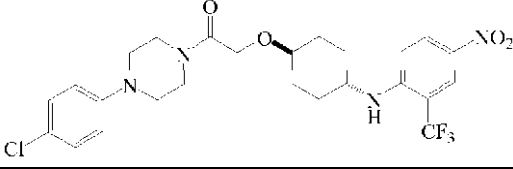
(continuación)

Estructura del compuesto	Método de análisis	Tiempo de retención (min)	Masa calc.	Mas obs.
Ejemplo 225	Protocolo II-A	4,77	614,6	615,2
Ejemplo 226	Protocolo II-A	4,74	602,6	602,8
Ejemplo 227	Protocolo I-B	6,14	568,5	569,2
Ejemplo 228	Protocolo I-B	6,07	569,5	570,2
Ejemplo 229	Protocolo I-B	5,79	531,5	532,2
Ejemplo 230	Protocolo I-B	5,69	531,5	532,2
Ejemplo 231	Protocolo I-B	6,08	574,5	575,2

(continuación)

Estructura del compuesto	Método de análisis	Tiempo de retención (min)	Masa calc.	Mas obs.
Ejemplo 232 	Protocolo I-B	5,84	520,5	521,2
Ejemplo 233 	Protocolo I-B	5,90	520,5	521,2
Ejemplo 234 	Protocolo I-B	5,61	536,5	537,2
Ejemplo 235 	Protocolo I-B	5,58	452,6	453,2
Ejemplo 236 	Protocolo I-B	5,40	463,5	464,2
Ejemplo 237 	Protocolo I-B	5,30	468,6	469,2
Ejemplo 238 	Protocolo I-B	5,64	452,6	453,3
Ejemplo 239 	Protocolo I-B	5,51	463,5	464,2

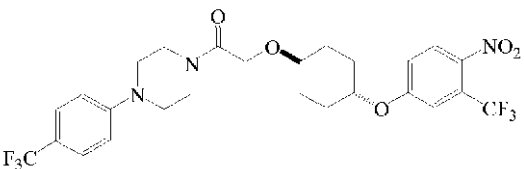
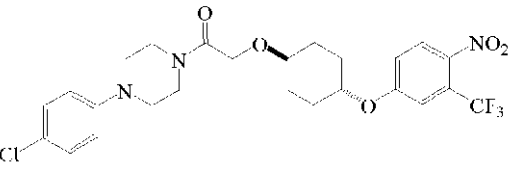
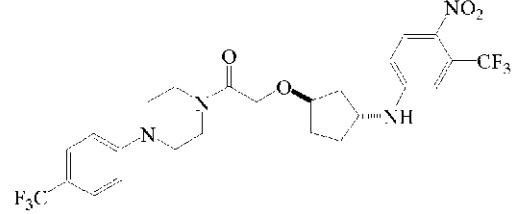
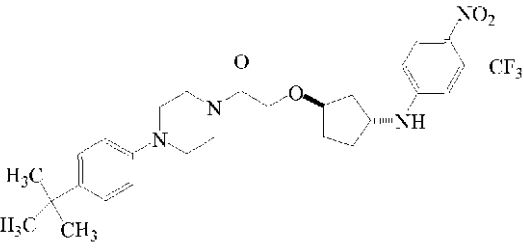
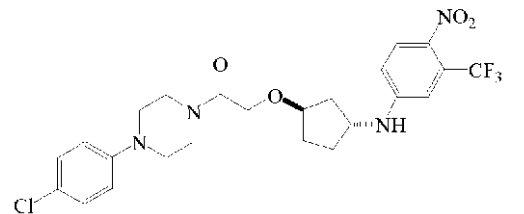
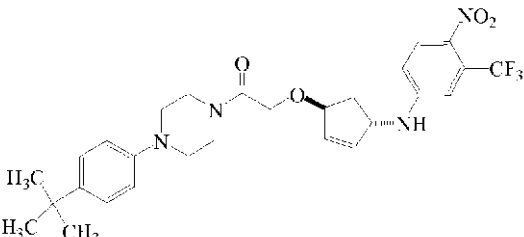
(continuación)

Estructura del compuesto	Método de análisis	Tiempo de retención (min)	Masa calc.	Mas obs.
Ejemplo 240 	Protocolo I-B	5,86	506,5	507,2
Ejemplo 241 	Protocolo I-B	5,80	487,0	487,2
Ejemplo 242 	Protocolo I-B	5,62	498,0	4,98
Ejemplo 243 	Protocolo I-B	5,54	503,0	503,2
Ejemplo 244 	Protocolo I-B	5,85	487,0	487,2
Ejemplo 245 	Protocolo I-B	5,73	498,0	498,2
Ejemplo 246 	Protocolo I-B	6,04	541,0	541,2

(continuación)

Estructura del compuesto	Método de análisis	Tiempo de retención (min)	Masa calc.	Mas obs.
Ejemplo 247	Protocolo I-B	6,10	508,7	509,3
Ejemplo 248	Protocolo I-B	5,91	519,6	520,3
Ejemplo 249	Protocolo I-B	5,84	524,7	525,3
Ejemplo 250	Protocolo I-B	6,15	508,7	509,3
Ejemplo 251	Protocolo I-B	6,02	519,6	520,3
Ejemplo 252	Protocolo I-B	6,32	562,6	563,3
Ejemplo 253	Protocolo I-B	5,97	574,5	575,2

(continuación)

Estructura del compuesto	Método de análisis	Tiempo de retención (min)	Masa calc.	Mas obs.
Ejemplo 254 	Protocolo I-B	5,88	575,5	576,1
Ejemplo 255 	Protocolo II-B	5,08	542,0	542,0
Ejemplo 256 	Protocolo I-B	5,88	560,5	561,2
Ejemplo 257 	Protocolo I-B	6,18	548,6	549,3
Ejemplo 258 	Protocolo I-B	5,87	526,9	527,2
Ejemplo 259 	Protocolo I-B	6,11	546,6	547,3

(continuación)

Estructura del compuesto	Método de análisis	Tiempo de retención (min)	Masa calc.	Mas obs.
Ejemplo 260	Protocolo I-B	6,38	563,6	564,3
Ejemplo 261	Protocolo I-B	6,28	588,7	589,3
Ejemplo 262	Protocolo I-B	5,96	567,0	567,2
Ejemplo 263	Protocolo I-B	5,80	534,5	535,1
Ejemplo 264	Protocolo I-B	6,06	522,6	523,2
Ejemplo 265	Protocolo I-B	5,76	500,9	501,1

Ejemplo 266. Determinación de la actividad frente a *Ascaridia galli* y *Oesophagostomum dentatum*.

Se han ensayado los efectos de los compuestos de la presente invención *in vitro* utilizando estadios larvales en fluido intestinal de dos especies parasíticas de nematodos: *A. galli* (lombriz intestinal del pollo), estadio larval 3 ("L3"); y *O. dentatum* (lombriz nodular del cerdo), en estadios larvales 3 y 4 (respectivamente "L3" y "L4"). Cuando se llevaron a cabo estos experimentos, se incubaron diversas concentraciones de los compuestos en placas de microvaloración de 96 pocillos. A continuación los parásitos se distribuyeron a 20 larvas por pocillo. Los efectos antihelmínticos se clasificaron mediante examen microscópico. El examen microscópico incluyó la evaluación de la mortalidad, daño, motilidad progresión del desarrollo, y captación del rojo neutro por las larvas en comparación con un control DMSO y antihelmínticos convencionales. Los efectos antihelmínticos se definieron mediante la concentración eficaz mínima

("CEM"). Casi todos los compuestos ensayados mostraron al menos alguna actividad frente a uno o más de los nematodos. Los siguientes compuestos presentaron una CEM de menos de 7 mM frente a uno o más de los nematodos ensayados: Ejemplos 10-18, 20-23, 25, 27, 31, 36-39, 41, 52-54, 57-65, 67-105, 107, 109-111, 113, 115-120, 122-125, 127-153, 155, 157-226, 228-235, 241-243, 245, 247-252, y 254-265. Los siguientes compuestos presentaron una CEM de menos de 1 mM frente a uno o más de los nematodos ensayados: Ejemplos 10-18, 20-23, 25, 27, 31, 36-39, 41, 52-54, 57-64, 67, 69-71, 73, 75-79, 82-84, 88, 90, 92-98, 100-105, 111, 116, 119, 120, 122, 123, 125, 128, 129, 132, 133, 136-138, 141, 143, 145, 146, 149, 150, 152, 155, 157-198, 200-204, 206, 207, 209, 211-219, 221, 222, 224-226, 228-232, 234, 241, 247-252, 254-257, y 259-264. Los siguientes compuestos presentaron una CEM de menos de 1 μ M frente a dos o más de los nematodos ensayados: Ejemplos 10-18, 20, 22, 25, 27, 36-38, 41, 54, 57-59, 63, 64, 71, 82, 97, 103, 120, 122, 132, 133, 136, 145, 149, 150, 158, 160, 162-164, 166, 168, 170-172, 174-186, 188, 189, 191-197, 202, 213, 215, 218, 226, 248, 249, 259, 260, y 262. Los solicitantes no observaron actividad detectable frente a los nematodos ensayados con el compuesto del Ejemplo 240.

Ejemplo 267. Determinación de la actividad de rotura de la resistencia frente a *Haemonchus contortus*.

Se han ensayado los efectos antihelmínticos de rotura de la resistencia de los compuestos de la presente invención *in vitro* utilizando el estadio larval 4 ("L4") de las especies de nematodos parasíticos *Haemonchus contortus* (verme gástrico en rumiantes). Se ha ensayado un aislado de *Haemonchus contortus* con resistencia a los bencimidazoles y a la ivermectina en comparación con el aislado sensible a antihelmínticos de *Haemonchus contortus*. Cuando se llevaron a cabo estos experimentos, se incubaron diversas concentraciones de los compuestos en placas de microvaloración de 96 pocillos. A continuación los parásitos se distribuyeron a 20 larvas por pocillo. Los efectos antihelmínticos se clasificaron mediante examen microscópico. El examen microscópico incluyó la evaluación de la mortalidad, daño, motilidad progresión del desarrollo, y captación del rojo neutro por las larvas en comparación con un control DMSO y antihelmínticos convencionales. Los efectos antihelmínticos se definieron mediante la concentración eficaz mínima ("CEM"). Los compuestos de los Ejemplos 11 y 57 demostraron la misma actividad frente al aislado resistente y el aislado sensible de *Haemonchus contortus*, mientras que los bencimidazoles y la ivermectina fueron menos sensibles frente al aislado resistente de *Haemonchus contortus*.

Ejemplo 268. Determinación de la eficacia frente a *Haemonchus contortus* en jerbos.

Se han ensayado los efectos antihelmínticos de los compuestos de la presente invención *in vivo* utilizando *Haemonchus contortus* en jerbos (*Meriones unguiculatus*). Los jerbos se infectaron por vía oral con aproximadamente 750-3.000 larvas del tercer estadio de *Haemonchus contortus*. Diez días después de la infección, los jerbos en los grupos de tratamiento se trataron una vez por vía oral o por vía subcutánea a una dosis de 2, 10, y/o 50 mg por kg de peso corporal. Tres días después del tratamiento, los jerbos se sometieron a necropsia, y se determinó la carga de larvas en el estómago. Se definió la eficacia como la reducción del recuento medio de larvas en los jerbos de los grupos de tratamiento en comparación con los jerbos infectados en el grupo del control negativo sin tratar. todos los compuestos de la presente invención ensayados utilizando este protocolo redujeron el recuento de *Haemonchus contortus* en los experimentos orales y subcutáneos. Tal como se muestra en la Tabla III, los compuestos de los Ejemplos 10-14 redujeron el recuento de *Haemonchus contortus* en al menos un 60 % cuando se administraron por vía oral y en al menos un 73 % cuando se administraron por vía subcutánea a 10 mg/kg:

Tabla III

Eficacia frente a <i>Haemonchus contortus</i> en jerbos			
Compuesto	Dosis (mg/kg)	Ruta de administración	% de reducción en el recuento de <i>H. contortus</i>
Ejemplo 10	10	subcutánea	99
Ejemplo 10	10	oral	99
Ejemplo 11	2	subcutánea	69
Ejemplo 11	2	oral	84
Ejemplo 11	10	subcutánea	99
Ejemplo 11	10	oral	97
Ejemplo 11	50	subcutánea	99
Ejemplo 11	50	oral	98
Ejemplo 12	10	subcutánea	100
Ejemplo 12	10	oral	95
Ejemplo 13	10	subcutánea	93
Ejemplo 13	10	oral	94
Ejemplo 14	10	subcutánea	73
Ejemplo 14	10	oral	60

Ejemplo 269. Determinación de la eficacia frente a *Haemonchus contortus* en ovejas.

Se han ensayado los efectos antihelmínticos de los compuestos de la presente invención *in vivo* utilizando *Haemonchus contortus* en ovejas. Las ovejas se infectaron por vía oral con aproximadamente 5.000 larvas en el tercer

estadio de *Haemonchus contortus*. Treinta y cinco días después de la infección, las ovejas en los grupos de tratamiento se trataron una vez por vía oral o por vía subcutánea a una dosis de 2, 5, 10, y/o 50 mg por kg de peso corporal. Siete días después del tratamiento, las ovejas se sometieron a necropsia, y se determinó la carga de lombrices en el abomaso. Se definió la eficacia como la reducción del recuento medio de lombrices en las ovejas infectadas de los grupos de tratamiento en comparación con las ovejas infectadas en el grupo del control. Los resultados de los compuestos de los Ejemplos se muestran en la **Tabla IV**:

Tabla IV

Eficacia frente a <i>Haemonchus contortus</i> en ovejas			
Compuesto	Dosis (mg/kg)	Ruta de administración	% de reducción en el recuento de <i>H. contortus</i>
Ejemplo 11	2	oral	0
Ejemplo 11	5	oral	95
Ejemplo 11	10	oral	100
Ejemplo 12	10	oral	53
Ejemplo 12	10	subcutánea	0
Ejemplo 57	10	oral	83
Ejemplo 57	10	subcutánea	0

10 **Ejemplo 270. Determinación de la eficacia frente a *Haemonchus contortus* y *Trichostrongylus colubriformis* en ganado vacuno.**

Se ensayaron los efectos de los compuestos de la presente invención in vivo utilizando *Haemonchus contortus* y *Trichostrongylus colubriformis* en ganado vacuno. Se infectó por vía oral el ganado vacuno con aproximadamente 10.000 en el tercer estadio de *Haemonchus contortus* y aproximadamente 30.000 larvas en el tercer estadio de *Trichostrongylus colubriformis*. Treinta y dos días después de la infección, el ganado vacuno en el grupo de tratamiento se trató una vez por vía oral con el compuesto del **Ejemplo 11** a una dosis de 10 mg/kg de peso corporal. Siete días después del tratamiento, Se sometió a necropsia el ganado vacuno, y se determinó la carga de lombrices en el abomaso y el intestino delgado. Se definió la eficacia como la reducción del recuento medio de lombrices en el ganado vacuno infectado de los grupos de tratamiento en comparación con el ganado vacuno infectado en el grupo del control negativo sin tratar. Se observó que la eficacia frente a *H. contortus* era del 98 %, y se observó que la eficacia frente a *T. axei* era del 99 %.

25 **Definiciones**

El término "alquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada (es decir, un sustituyente que contiene únicamente carbono e hidrógeno) que contiene normalmente de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, más normalmente de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono, e incluso más normalmente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo, y octilo.

El término "alqueno" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces y normalmente de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono, más normalmente de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono, e incluso más normalmente de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono, y todavía incluso más normalmente de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen etenilo (vinilo); 2-propenilo; 3-propenilo; 1,4-pentadienilo; 1,4-butadienilo; 1-butenilo; 2-butenilo; 3-butenilo; y decenilo.

El término "alquino" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más triples enlaces y normalmente de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono, más normalmente de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono, e incluso más normalmente de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen etinilo, 2-propinilo, 3-propinilo, decinilo 1-butinilo, 2-butinilo, y 3-butinilo.

El término "carbociclilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo cíclico saturado (es decir, "cicloalquilo"), cíclico parcialmente saturado (es decir, "cicloalqueno"), o completamente insaturado (es decir, "arilo") que contiene normalmente de 3 a 14 átomos de anillo de carbono ("átomos de anillo" son los átomos enlazados juntos para formar el anillo o anillos de un resto cíclico). Un carbociclilo puede ser un sólo anillo, que contiene normalmente de 3 a 6 átomos de anillo. Los ejemplos de dichos carbociclicos de un solo anillo incluyen ciclopropanilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, y fenilo. Un carbociclilo puede ser alternativamente múltiple (normalmente 2 o 3) anillos condensados entre sí, tal como naftalenilo, tetrahidronaftalenilo (también conocido como "tetralinilo"), indenilo, isoindenilo, indanilo, biciclododecanilo, antracenilo, fenantreno, benzonaftenilo (también conocido como "fenalenilo"), fluoreneilo, decalinilo, y norpinanilo.

El término "cicloalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo cíclico saturado

que contiene normalmente de 3 a 14 átomos de carbono. Un cicloalquilo puede ser un solo anillo de carbono, que contiene normalmente de 3 a 6 átomos de anillo de carbono. Los ejemplos de cicloalquilos de un solo anillo incluyen ciclopropilo (o "ciclopropanilo"), ciclobutilo (o "ciclobutanilo"), ciclopentilo (o "ciclopentanilo"), y ciclohexilo (o "ciclohexanilo"). Un cicloalquilo puede ser alternativamente múltiple (normalmente 2 o 3) anillos de carbono condensados entre sí, tales como, decalinilo o norpinanilo.

El término "arilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a carbociclilo aromático que contiene normalmente de 6 a 14 átomos de anillo carbono. Los ejemplos de arilos incluyen fenilo, naftalenilo, e indenilo.

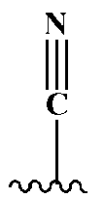
En algunos casos, el número de átomos de carbono en un grupo hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, o cicloalquilo) se indica por el sufijo " C_x-C_y ", donde x es el mínimo e y es el número máximo de átomos de carbono en el grupo. Por tanto, por ejemplo, "alquilo C_1-C_6 " se refiere a un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. A modo de ilustración adicional, cicloalquilo C_3-C_6 significa un anillo hidrocarbilo saturado que contiene de 3 a 6 átomos de anillo de carbono.

El término "hidrógeno" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un radical hidrógeno (o "hidruro"), y puede representarse como -H.

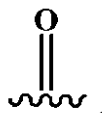
El término "hidroxi" (solo o junto con otro u otros términos) significa -OH.

El término "nitro" (solo o junto con otro u otros términos) significa -NO₂.

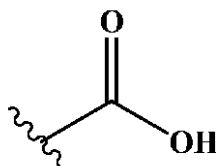
El término "ciano" (solo o junto con otro u otros términos) significa -CN. que también puede representarse:



El término "oxo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un radical oxo, y puede representarse como:



El término "carboxi" (solo o junto con otro u otros términos) significa -C(O)-OH, que también puede representarse como:



El término "amino" (solo o junto con otro u otros términos) significa -NH₂.

El término "halógeno" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un radical flúor ("fluoruro"), que puede representarse como -F), radical de cloro ("cloro", que puede representarse como -Cl), radical de bromo ("bromo", que puede representarse como -Br), o radical de yodo ("yodo", que puede representarse como -I). Normalmente, se prefiere flúor o cloro, habitualmente siendo particularmente preferido flúor.

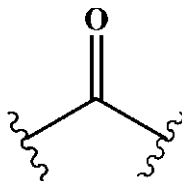
Si un sustituyente se describe como que está "sustituido", un sustituyente distinto de hidrógeno está en el lugar de un hidrógeno en un carbono, nitrógeno, oxígeno, o azufre del sustituyente. Por tanto, por ejemplo, un sustituyente de alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en el que al menos un sustituyente distinto de hidrógeno está en el lugar de un hidrógeno en el sustituyente alquilo. A modo de ilustración, monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un flúor, y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos fluoros. Debe reconocerse que si hay más de una sustitución en un sustituyente, cada sustituyente distinto de hidrógeno puede ser igual o diferente (a menos que se indique lo contrario).

Si un sustituyente se describe como que está "opcionalmente sustituido", el sustituyente puede estar (1) no sustituido o (2) sustituido. Si un sustituyente se describe como que está opcionalmente sustituido con hasta un número particular

de sustituyentes distintos de hidrógeno, dicho sustituyente puede estar (1) no sustituido; o (2) sustituido con hasta dicho número particular de sustituyentes distintos de hidrógeno o con hasta el número máximo de posiciones sustituibles en el sustituyente, siempre que sea inferior. De esta manera, por ejemplo, si un sustituyente se describe como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes, entonces cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles estaría opcionalmente sustituido con únicamente tantos sustituyentes distintos de hidrógeno como posiciones sustituibles tenga el heteroarilo. A modo de ilustración, tetrazolilo (que tiene únicamente una posición sustituible cuando está enlazado a un solo resto distinto de hidrógeno mediante un enlace sencillo) estaría opcionalmente sustituido con hasta un sustituyente distinto de hidrógeno. A modo de ilustración adicional, si un nitrógeno de amino se describe como que está opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes distintos de hidrógeno, entonces un nitrógeno de amino primario estará opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes distintos de hidrógeno, mientras que un nitrógeno de amino secundario estará opcionalmente sustituido con hasta únicamente un sustituyente distinto de hidrógeno.

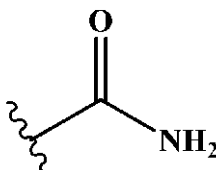
El prefijo "halo" indica que el sustituyente al que el prefijo está unido, está sustituido con uno o más halógenos seleccionados independientemente. Por ejemplo, haloalquilo significa un sustituyente alquilo que tiene un halógeno en el lugar de un hidrógeno, o múltiples halógenos en el lugar del mismo número de hidrógenos. Los ejemplos de haloalquilos incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, y 1,1,1-trifluoroetilo. A modo de ilustración adicional, "haloalcoxi" significa un sustituyente alcoxi en el que un halógeno en el lugar de un hidrógeno, o múltiples halógenos están en el lugar del mismo número de hidrógenos. Los ejemplos de sustituyentes haloalcoxi incluyen clorometoxi, 1-bromoetoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi (también conocido como "perfluorometiloxi"), y 1,1,1-trifluoroetoxi. Debe reconocerse que si un sustituyente está sustituido con más de un halógeno, Los halógenos pueden ser iguales o diferentes (a menos que se indique lo contrario).

El término "carbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa $-C(O)-$, que también puede representarse como:



Este término también está destinado a abarcar un sustituyente carbonilo hidratado, es decir, $-C(OH)_2-$.

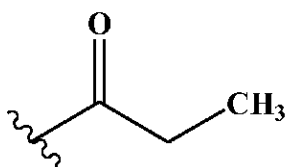
El término "aminocarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa $-C(O)-NH_2$, que también puede representarse como:



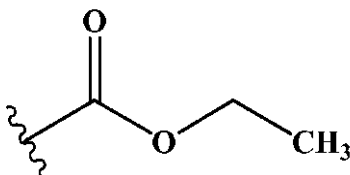
El término "oxi" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente éter, y puede representarse como $-O-$.

El término "alcoxi" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente alquiléter, es decir, $-O-$ alquilo. Los ejemplos de dicho sustituyente incluyen metoxi ($-O-CH_3$), etoxi, *n*-propoxi, *iso*-propoxi, *n*-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi, y *terc*-butoxi.

El término "alquilcarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa $-C(O)-$ alquilo. Por ejemplo, "etilcarbonilo" también puede representarse como:

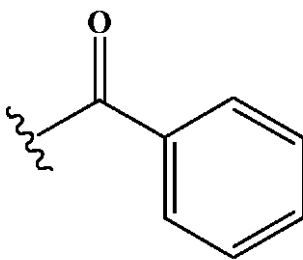


El término "alcoxycarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa $-C(O)-O-$ alquilo. Por ejemplo, "etoxycarbonilo" puede representarse como:



El término "carbociclilcarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa -C(O)-carbociclilo. Por ejemplo, "fenilcarbonilo" puede representarse como:

5



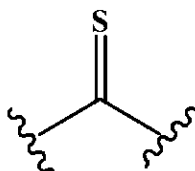
Análogamente, el término "heterociclilcarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa -C(O)-heterociclilo.

10 El término "sulfanilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente tiaéter, es decir, un sustituyente éter en el que un átomo de azufre divalente está en el lugar de un átomo de oxígeno de éter. Dicho sustituyente puede representarse como -S-. Este, por ejemplo, "alquil-sulfanil-alquilo" significa alquil-S-alquilo.

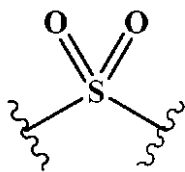
15 El término "tiol" o "mercapto" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente sulfhidrilo, y puede representarse como -SH.

El término "tiocarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un carbonilo en el que un átomo de azufre está en el lugar del oxígeno. Dicho sustituyente puede representarse como -C(S)-, y también puede representarse como:

20

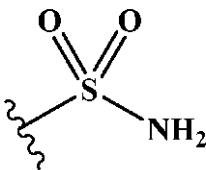


El término "sulfonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa -S(O)₂-. que también puede representarse como:

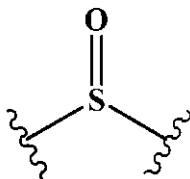


25 Por tanto, por ejemplo, "alquil-sulfonil-alquilo" significa alquil-S(O)₂-alquilo.

El término "amino sulfonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa -S(O)₂-NH₂, que también puede representarse como:



El término "sulfinilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa -S(O)-, que también puede representarse como:



5

Por tanto, por ejemplo, "alquil-sulfinil-alquilo" significa alquil-S(O)-alquilo.

El término "heterociclilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a una estructura de anillo saturada (es decir, "heterocicloalquilo"), no aromática parcialmente insaturada (es decir, "heterocicloalqueno") o aromática heterocíclica (es decir "heteroarilo") que contiene normalmente un total de 3 a 14 átomos de anillo. Al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo (normalmente oxígeno, nitrógeno, o azufre), generalmente seleccionándose independientemente el resto de los átomos entre el grupo que consiste normalmente en carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre.

Un heterociclilo puede ser un sólo anillo, que contiene normalmente de 3 a 7 átomos de anillo, más normalmente de 3 a 6 átomos de anillo, e incluso más normalmente de 5 a 6 átomos de anillo. Los ejemplos de heterociclilos de un solo anillo incluyen furanilo, tienilo (también conocido como "tiofeno" y "tiofuranilo"), oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo (también conocido como "azoximilo"), 1,2,5-oxadiazolilo (también conocido como "furanilo"), y 1,3,4-oxadiazolilo), pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxatiazolilo, oxatriazolilo (incluyendo 1,2,3,4-oxatriazolilo y 1,2,3,5-oxatriazolilo), piridinilo, diazinilo (incluyendo piridazinilo (también conocido como "1,2-diazinilo"), pirimidinilo (también conocido como "1,3-diazinilo"), y pirazinilo (también conocido como "1,4-diazinilo")), triazinilo (incluyendo s-triazinilo (también conocido como "1,3,5-triazinilo"), α-triazinilo (también conocido como 1,2,4-triazinilo), y v-triazinilo (también conocido como "1,2,3-triazinilo")), tiazinilo (incluyendo 1,2,5-oxatiazinilo y 1,2,6-oxatiazinilo), oxepinilo, tiepinilo, dihidrofuranilo, tetrahydrofuranilo, dihidrotienilo (también conocidos como "dihidrotiofeno"), tetrahidrotienilo (también conocido como "tetrahidrotiofeno"), isopirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, isoimidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, ditiolilo, oxatolilo, oxatiolanilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, dioxazolilo (incluyendo 1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-dioxazolilo, y 1,3,4-dioxazolilo), piranilo (incluyendo 1,2-piranilo y 1,4-piranilo), dihidropirranilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazinilo (incluyendo 1,2,3-oxazinilo, 1,3,2-oxazinilo, 1,3,6-oxazinilo (también conocido como "pentoxazolilo"), 1,2,6-oxazinilo, y 1,4-oxazinilo), isoxazinilo (incluyendo o-isoxazinilo y p-isoxazinilo), oxadiazinilo (incluyendo 1,4,2-oxadiazinilo y 1,3,5,2-oxadiazinilo), morfolinilo, azepinilo, y diazepinilo.

Alternativamente, un heterociclilo puede ser de 2 o 3 anillos condensados entre sí, tales como, por ejemplo, indolizínilo, piranopirrolilo, purínilo, imidazopirazinilo, imidazopiridazilo, piridopiridinilo (incluyendo pirido[3,4-b]-piridinilo, pirido[3,2-b]-piridinilo, pirido[4,3-b]-piridinilo, y naftiridinilo), pteridinilo, piridazinotetrazinilo, pirazinotetrazinilo, pirimidinotetrazinilo, pirindinilo, pirazolopirimidinilo, pirazolopirazinilo, pirazolopiridazilo, o 4H-quinolizínilo. En algunas realizaciones, los heterociclilos de múltiples anillos preferidos son indolizínilo, piranopirrolilo, purínilo, piridopiridinilo, pirindinilo, y 4H-quinolizínilo.

Otros ejemplos de heterociclilo de anillo condensado incluyen heterociclilos benzo-condensados, tales como, por ejemplo, benzofuranilo (también conocido como "coumaronilo"), isobenzofuranilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo (también conocido como "indoxazinilo"), antranililo, benzotienilo (también conocido como "benzotiofeno"), "tionaftenilo", y "benzotiofuranilo"), isobenzotienilo (también conocido como "isobenzotiofeno", "isotionaftenilo", e "isobenzotiofuranilo"), benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, isoindazolilo (también conocido como "benzopirazolilo"), benzoimidazolilo, benzotriazolilo, benzazinilo (incluyendo quinolinilo (también conocido como "1-benzazinilo") e isoquinolinilo (también conocido como "2-benzazinilo")), ftalazinilo, quinoxalinilo, benzodiazinilo (incluyendo cinolinilo (también conocido como "1,2-benzodiazinilo") y quinazolinilo (también conocido como "1,3-benzodiazinilo")), benzoimidazotiazolilo, carbazolilo, acridinilo, isoindolilo, indoleninilo (también conocido como "pseudoindolilo"), benzodioxolilo, cromanilo, isocromanilo, tiocromanilo, isotiocromanilo, cremenilo, isocremenilo, tiocremenilo, isotiocremenilo, benzodioxanilo, tetrahidroisoquinolinilo, benzoxazinilo

(incluyendo 1,3,2-benzoxazinilo, 1,4,2-benzoxazinilo, 2,3,1-benzoxazinilo, y 3,1,4-benzoxazinilo), benzoisoxazinilo (incluyendo 1,2-bencisoxazinilo y 1,4-bencisoxazinilo), benzoxadiazinilo, y xantenilo. En algunas realizaciones, Los heterociclos benzo-condensados preferidos son benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, antranililo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, isoindazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, benzazinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, benzodiazinilo, carbazolilo, acridinilo, isoindolilo, indoleninilo, benzodioxolilo, cromanilo, isocromanilo, tiocromanilo, benzodioxanilo, tetrahidroisoquinolinilo, benzoxazinilo, benzoisoxazinilo, y xantenilo.

La expresión heterociclilo de "anillo 2-condensado" (sólo o junto con otro u otros términos) se refiere a un grupo heteroarilo saturado, no aromático parcialmente saturado o heteroarilo que contiene dos anillos condensados. Dichos heterociclos incluyen, por ejemplo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, antranililo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiadiazolilo, indolizínilo, piranopirrolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, isoindazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, purínilo, imidazopirazinilo, imidazopiridazilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridopiridinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, benzodiazinilo, pteridinilo, piridazinotetrazinilo, pirazinotetrazinilo, pirimidinotetrazinilo, pirindinilo, isoindolilo, indoleninilo, pirazolopirimidinilo, pirazolopirazinilo, pirazolopiridazilo, benzodioxolilo, cromanilo, isocromanilo, tiocromanilo, isotiocromanilo, cremenilo, isocremenilo, tiocremenilo, isotiocremenilo, benzodioxanilo, tetrahidroisoquinolinilo, 4H-quinolizínilo, benzoxazinilo, y benzoisoxazinilo. En algunas realizaciones, los heterociclos de anillo 2-condensado preferidos incluyen benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, antranililo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, indolizínilo, piranopirrolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, isoindazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, purínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, piridopiridinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, benzodiazinilo, pteridinilo, pirindinilo, isoindolilo, indoleninilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, tetrahidroisoquinolinilo, 4H-quinolizínilo, benzoxazinilo, y benzoisoxazinilo.

El término "heteroarilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un heterociclilo aromático que contiene normalmente de 5 a 14 átomos de anillo. Un heteroarilo puede ser un solo anillo o múltiples anillos condensados (normalmente 2 o 3). Dichos restos incluyen, por ejemplo, anillos de 5 miembros, tales como furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxatiazolilo, y oxatriazolilo; anillos de 6 miembros, tales como piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, y oxatriazinilo; anillos de 7 miembros, tales como oxepinilo y tiepinilo; sistemas de anillo condensados de 6/5 miembros, tales como benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, antranililo, benzotienilo, isobenzotienilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiadiazolilo, indolizínilo, piranopirrolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, isoindazolilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, purínilo, imidazopirazinilo, e imidazopiridazilo; y sistemas de anillo condensados de 6/6 miembros, tales como quinolinilo, isoquinolinilo, piridopiridinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, benzodiazinilo, pteridinilo, piridazinotetrazinilo, pirazinotetrazinilo, pirimidinotetrazinilo, benzoimidazotiazolilo, carbazolilo, y acridinilo. En algunas realizaciones, los anillos de 5 miembros preferidos incluyen furanilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, pirazolilo, e imidazolilo; los anillos de 6 miembros preferidos incluyen piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, y triazinilo; los sistemas de anillos condensados de 6/5 miembros incluyen benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, antranililo, benzotienilo, isobenzotienilo, y purínilo; y los sistemas de anillos condensados de 6/6 miembros incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, y benzodiazinilo.

Un carbociclilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con, por ejemplo, uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carboxilo, oxo, alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalcoxi, arilalcoxialquilo, arilalcoxycarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquilalcoxialquilo, y cicloalquilalcoxycarbonilo. Mas normalmente, un carbociclilo o heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con, por ejemplo, uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -C(O)-OH, oxo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, arilo, aril-alquilo C₁-C₆, aril-alcoxi C₁-C₆, aril-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, aril-alcoxycarbonilo C₁-C₆, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C₁-C₆, cicloalquil-alcoxi C₁-C₆, cicloalquil-alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, y cicloalquil-alcoxycarbonilo C₁-C₆. El sustituyente o sustituyentes alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, arilalcoxi, arilalcoxialquilo, o arilalcoxycarbonilo pueden estar adicionalmente sustituidos con, por ejemplo, uno o más halógenos. Las porciones arilo y cicloalquilo de dichos sustituyentes opcionales son normalmente anillos sencillos que contiene de 3 a 6 átomos de anillo, y más normalmente de 5 a 6 átomos de anillo.

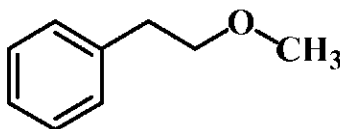
Un arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con, por ejemplo, uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -SH, -C(O)-OH, amino, aminoalquilo, alquilo, alquilsulfanilo, carboxialquilsulfanilo, alquilcarboniloxi, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilalcoxi, alcoxialquilsulfanilo, alcoxycarbonilalquilsulfanilo, carboxialcoxi, alcoxycarbonilalcoxi, carbociclilo, carbocicilalquilo, carbocicililoxi, carbocicilsulfanilo, carbocicilalquilsulfanilo, carbocicilamino, carbocicilalquilamino, carbocicilcarbonilamino, carbocicilalquilo, carbocicilcarboniloxi, carbociciloxialcoxycarbonilalcoxi, carbocicilsulfanilalquilsulfanilcarbociclilo, carbocicilsulfanilalcoxycarbonilalcoxi, carbociciloxialquilsulfanilcarbociclilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heterocicililoxi, heterocicilsulfanilo, heterocicilalquilsulfanilo, heterocicilamino, heterocicilalquilamino, heterocicilcarbonilamino, heterocicilcarboniloxi, heterocicilalcoxiheterociclilo, heterocicilsulfanilalquilsulfanilheterociclilo, heterocicilsulfanilalcoxiheterociclilo, y heterociciloxialquilsulfanilheterociclilo. Mas normalmente, un arilo o heteroarilo puede, por ejemplo, estar opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -CN, -NO₂, -SH, -C(O)-OH, amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, carboxi-alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alcoxycarbonil C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilsulfanilo C₁-C₆, alcoxycarbonil C₁-C₆-alquilsulfanilo C₁-C₆, carboxi-alcoxi C₁-C₆, alcoxycarbonil C₁-C₆-alcoxi C₁-C₆, arilo, aril-alquilo C₁-C₆, ariloxi, arilsulfanilo, aril-alquilsulfanilo C₁-C₆, arilamino, aril-alquilamino C₁-C₆, arilcarbonilamino, arilcarboniloxi, ariloxi-alcoxiarilo C₁-C₆, arilsulfanil-alquilsulfanilarilo C₁-C₆, arilsulfanil-alcoxiarilo C₁-C₆, ariloxi-alquilsulfanilarilo C₁-C₆, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C₁-C₆, cicloalquiloxi, cicloalquilsulfanilo, cicloalquil-alquilsulfanilo C₁-C₆, cicloalquilamino, cicloalquil-alquilamino C₁-C₆, cicloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarboniloxi, heteroarilo, heteroaril-alquilo C₁-C₆, heteroariloxi, heteroarilsulfanilo, heteroaril-alquilsulfanilo C₁-C₆, heteroarilamino, heteroaril-alquilamino C₁-C₆, heteroarilcarbonilamino, y heteroarilcarboniloxi. Aquí, uno o más de los hidrógenos enlazados a un carbono en cualquier sustituyente puede, por ejemplo, estar opcionalmente reemplazado por halógeno. Además, cualquier cicloalquilo, arilo, y las porciones heteroarilo de dichos sustituyentes opcionales son normalmente anillos sencillos que contienen de 3 a 6 átomos de anillo, y más normalmente 5 o 6 átomos de anillo.

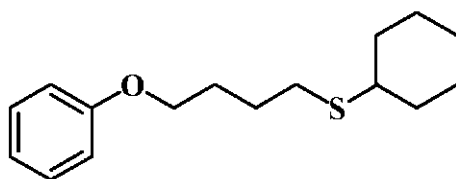
Un prefijo unido a un sustituyente multi-componente solo se aplica al primer componente. A modo de ilustración, el término "alquilocicloalquilo" contiene dos componentes: alquilo y cicloalquilo. De esta manera, el sufijo C₁-C₆ en alquilocicloalquilo C₁-C₆ significa que el componente alquilo de alquilocicloalquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono; el sufijo C₁-C₆ no describe el componente cicloalquilo.

Si se describen sustituyentes como que están "independientemente seleccionados", cada sustituyente se selecciona independientemente del otro. Cada sustituyente, por lo tanto, puede ser igual o diferente del otro u otros sustituyentes seleccionados.

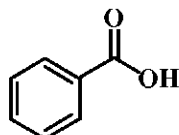
Cuando se usan palabras para describir un sustituyente, el componente descrito más a la derecha del sustituyente es el componente que tiene la valencia libre. A modo de ilustración, benceno sustituido con metoxietilo tiene la siguiente estructura:



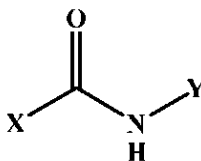
Como puede verse, el estilo está enlazado al benceno, y el metoxi es el componente del sustituyente que es el componente más alejado del benceno. A modo de ilustración adicional, benceno sustituido con ciclohexanilsulfanilbutoxi tiene la siguiente estructura:



Cuando se usa una fórmula química para describir un sustituyente monovalente, el guión en la parte izquierda de la fórmula indica la porción del sustituyente que tiene la valencia libre. A modo de ilustración, benceno sustituido con -C(O)-OH tiene la siguiente estructura:



Cuando se usa una fórmula química para describir un componente divalente (o "de engarce") entre otros dos componentes de una estructura química representada (los componentes de izquierda y derecha), el guión de más a la izquierda del componente de engarce indica la porción del componente de engarce que está enlazada al componente de la izquierda en la estructura representada. El guión de más a la derecha, por otra parte, indica la porción del componente de engarce que está enlazada al componente de la derecha en la estructura representada. A modo de ilustración, si la estructura química representada es X-L-Y y L ese describe como -C(O)-N(H)-, entonces la estructura química sería:



5 No se usan guiones para caracterizar un componente trivalente cuando se representa solo. Por tanto, por ejemplo, un nitrógeno trivalente se identifica como "N" y un carbono trivalente enlazado a hidrógeno se identifica como "CH" en esta patente.

10 Las palabras "comprenden", "comprende", y "comprendiendo" deben interpretarse de forma inclusiva en lugar de exclusiva. Esta interpretación pretende ser igual que la interpretación que se le da a estas palabras según la ley de patentes de Estados Unidos.

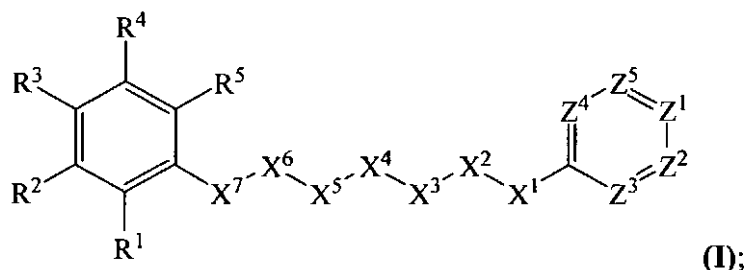
15 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se usa como adjetivo para referirse a que el nombre modificado es adecuado para su uso en un producto farmacéutico. Cuando se usa, por ejemplo, para describir una sal o excipiente, esta caracteriza la sal o excipiente como que es compatible con los otros ingredientes de la composición, y no perjudicial para el animal destinatario pretendido en la media en que el efecto o efectos perjudiciales sobrepasen el beneficio o beneficios de la sal.

20 La descripción detallada anterior de realizaciones preferidas solo pretende dar a conocer a otros expertos en la materia la invención, sus principios y su aplicación práctica de manera que otros expertos en la materia puedan adaptar y aplicar la invención en sus numerosas formas, para que puedan adaptarse mejor a las necesidades de un uso particular. La presente invención, por lo tanto, no se limita a las realizaciones anteriores, y puede modificarse de diversas maneras.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una sal del mismo, donde:

5 el compuesto se corresponde en estructura a la Fórmula (I):



10 cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo, alcoxi, nitro, aminosulfonilo, alcóxycarbonilo, alquilsulfanilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi, arilsulfanilo, arilalquilsulfanilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, heteroarilsulfanilo y heteroarilalquilsulfanilo, donde:

15 el alquilo, alcoxi, aminosulfonilo, alcóxycarbonilo, alquilsulfanilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi, arilsulfanilo, arilalquilsulfanilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, heteroarilsulfanilo y heteroarilalquilsulfanilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, alquilsulfanilo y haloalquilsulfanilo;

X^1 se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -NH-, donde:

20 el -NH- está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcóxialquilo, carbociclilo y carbocicilalquilo, donde:

cualquiera de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados independientemente;

25 X^2 se selecciona entre el grupo que consiste alquilo C₃-C₅ de cadena lineal, alquenilo C₃-C₅ de cadena lineal, alquinilo C₃-C₅ de cadena lineal y carbociclilo C₄-C₆, donde:

30 el alquilo C₃-C₅ de cadena lineal, alquenilo C₃-C₅ de cadena lineal, alquinilo C₃-C₅ de cadena lineal y carbociclilo C₄-C₆ están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilo seleccionados independientemente;

X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -NH-, donde:

35 el -CH₂- está opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y carbociclilo, y

el -NH- está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcóxialquilo, carbociclilo y carbocicilalquilo, donde:

40 cualquiera de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados independientemente;

X^4 se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂- y -NH-, donde:

45 el -CH₂- está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo y haloalquilo, y

el -NH- está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alcóxialquilo, carbociclilo y carbocicilalquilo, donde:

50 cualquiera de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados independientemente;

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -O-, -C(S)-, -C(O)-, -S(O)- y -S(O)₂-, donde:

55 el -CH₂- está opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y carbociclilo;

X⁶ es un engarce, donde:

el engarce es un hidrocarburo, donde:

5 el engarce comprende uno o más átomos de nitrógeno, y uno o más de los carbonos en el hidrocarburo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, oxo y tiocarbonilo,

10 el engarce comprende al menos una cadena de 3 a 6 átomos que une mediante puentes X⁵ a X⁷, el engarce no comprende ninguna cadena de menos de 3 átomos que une mediante puentes X⁵ y X⁷, y de 1 a 2 de los átomos de la cadena son nitrógeno;

15 X⁷ se selecciona del grupo que consiste en un enlace, -O-, -C(O)-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -C(O)-CH₂-, -CH₂-C(O)-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -S-CH₂-, -CH₂-S-, -S(O)-CH₂-, -CH₂-S(O)-, -S(O)₂-CH₂- y -CH₂-S(O)₂-, donde:

20 el -NH- está opcionalmente sustituido con alquilo, y el -CH₂-, -CH₂CH₂-, -C(O)-CH₂-, -CH₂-C(O)-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -NH-CH₂-, -CH₂-NH-, -S-CH₂-, -CH₂-S-, -S(O)-CH₂-, -CH₂-S(O)-, -S(O)₂-CH₂- y -CH₂-S(O)₂- están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos seleccionados independientemente;

Z¹ se selecciona entre el grupo que consiste en N y CH, donde:

25 el CH está sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, aminosulfonilo, alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilo, arilsulfanilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilsulfanilo, heteroarilsulfinilo y heteroarilsulfonilo, donde:

30 el alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilo, arilsulfanilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilsulfanilo, heteroarilsulfinilo y heteroarilsulfonilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo, y el aminosulfonilo está opcionalmente sustituido con hasta dos alquilos seleccionados independientemente;

35 Z² se selecciona entre el grupo que consiste en N y CH, donde:

el CH está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en ciano, halógeno, nitro, alquilo, alcoxi, haloalquilo y haloalquilsulfanilo; y

40 cada uno de Z³, Z⁴ y Z⁵ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N y CH, donde:

el CH está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo, alcoxi, alquilsulfanilo, haloalquilo, haloalcoxi y haloalquilsulfanilo.

45 2. Un compuesto o una sal de la reivindicación 1, donde:

cada uno de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo, alcoxi, nitro, alcoxycarbonilo, alquilsulfanilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi, arilsulfanilo, arilalquilsulfanilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, heteroarilsulfanilo y heteroarilalquilsulfanilo, donde:

50 el alquilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilsulfanilo, arilo, ariloxi, arilalcoxi, arilsulfanilo, arilalquilsulfanilo, heteroarilo, heteroariloxi, heteroarilalcoxi, heteroarilsulfanilo y heteroarilalquilsulfanilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo, alcoxi, haloalquilo, haloalcoxi, alquilsulfanilo y haloalquilsulfanilo;

55 X⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂- y -NH-, donde:

el -CH₂- está opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y alquienilo, y

60 el -NH- está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alquienilo, alquiniilo, alcoxialquilo, carbocicilo y carbocicilalquilo, donde:

cualquiera de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados independientemente; y

65 X⁶ es un engarce, donde:

el engarce es un hidrocarburo, donde:

5 el engarce comprende uno o más átomos de nitrógeno, y
uno o más de los carbonos en el hidrocarburo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes
seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, oxo y tiocarbonilo,

10 el engarce comprende al menos una cadena de 3 a 5 átomos que une mediante puentes X^5 a X^7 , el engarce no
comprende ninguna cadena de menos de 3 átomos que une mediante puentes X^5 y X^7 , y
de 1 a 2 de los átomos de la cadena son nitrógeno.

3. Un compuesto o una sal de la reivindicación 1, donde:

15 cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno,
ciano, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , nitro, alcóxicarbonilo C_1-C_6 , alquilsulfanilo C_1-C_6 , fenilo, feniloxi, fenil-alcoxi
 C_1-C_6 , fenilsulfanilo, fenil-alquilsulfanilo C_1-C_6 , heteroarilo, heteroariloxi, heteroaril-alcoxi C_1-C_6 , heteroarilsulfanilo
y heteroaril-alquilsulfanilo C_1-C_6 , donde:

20 el alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcóxicarbonilo C_1-C_6 , alquilsulfanilo C_1-C_6 , fenilo, feniloxi, fenil-alcoxi C_1-C_6 ,
fenilsulfanilo, fenil-alquilsulfanilo C_1-C_6 , heteroarilo, heteroariloxi, heteroaril-alcoxi C_1-C_6 , heteroarilsulfanilo y
heteroaril-alquilsulfanilo C_1-C_6 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados
independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halo-alquilo
 C_1-C_6 , halo-alcoxi C_1-C_6 , alquilsulfanilo C_1-C_6 y halo-alquilsulfanilo C_1-C_6 ;

25 X^1 se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- y -NH-, donde:

el -NH- está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo
 C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , carbociclilo C_3-C_6 y carbociclilo C_3-C_6 -alquilo
 C_1-C_6 , donde:

30 cualquiera de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados
independientemente;

35 X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_3-C_4 de cadena lineal, alquenilo C_3-C_4 de cadena lineal,
alquinilo C_3-C_4 de cadena lineal y carbociclilo C_4-C_6 , donde:

el alquilo C_3-C_4 de cadena lineal, alquenilo C_3-C_4 de cadena lineal, alquinilo C_3-C_4 de cadena lineal y carbociclilo
 C_3-C_4 están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos C_1-C_6 seleccionados independientemente;

40 X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -O-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, y -NH-, donde:

el -CH₂- está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el
grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 y ciclopropilo, y

45 el -NH- está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo
 C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , carbociclilo C_3-C_6 y carbociclilo C_3-C_6 -alquilo
 C_1-C_6 , donde:

cualquiera de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados
independientemente;

50 X^4 se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂- y -NH-, donde:

el -CH₂- está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre
el grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 y alquenilo C_2-C_6 , y

55 el -NH- está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo
 C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , carbociclilo C_3-C_6 , y carbociclilo C_3-C_6 -alquilo
 C_1-C_6 , donde:

60 cualquiera de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados
independientemente;

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -O-, -C(S)-, -C(O)-, -S(O)-, y -S(O)₂-, donde:

65 el -CH₂- está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el
grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 y ciclopropilo;

X^6 es un engarce, donde:

el engarce es un hidrocarburo, donde:

el engarce comprende uno o más átomos de nitrógeno, y

uno o más de los carbonos en el hidrocarburo están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidróxi, alcoxi C_1-C_6 , oxo y tiocarbonilo,

el engarce comprende al menos una cadena de 3 a 5 átomos que une mediante puentes X^5 a X^7 , el engarce no comprende ninguna cadena de menos de 3 átomos que une mediante puentes X^5 y X^7 , y de 1 a 2 de los átomos de la cadena son nitrógeno;

X^7 se selecciona del grupo que consiste en un enlace, $-O-$, $-C(O)-$, $-NH-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-C(O)-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-S-$, $-S(O)-CH_2-$, $-CH_2-S(O)-$, $-S(O)_2-CH_2-$ y $-CH_2-S(O)_2-$, donde:

el $-NH-$ está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 , y

el $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-C(O)-CH_2-$, $-CH_2-C(O)-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-NH-CH_2-$, $-CH_2-NH-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-S-$, $-S(O)-CH_2-$, $-CH_2-S(O)-$, $-S(O)_2-CH_2-$ y $-CH_2-S(O)_2-$ están opcionalmente sustituidos con uno o más alquilos C_1-C_6 seleccionados independientemente;

Z^1 se selecciona entre el grupo que consiste en N y CH, donde:

el CH está sustituido con un sustituyente seleccionada entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, aminosulfonilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxycarbonilo C_1-C_6 , alquilsulfanilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , fenilo, fenilsulfanilo, fenilsulfonilo, fenilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilsulfanilo, heteroarilsulfonilo y heteroarilsulfonilo, donde:

el alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxycarbonilo C_1-C_6 , alquilsulfanilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , alquilsulfanilo C_1-C_6 , fenilo, fenilsulfanilo, fenilsulfonilo, fenilsulfonilo, heteroarilo, heteroarilsulfanilo, heteroarilsulfonilo y heteroarilsulfonilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C_1-C_6 y el aminosulfonilo está opcionalmente sustituido con hasta dos alquilos C_1-C_6 seleccionados independientemente;

Z^2 se selecciona entre el grupo que consiste en N y CH, donde:

el CH está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en ciano, halógeno, nitro, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halo-alquilo C_1-C_6 y halo-alquilsulfanilo C_1-C_6 ;

cada uno de Z^3 , Z^4 y Z^5 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en N y CH, donde:

el CH está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alquilsulfanilo C_1-C_6 , halo-alquilo C_1-C_6 , halo-alcoxi C_1-C_6 y halo-alquilsulfanilo C_1-C_6 ; y

cada heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 6 miembros.

4. Un compuesto o una sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3, donde:

cada uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fenilo, fenoxi y benciloxi, donde:

el alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fenilo, fenoxi y benciloxi están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halo-alquilo C_1-C_6 y halo-alcoxi C_1-C_6 ;

X^2 es carbociclilo C_4-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más alquilos C_1-C_6 seleccionados independientemente;

X^4 se selecciona entre el grupo que consiste en $-CH_2-$ y $-NH-$, donde:

el $-CH_2-$ está opcionalmente sustituido con hasta dos alquilos C_1-C_6 seleccionados independientemente, y el $-NH-$ está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , carbociclilo C_3-C_6 y carbociclilo C_3-C_6 -alquilo C_1-C_6 , donde:

cualquiera de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más halógenos seleccionados

independientemente; y

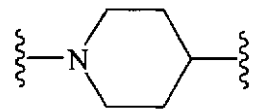
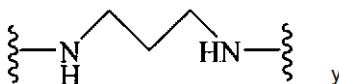
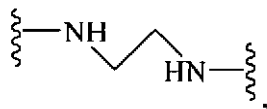
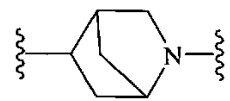
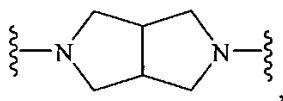
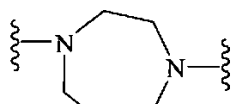
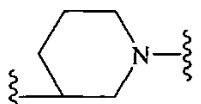
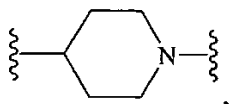
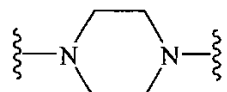
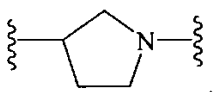
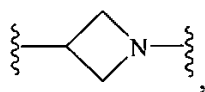
Z^1 se selecciona entre el grupo que consiste en N y CH, donde:

el CH está sustituido con un sustituyente seleccionada entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, aminosulfonilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcocarbonilo C_1-C_6 , alquilsulfanilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , fenilsulfonilo y heteroarilo, donde:

el alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcocarbonilo C_1-C_6 , alquilsulfanilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , alquilsulfonilo C_1-C_6 , alquilsulfanilo C_1-C_6 , fenilsulfonilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo C_1-C_6 . y

el aminosulfonilo está opcionalmente sustituido con hasta dos alquilos C_1-C_6 seleccionados independientemente.

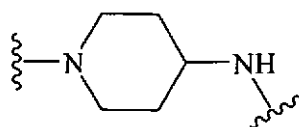
5. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde X^6 se selecciona entre el grupo de engarces que consiste en:



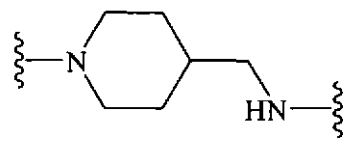
donde:

cualquiera de dichos grupos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , oxo y tiocarbonilo.

6. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde X^6 se selecciona entre el grupo de engarces que consiste en:



y

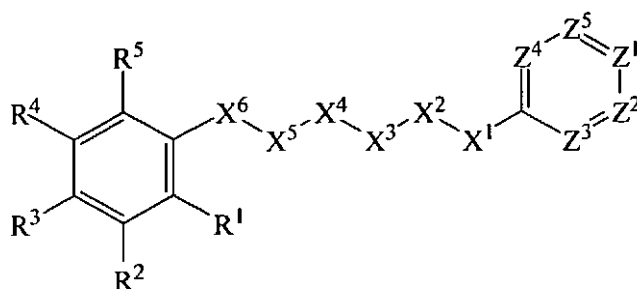


donde

cualquiera de dichos grupos está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , oxo y tiocarbonilo.

7. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5 y 6, donde:

el compuesto se corresponde en estructura a la Fórmula (I-7):



(I-7);

tres de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fenilo, fenoxi y benciloxi, donde:

el alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fenilo, fenoxi y benciloxi están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y halo-alquilo C_1-C_6 ;

los dos restantes de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno;
 X^1 se selecciona entre el grupo que consiste en -O- y -NH-, donde:

el -NH- está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 ;

X^2 se selecciona entre el grupo que consiste en ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo;

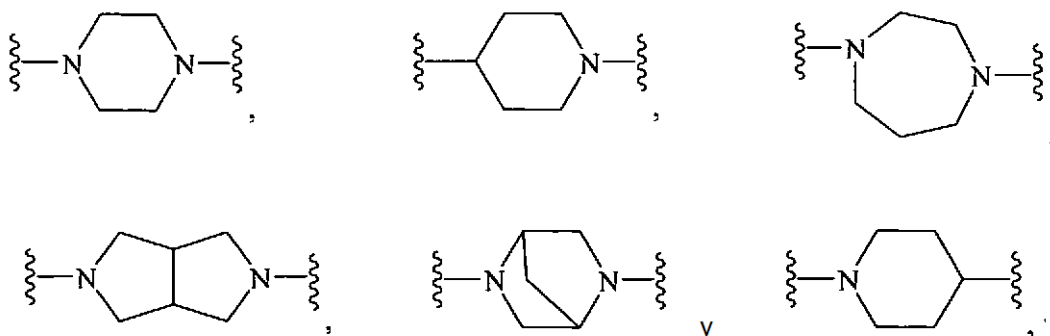
X^3 se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -O- y -C(O)-;

X^4 se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂- y -NH-, donde:

el -CH₂- está opcionalmente sustituido con hasta dos alquilos C_1-C_6 seleccionados independientemente, y el -NH- está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 ;

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -C(S)-, -C(O)- y -S(O)₂-;

X^6 se selecciona entre el grupo de engarces que consiste en:



donde:

cualquiera de dichos grupos está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 y oxo;

Z^1 es CH sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, halo-alcoxi C_1-C_6 y halo-alquilsulfanilo C_1-C_6 ;

Z^2 es CH opcionalmente sustituido con halo-alquilo C_1-C_6 ;

dos de Z^3 , Z^4 y Z^5 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en N y CH, donde:

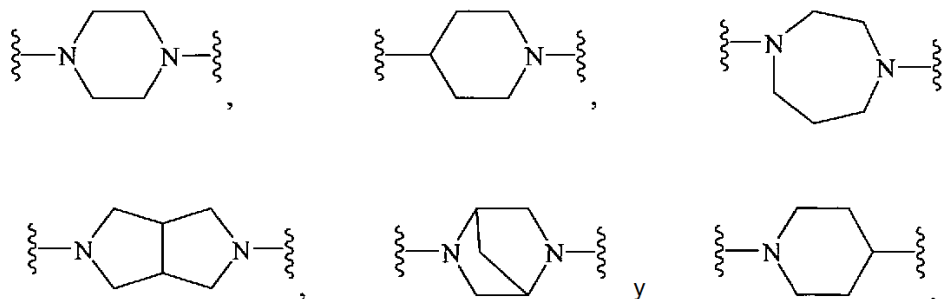
el CH está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 ; y

el restante de Z^3 , Z^4 y Z^5 es CH.

8. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 7, donde:

tres de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, flúor, ciano, nitro, metilo, *tert*-butilo, *n*-propilo, trifluorometilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi,

trifluorometanosulfonilo, *iso*-butoxi, fenilo, fenoxi, benciloxi y 4-trifluorometilbenciloxi;
 los dos restantes de R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno;
 X¹ se selecciona entre el grupo que consiste en -O-, -NH- y -N(CH₃)-;
 X⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -C(H)(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -NH- y -N(CH₃)-;
 X⁶ se selecciona entre el grupo de engarces que consiste en:

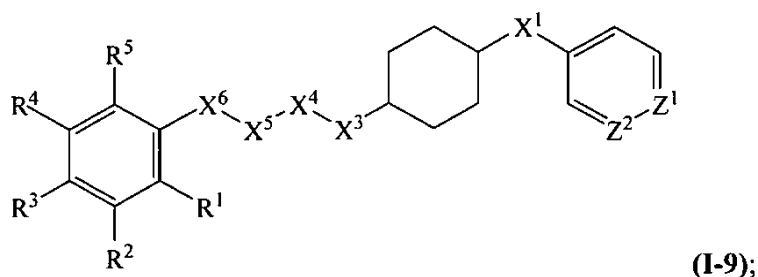


donde:

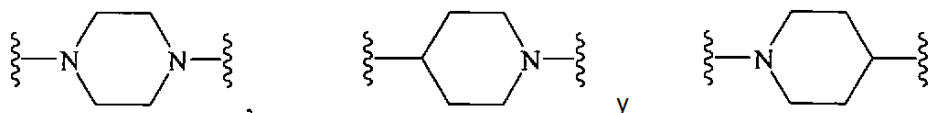
cualquiera de dichos grupos está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo y oxo;
 Z¹ es CH sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en cloro, nitro, ciano, trifluorometoxi y trifluorometilsulfanilo;
 Z² es CH opcionalmente sustituido con trifluorometilo;
 dos de Z³, Z⁴ y Z⁵ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, CH y C(CH₃); y el restante de Z³, Z⁴ y Z⁵ es CH.

9. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 8, donde:

el compuesto se corresponde en estructura a la Fórmula (I-9):



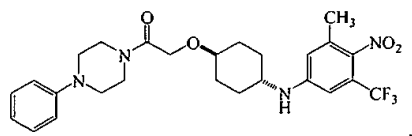
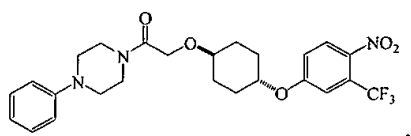
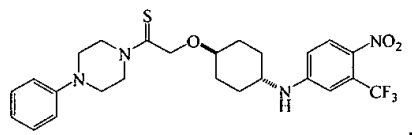
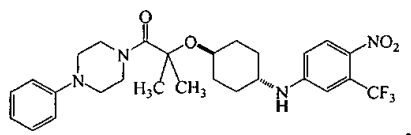
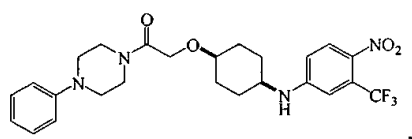
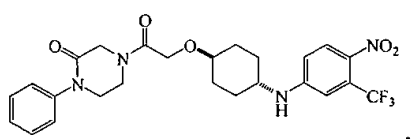
X¹ se selecciona entre el grupo que consiste en -NH- y -N(CH₃)-;
 X⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂- y -C(O)-; y
 X⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-, -C(H)(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -NH- y -N(CH₃)-;
 X⁶ se selecciona entre el grupo de engarces que consiste en:

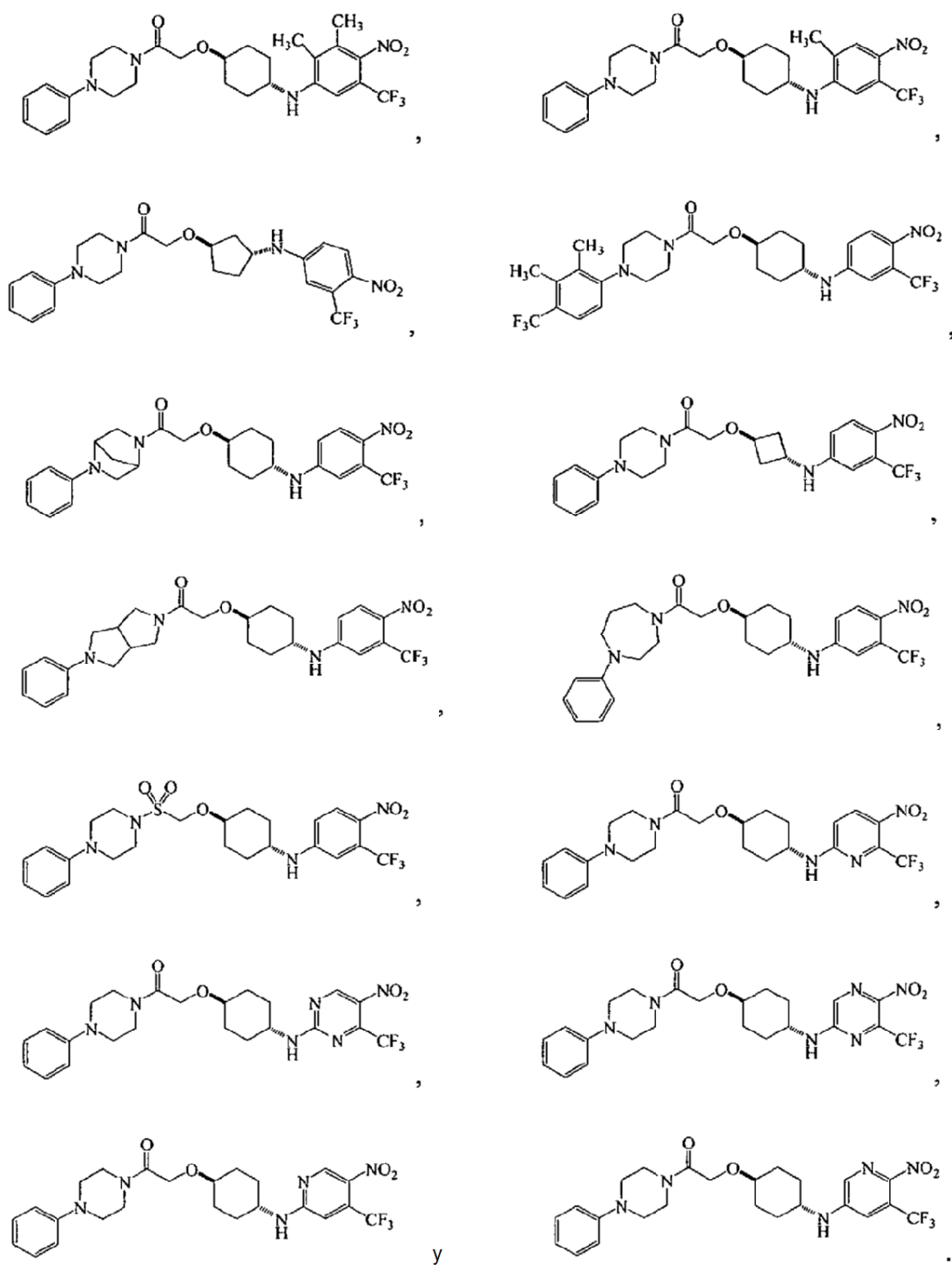


donde:

cualquiera de dichos grupos está opcionalmente sustituido con hasta dos metilos.

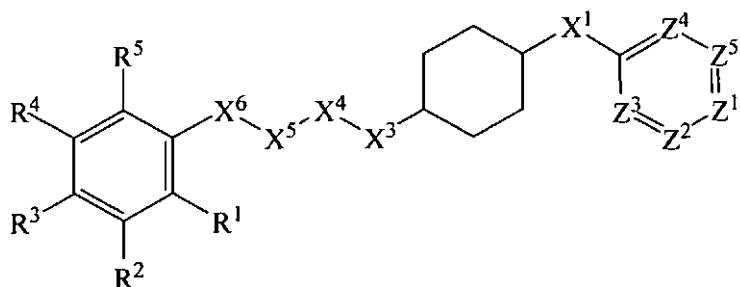
10. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:





11. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 7, donde:

5 el compuesto se corresponde en estructura a la Fórmula (I-11):



(I-11);

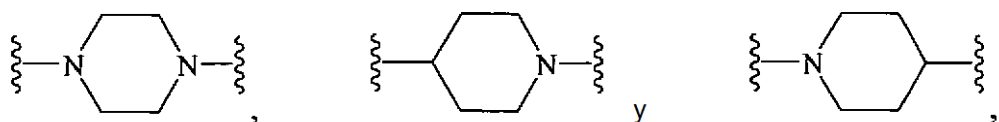
X^1 es -NH- opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 ;

X^4 se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂- y -NH-, donde:

el -CH₂- está opcionalmente sustituido con hasta dos alquilos C_1-C_6 seleccionados independientemente, y el -NH- está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 ;

X^5 se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂- y -C(O)-;

X^6 se selecciona entre el grupo de engarces que consiste en:

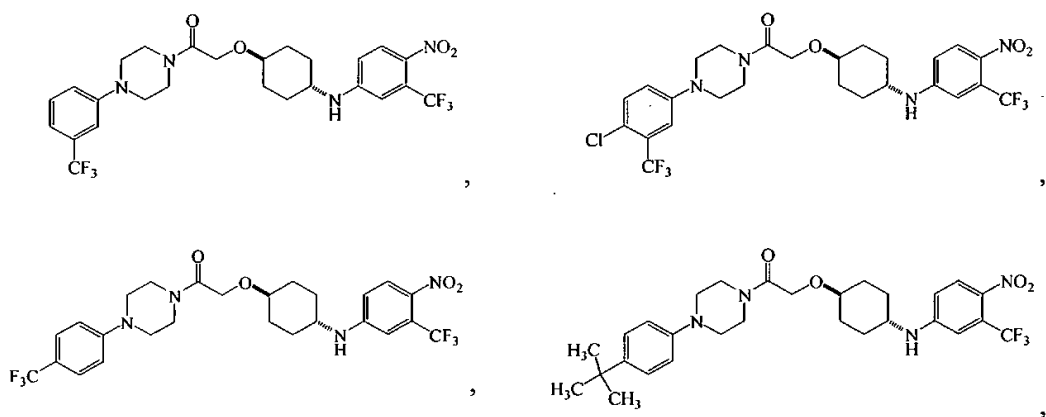


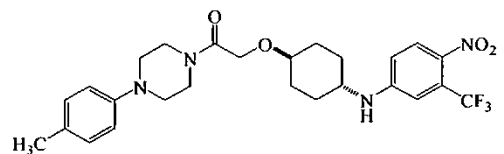
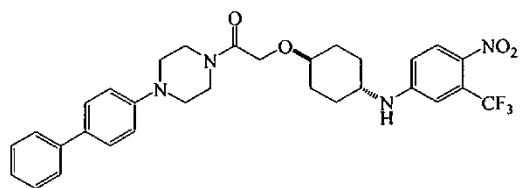
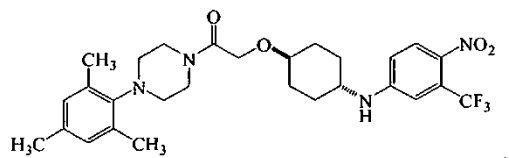
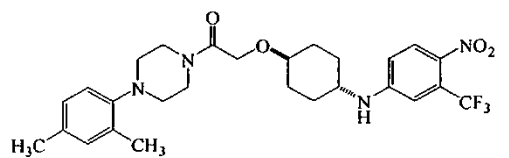
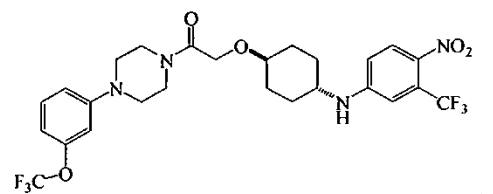
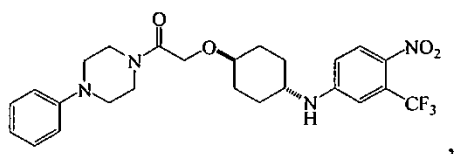
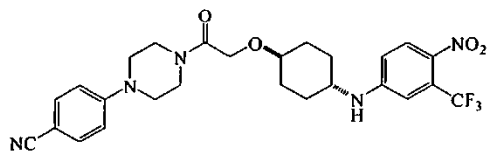
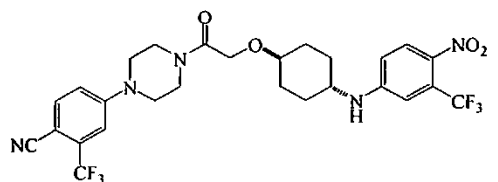
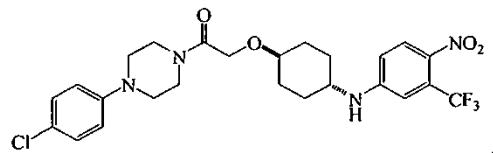
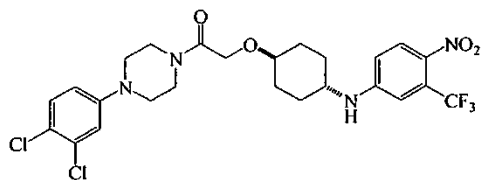
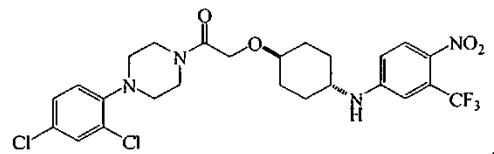
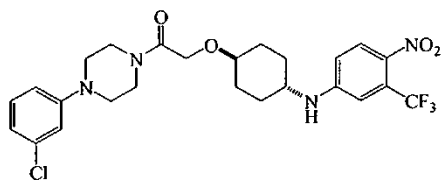
donde:

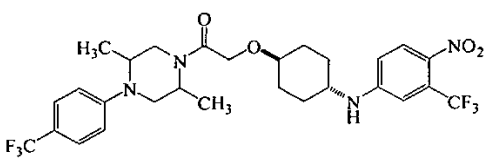
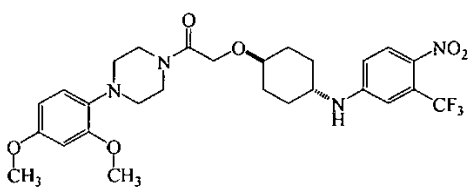
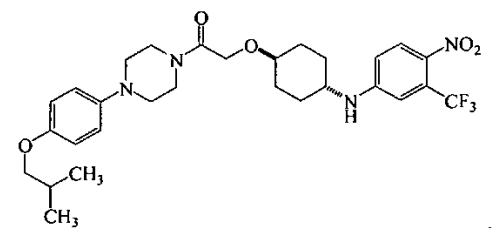
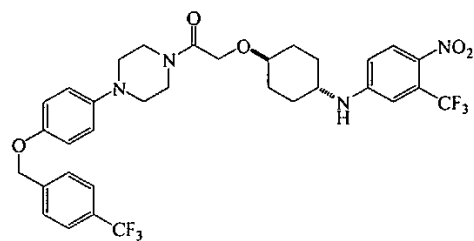
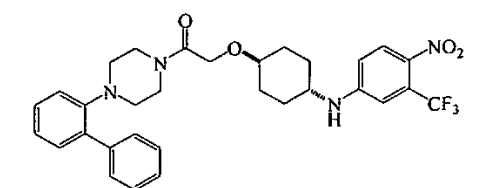
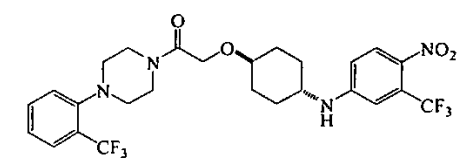
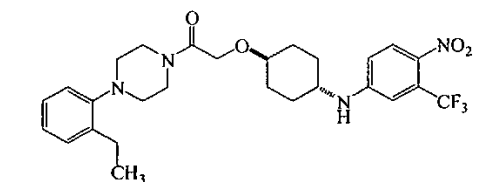
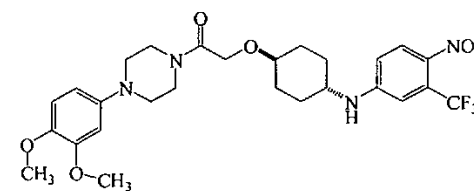
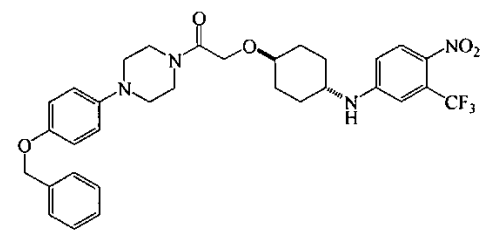
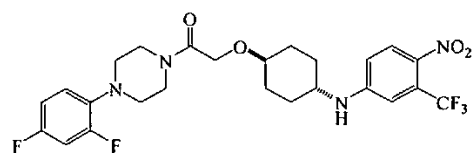
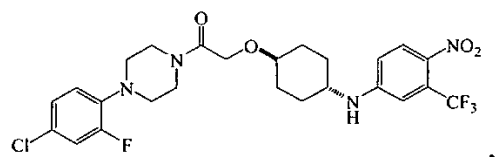
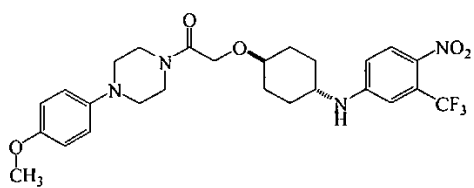
cualquiera de dichos grupos está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 y oxo; y

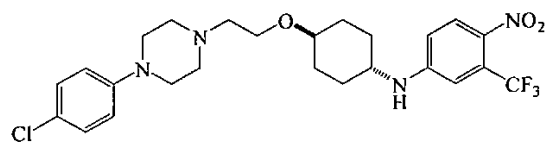
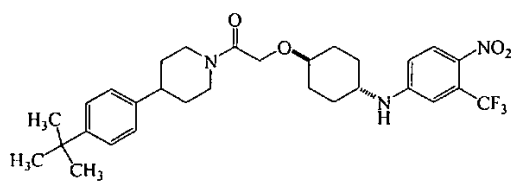
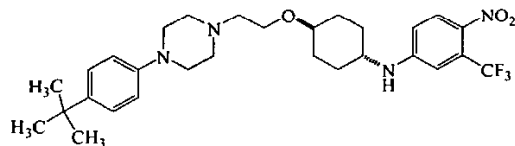
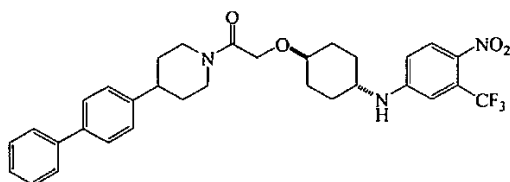
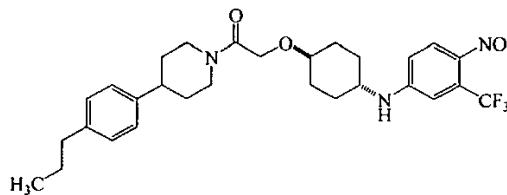
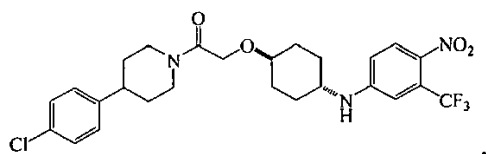
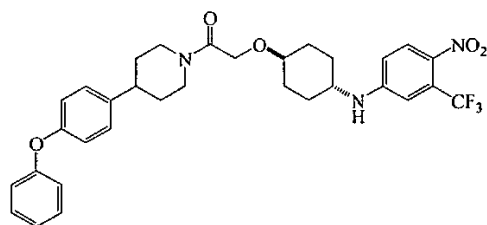
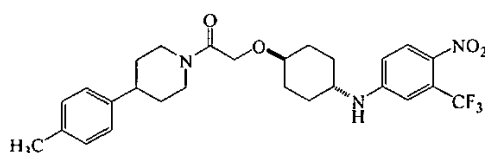
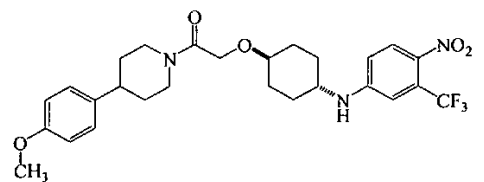
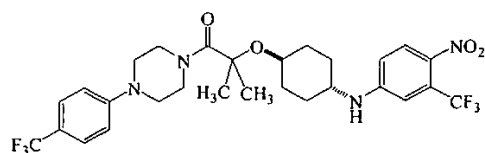
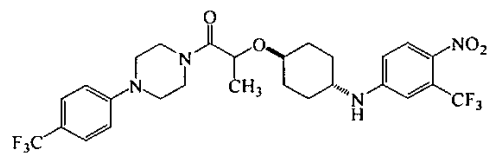
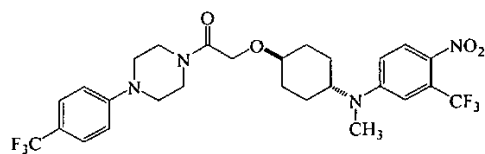
Z^3 , Z^4 , y Z^5 son cada uno CH.

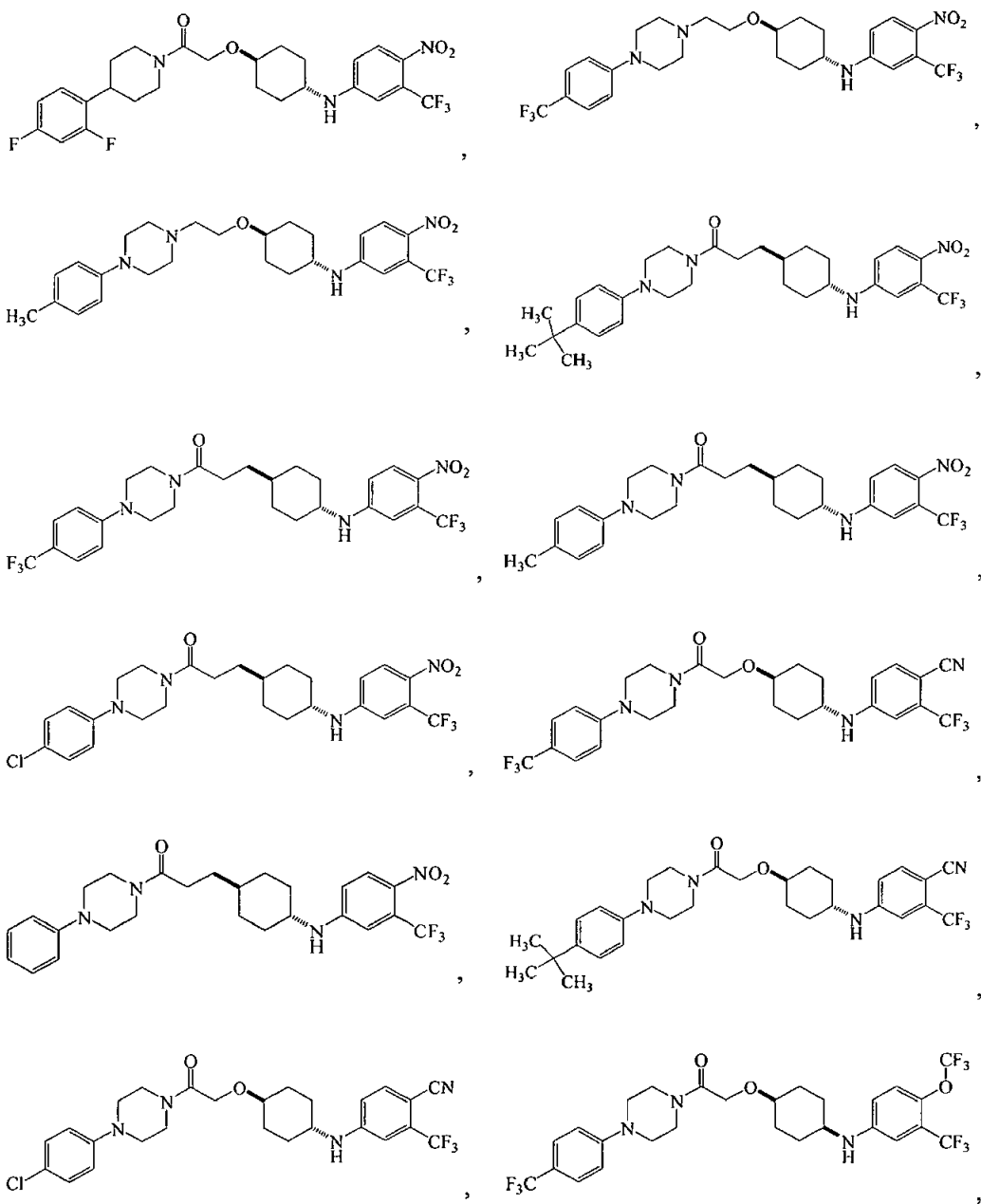
12. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

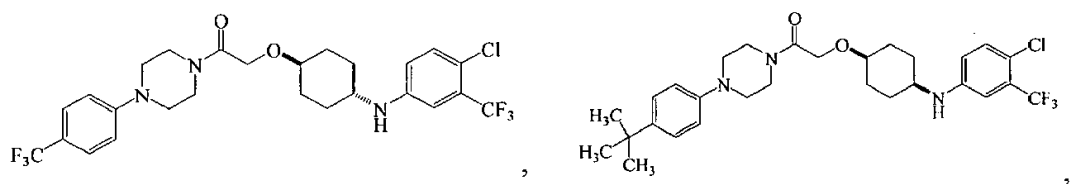
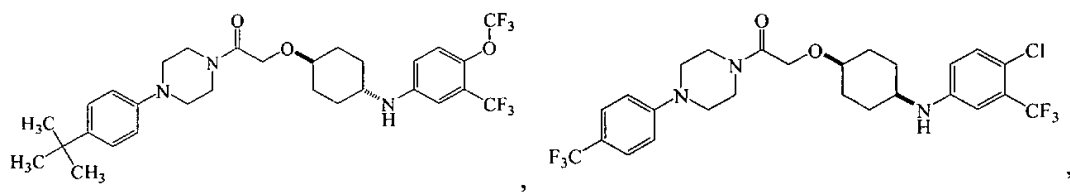
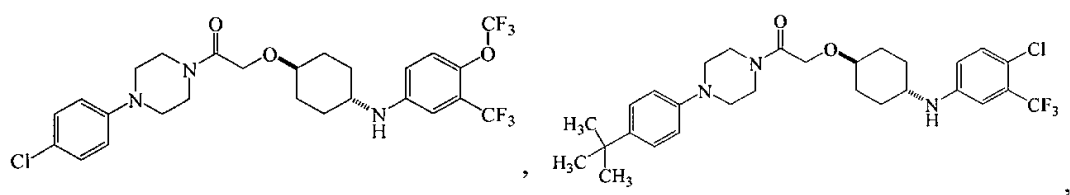
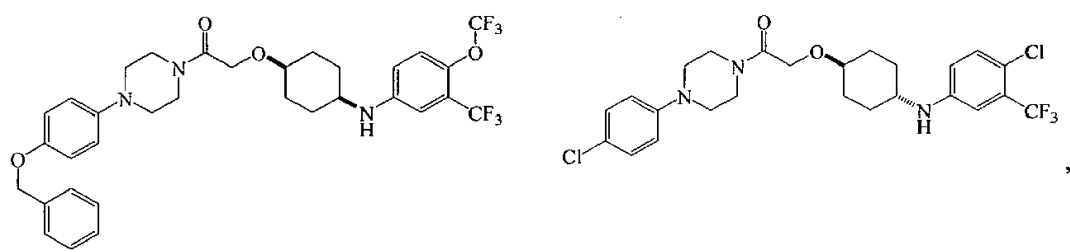
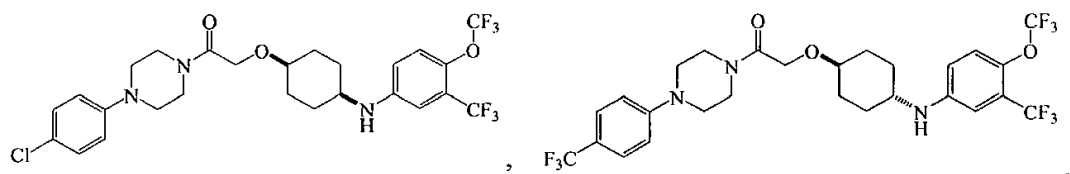
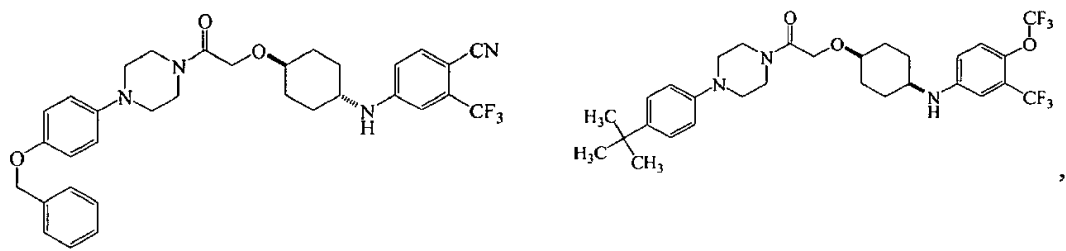


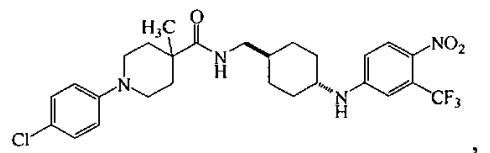
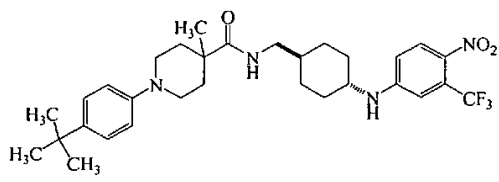
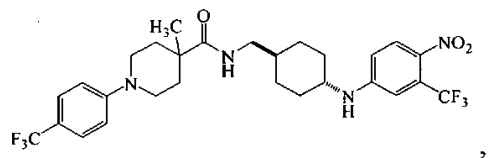
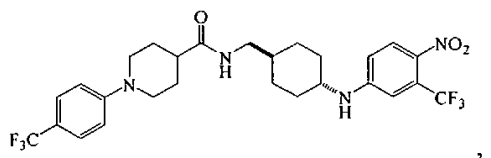
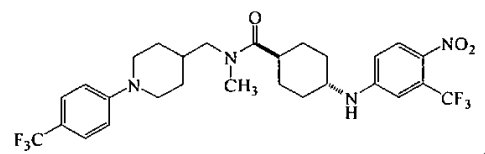
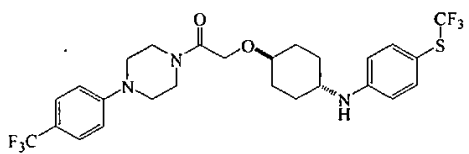
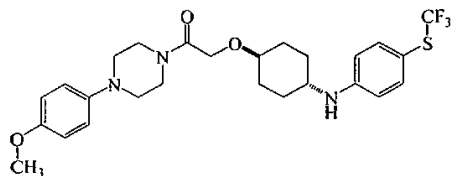
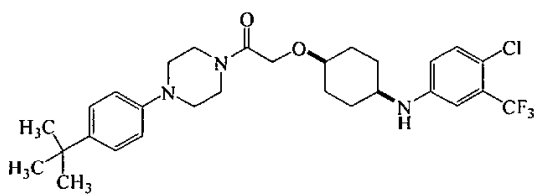
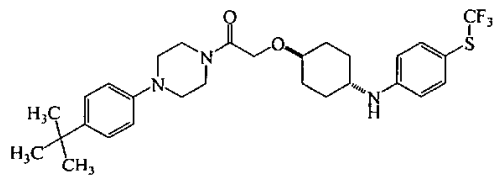
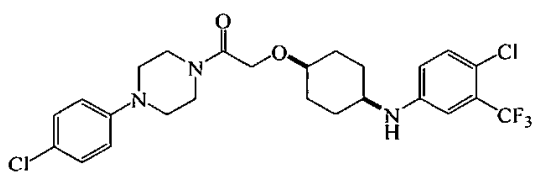
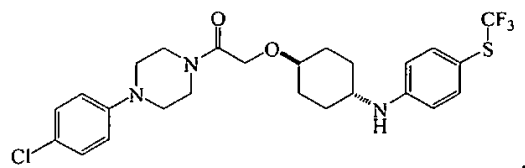
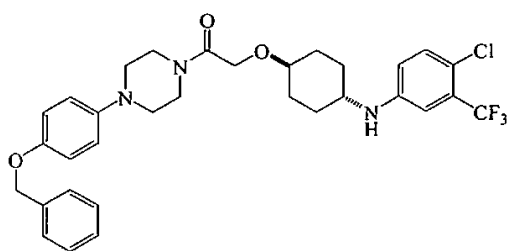


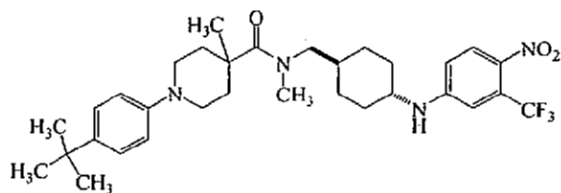
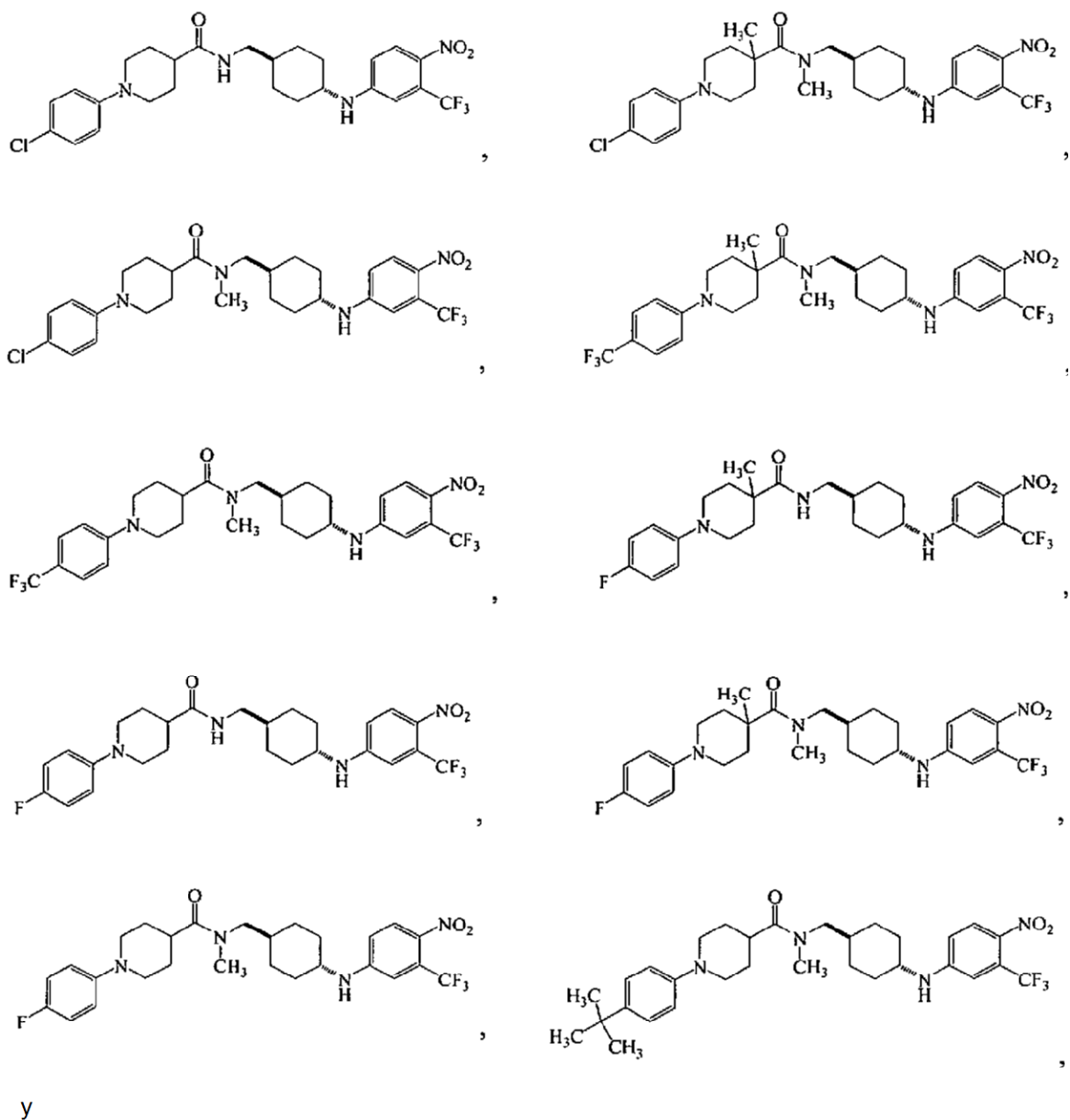










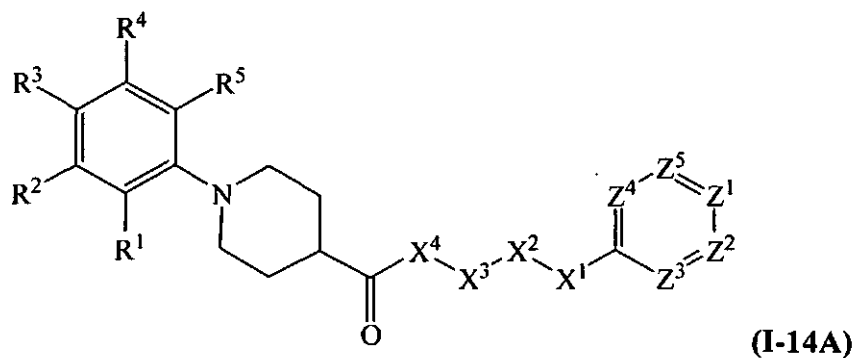


13. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, donde X^4 es $-CH_2-$ opcionalmente sustituido con hasta dos alquilo C_1-C_6 seleccionados independientemente.

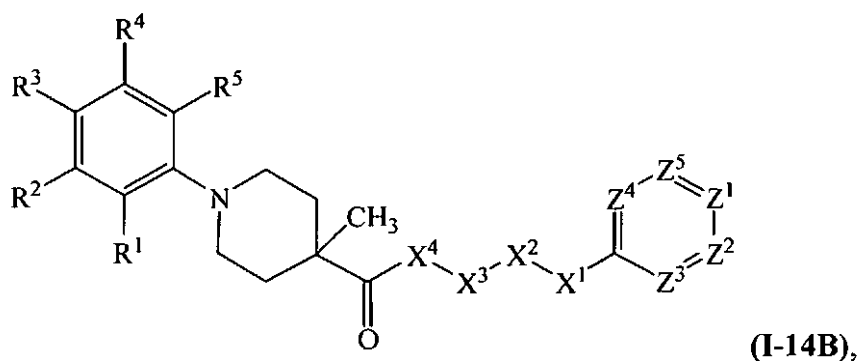
5

14. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, donde:

el compuesto se corresponde en estructura con una seleccionada entre el grupo que consiste en:



y



5

^y
X⁴ es -NH- opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆.

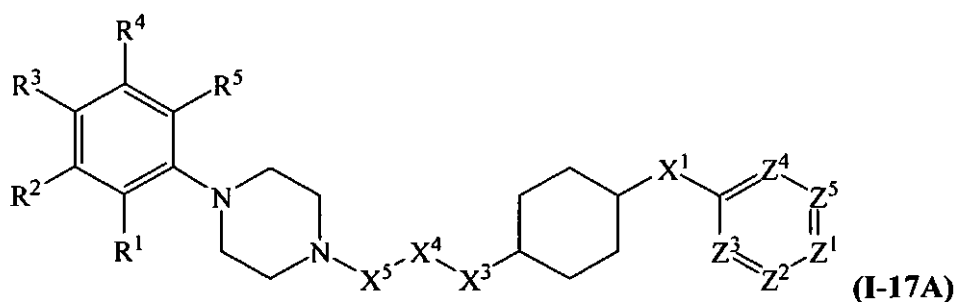
10 15. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, donde Z² es CH sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en ciano, halógeno, nitro, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆ y halo-alquilsulfanilo C₁-C₆.

15 16. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, donde R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fenilo, fenoxi y benciloxi, donde:

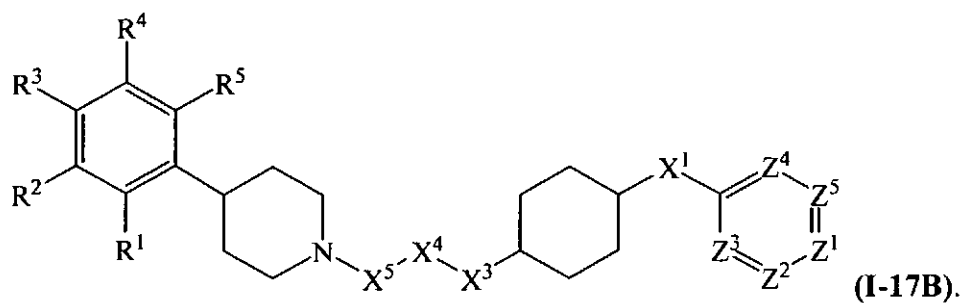
20 el alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, fenilo, fenoxi y benciloxi están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆ y halo-alcoxi C₁-C₆; y

al menos dos de R¹, R², R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno.

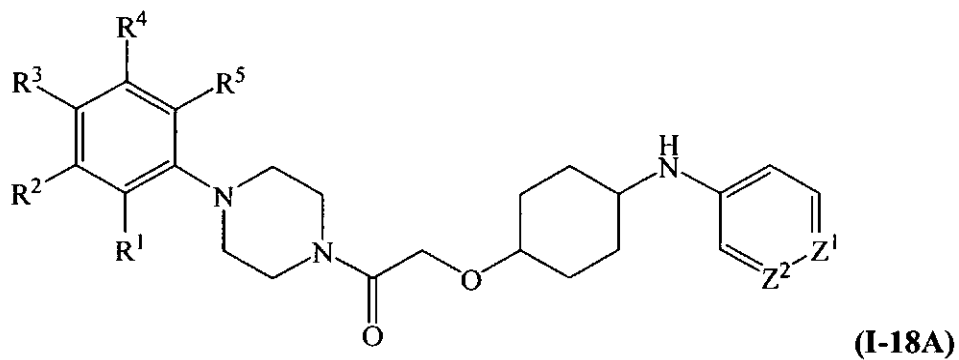
25 17. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, donde el compuesto se corresponde en estructura a una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en:



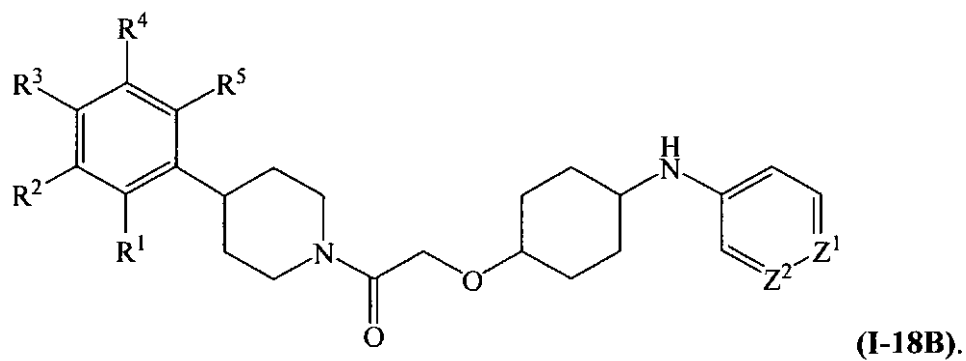
y



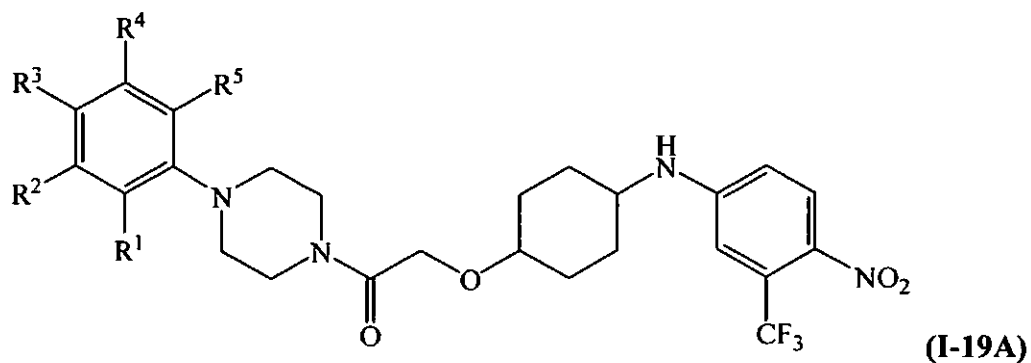
- 5 18. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, donde el compuesto se corresponde en estructura a una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en:



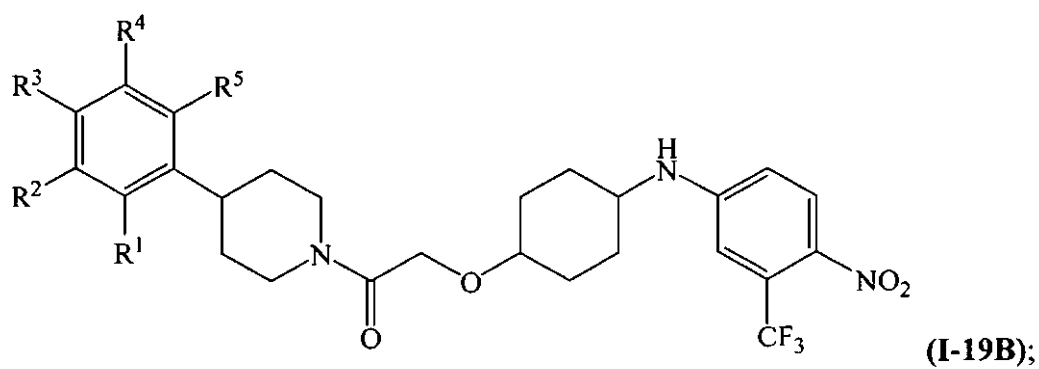
10 y



- 15 19. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 5, donde:
el compuesto se corresponde en estructura a una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en:



y



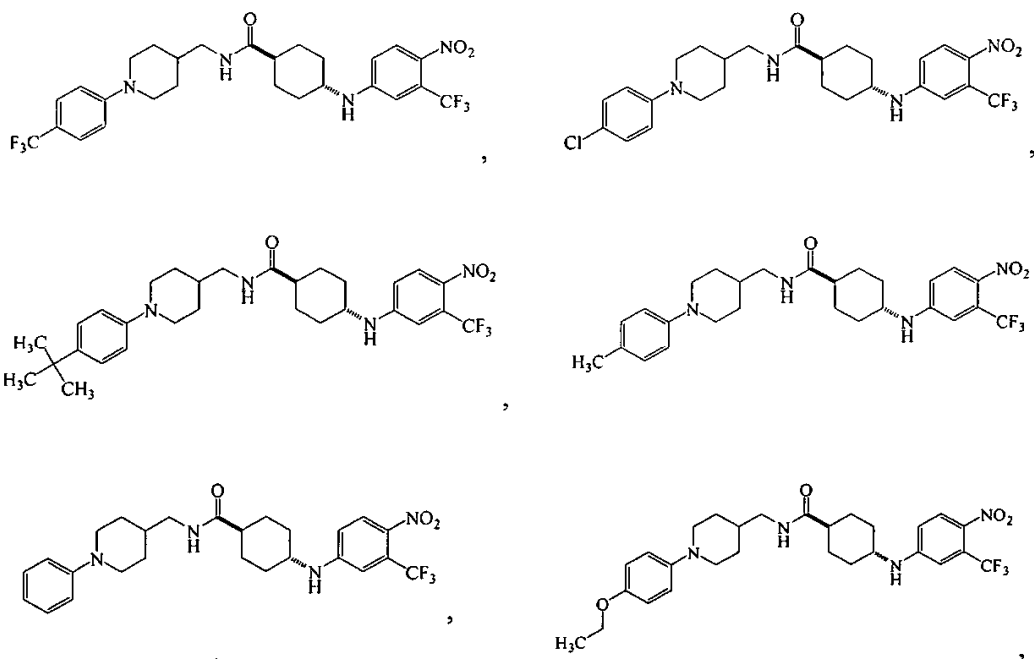
5

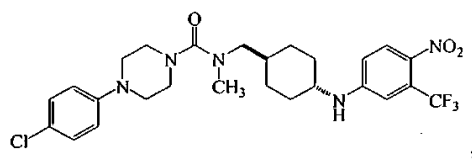
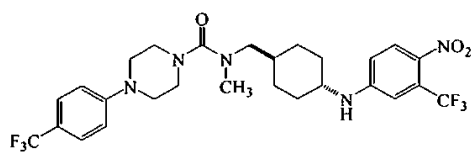
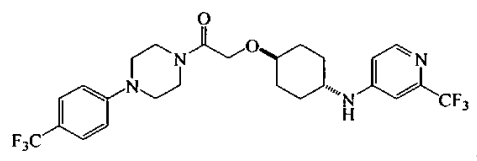
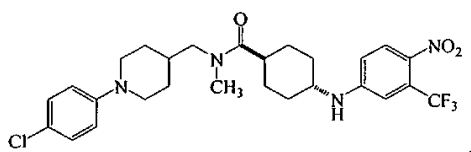
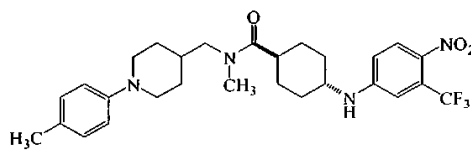
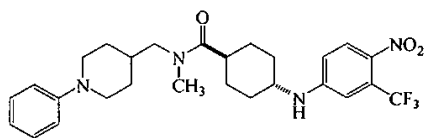
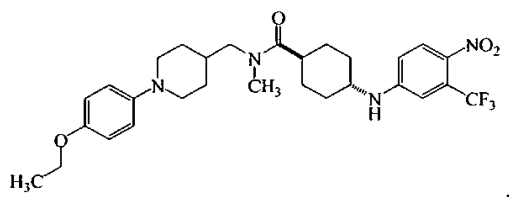
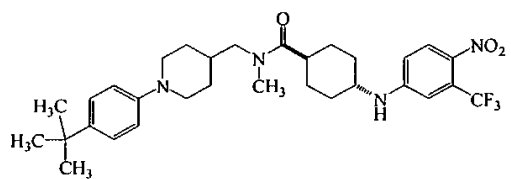
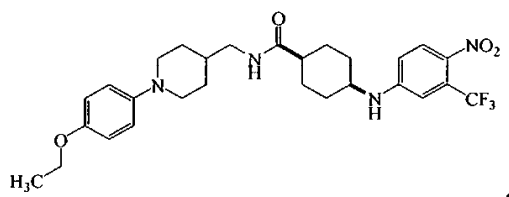
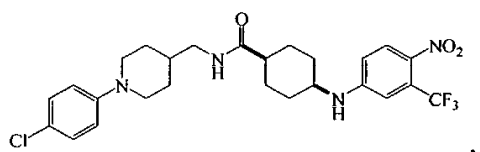
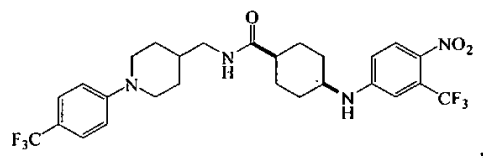
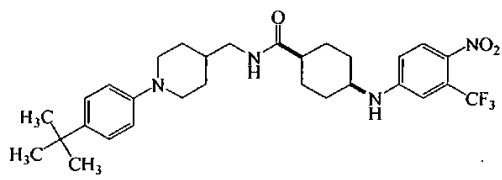
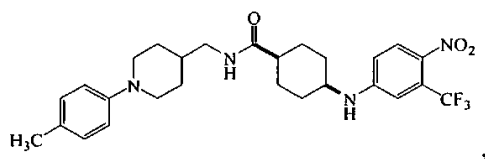
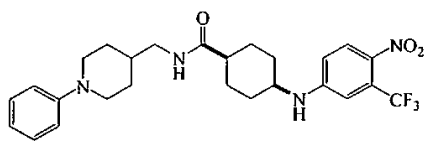
R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fenilo, fenoxi y benciloxi, donde:

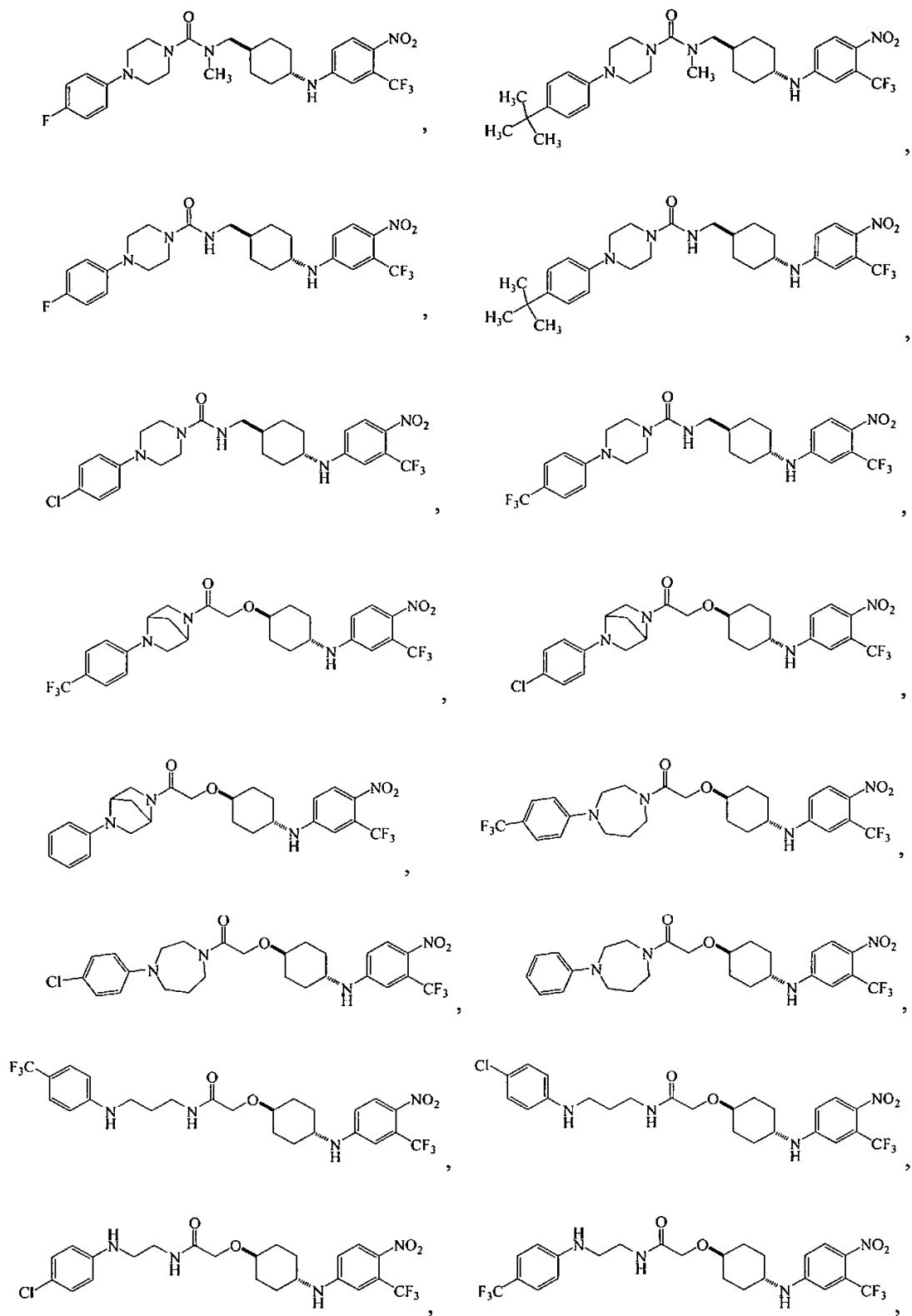
10 el alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , fenilo, fenoxi y benciloxi están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , halo-alquilo C_1-C_6 y halo-alcoxi C_1-C_6 ; y

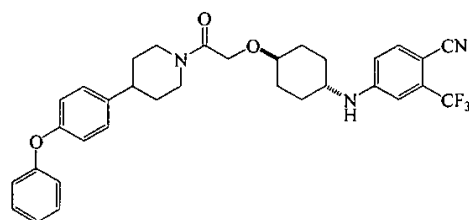
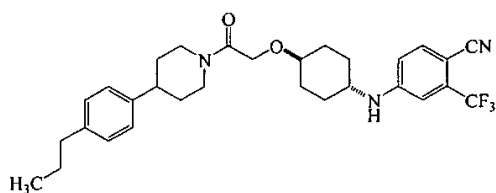
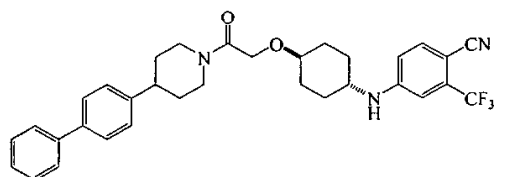
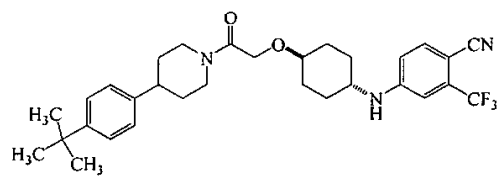
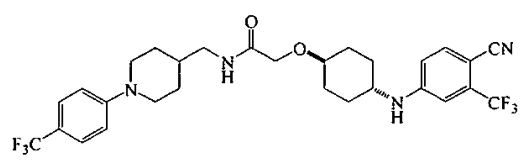
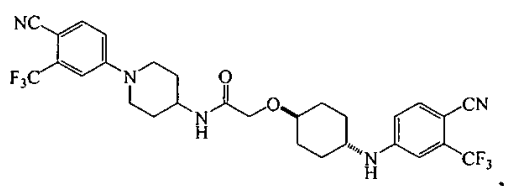
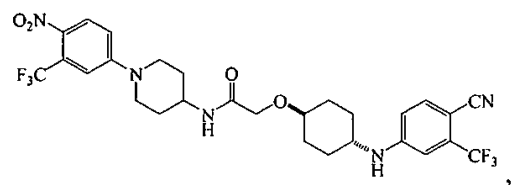
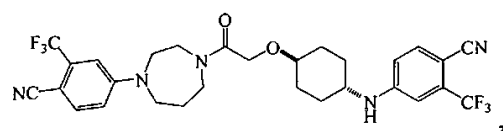
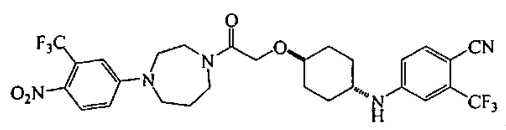
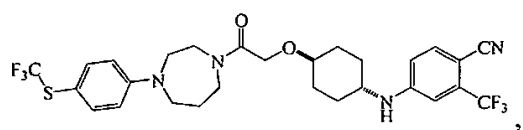
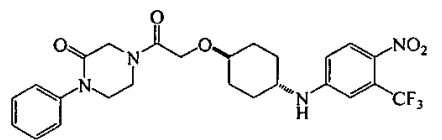
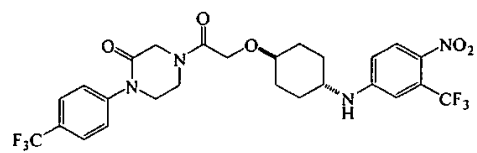
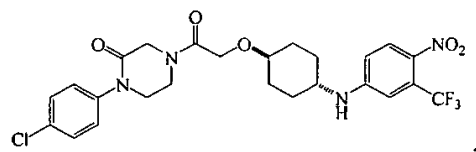
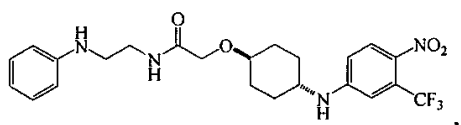
15 al menos dos de R^1 , R^2 , R^4 y R^5 son cada uno hidrógeno.

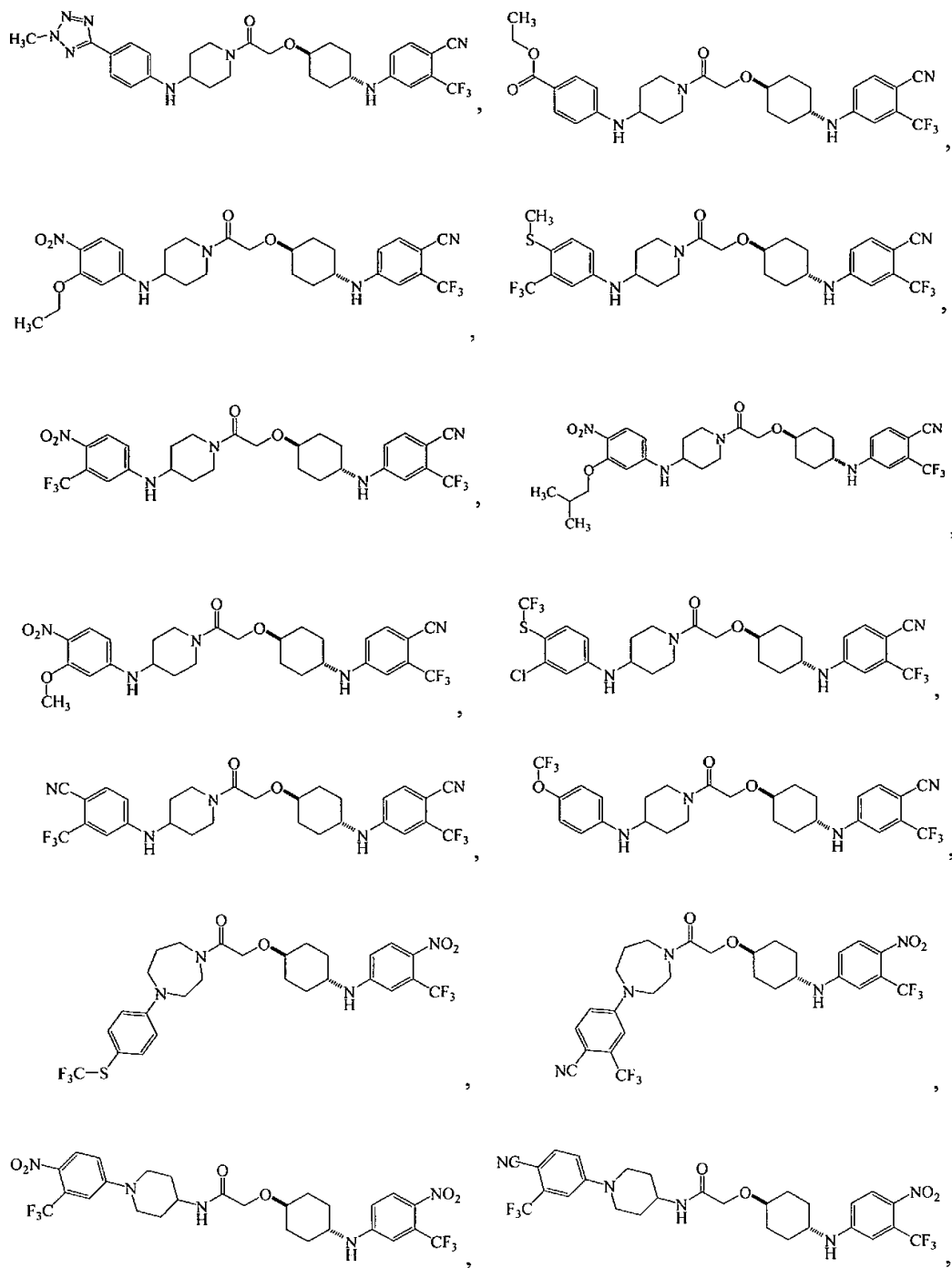
20. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

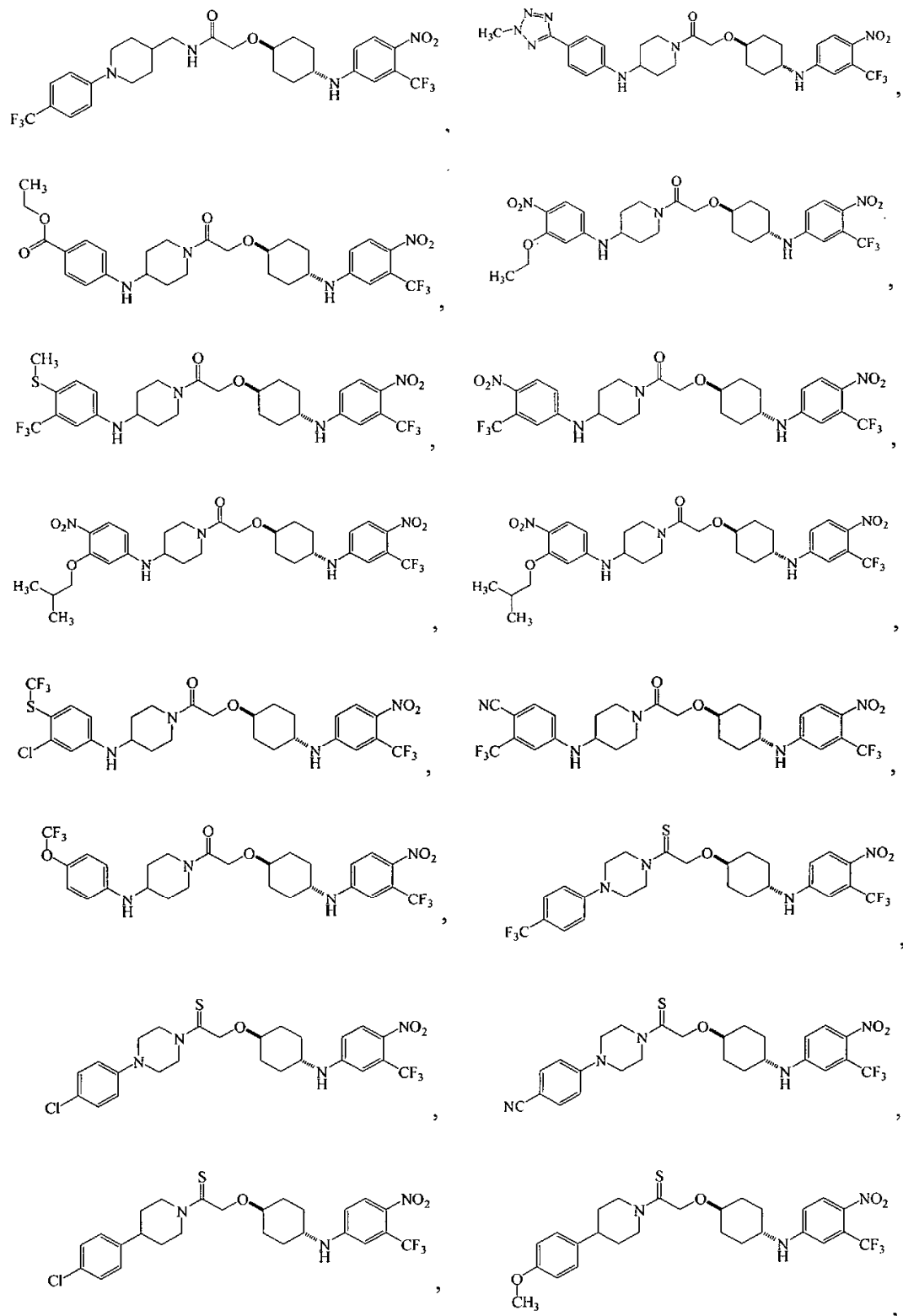


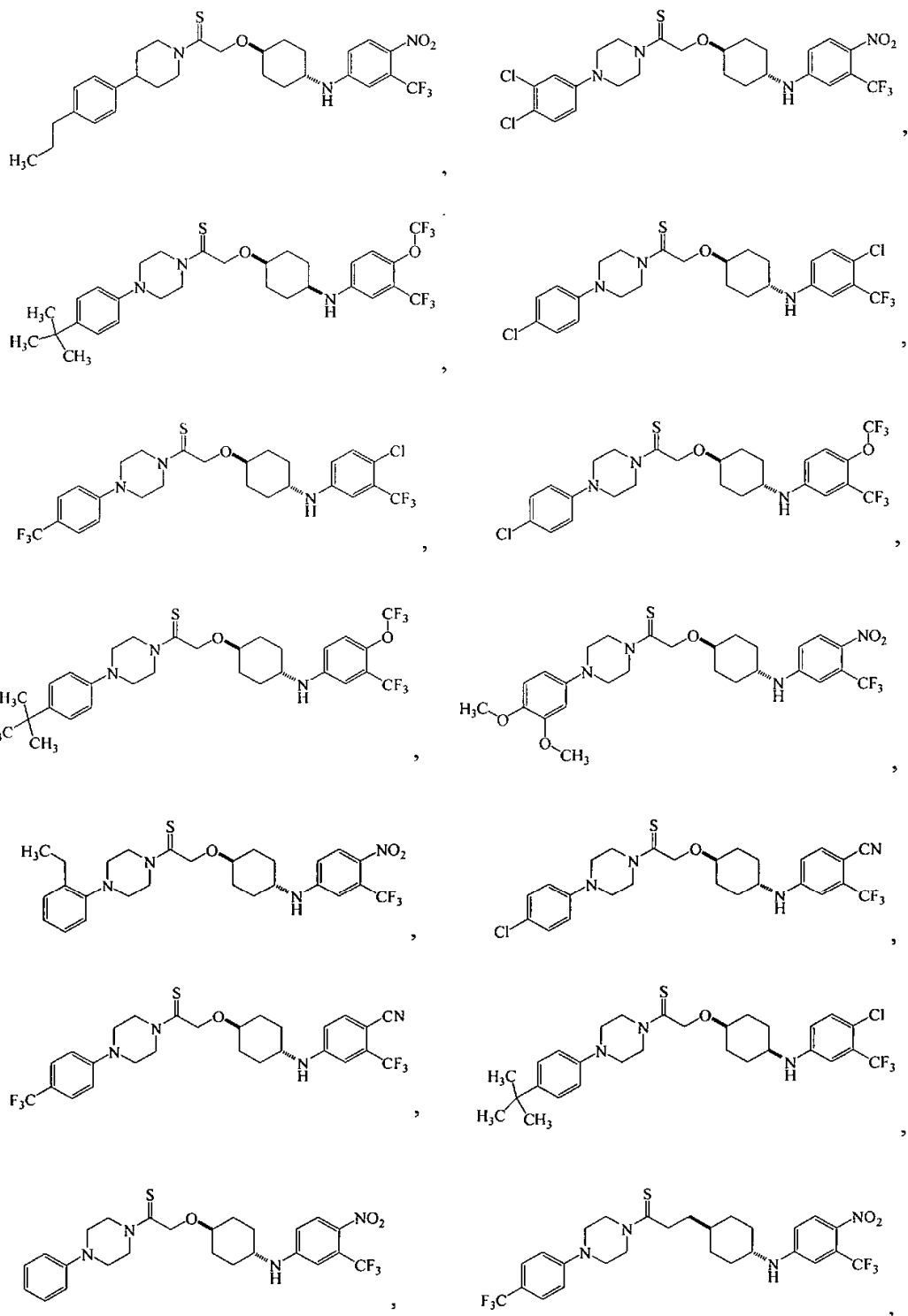


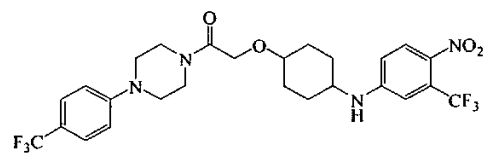
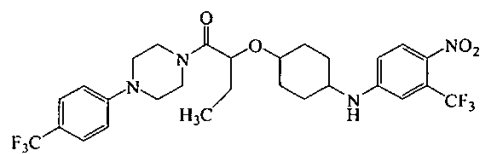
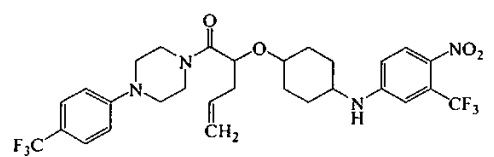
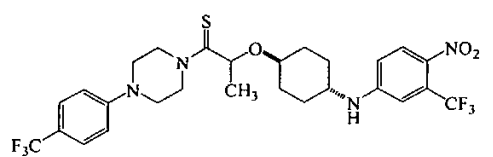
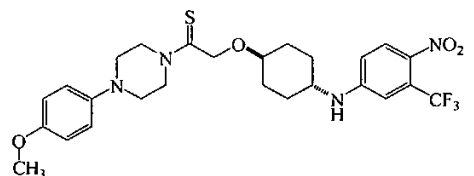
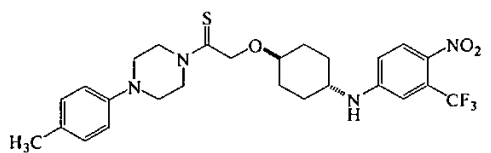
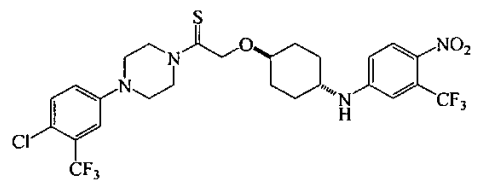
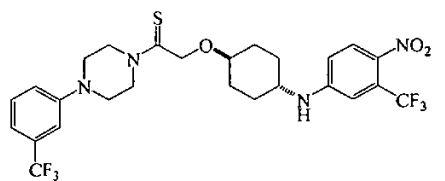
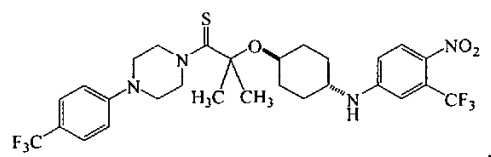
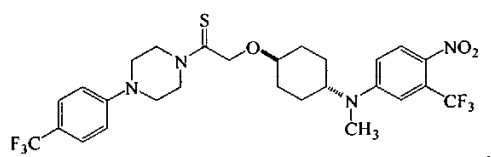
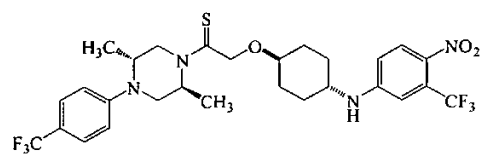
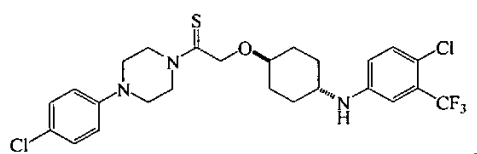
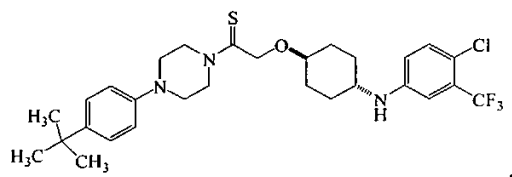
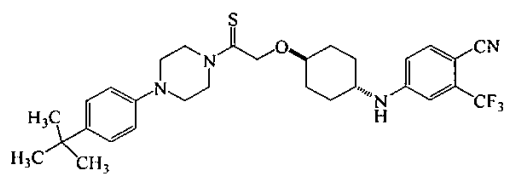


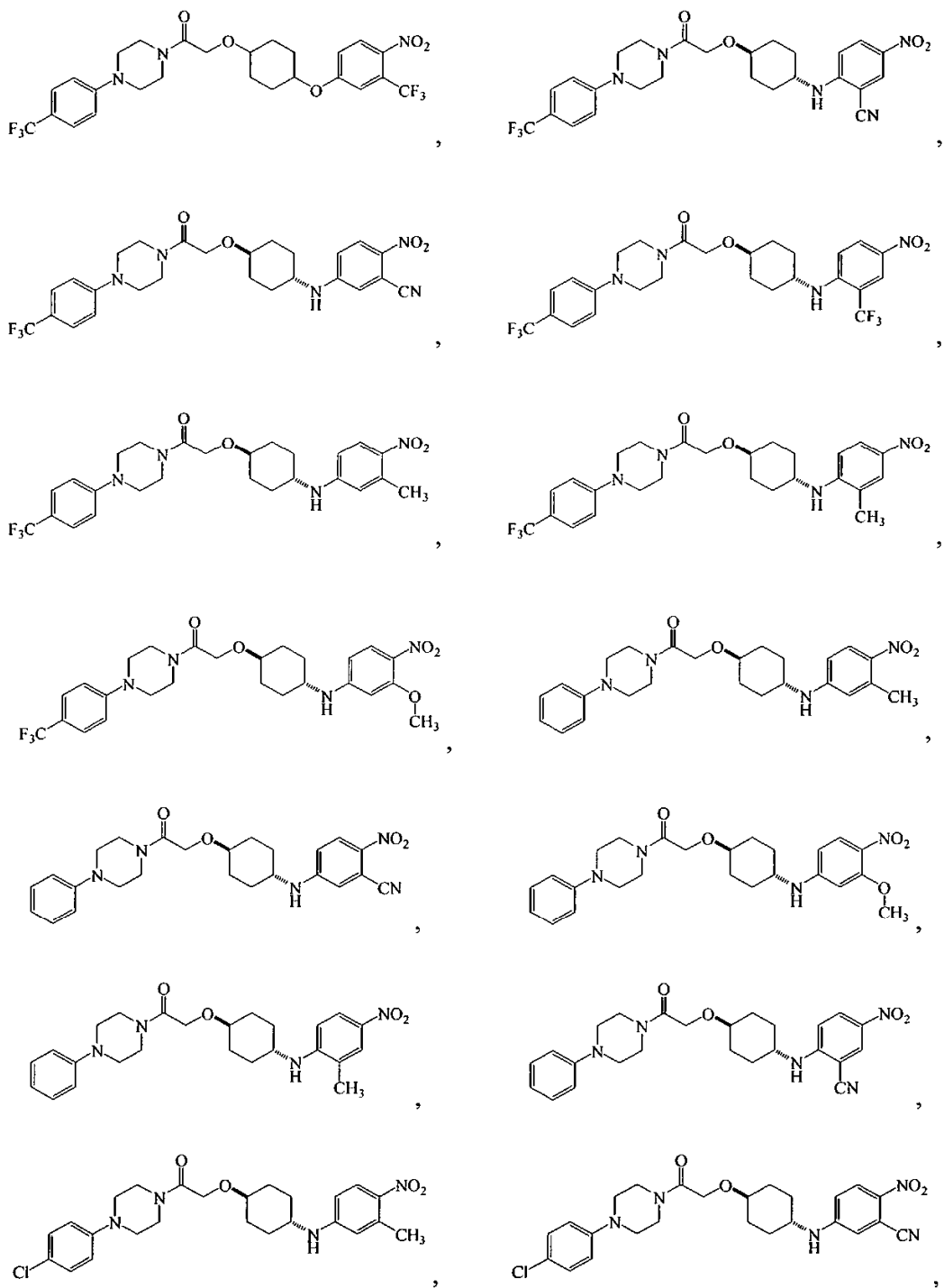


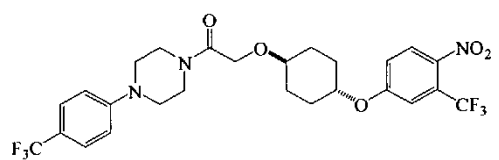
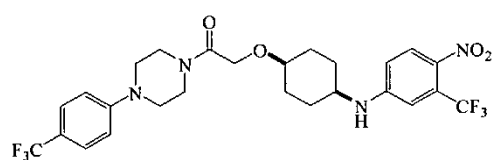
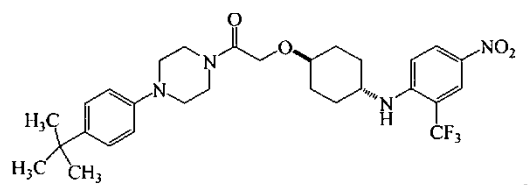
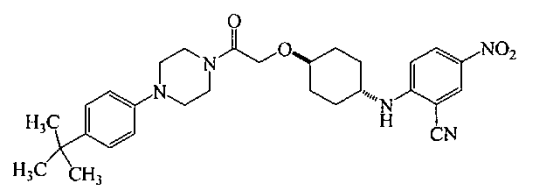
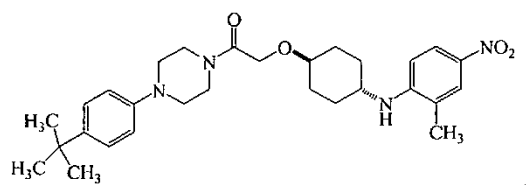
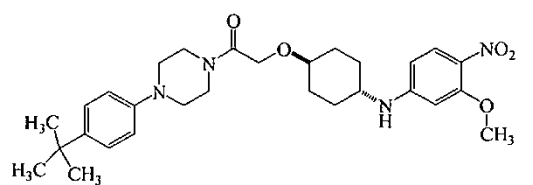
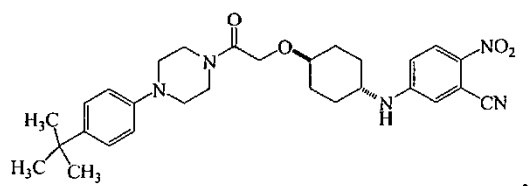
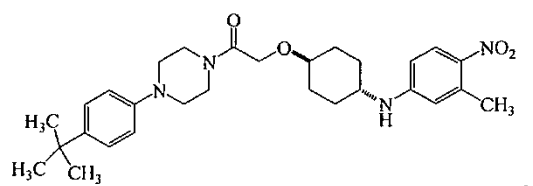
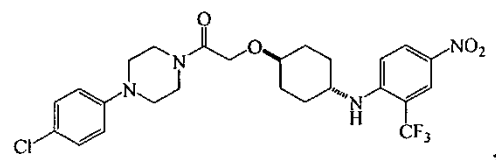
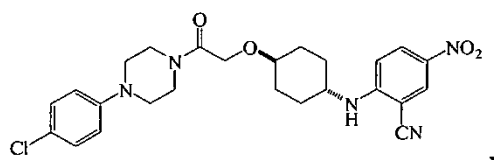
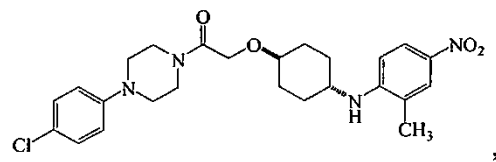
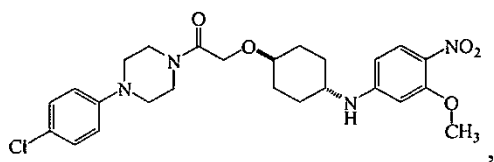


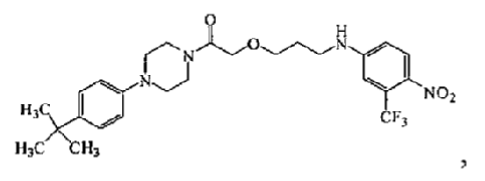
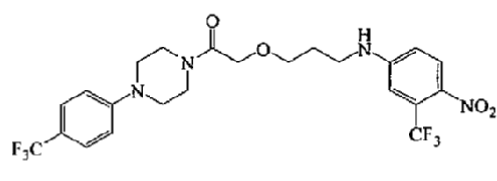
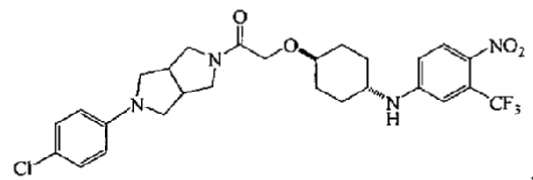
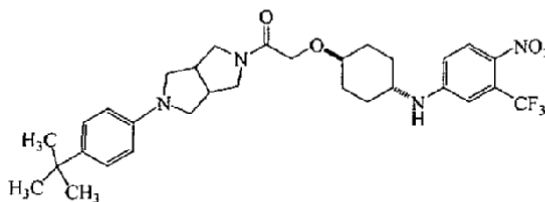
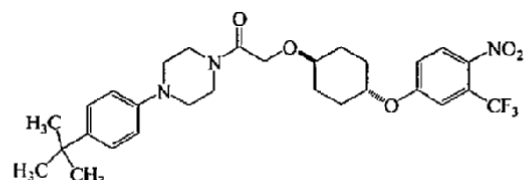
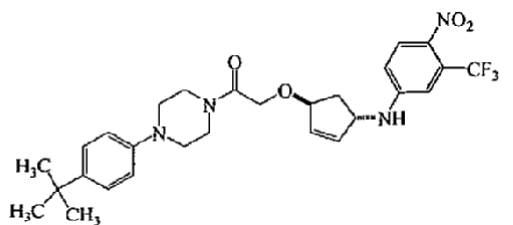
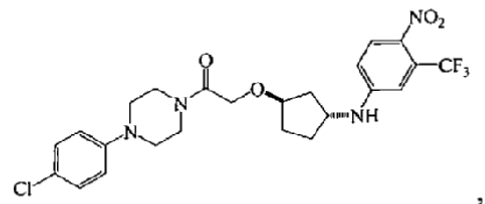
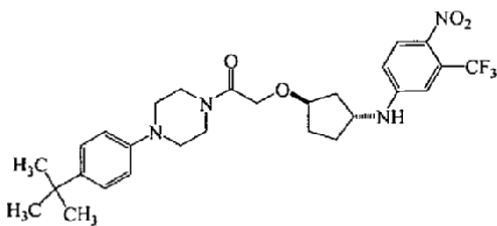
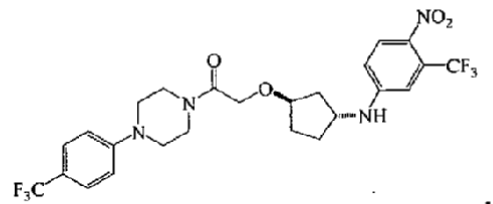
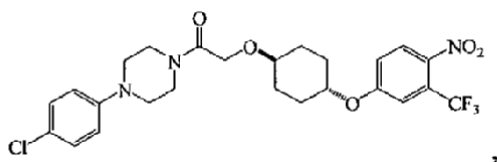




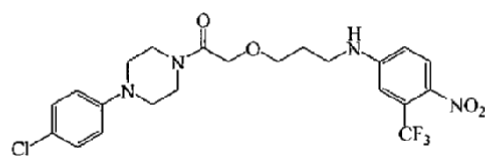




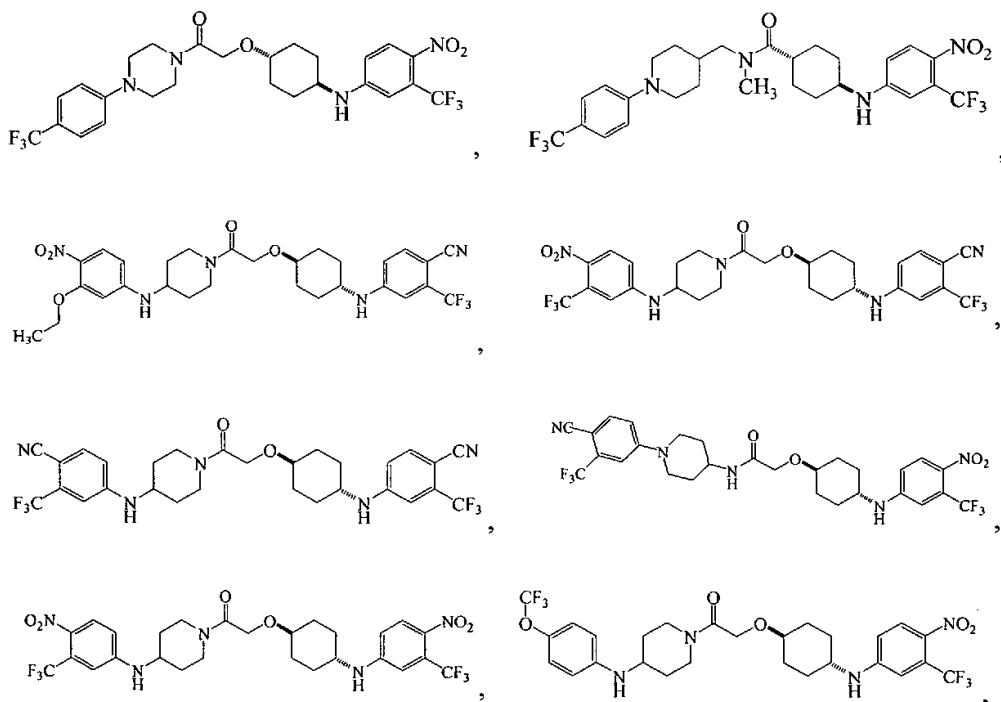




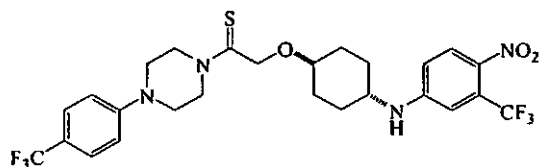
y



21. Un compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



y



5

22. Un compuesto o una sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-21, donde el compuesto o la sal son activos frente a *Haemonchus contortus* resistente a uno o más agentes antihelmínticos seleccionados entre el grupo que consiste en avermectina, un derivado de bencimidazol, levamisol y pirantel.

10

23. Una composición farmacéutica, donde la composición comprende:

al menos un compuesto o una sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, y
al menos un excipiente.

15

24. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22 junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros principios activos.

20

25. Un compuesto o una sal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22 para el uso en el tratamiento de una infección parasítica en un animal.

25

26. Un compuesto o una sal para el uso en el tratamiento de una infección parasítica en un animal de acuerdo con la reivindicación 25, donde la infección parasítica comprende una infección por nematodos.

25

27. Un compuesto o una sal para el uso en el tratamiento de una infección parasítica en un animal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 25-26, donde el animal es una oveja.

25

28. Un compuesto o una sal para el uso en el tratamiento de una infección parasítica en un animal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 25-26, donde el animal es un animal bovino.

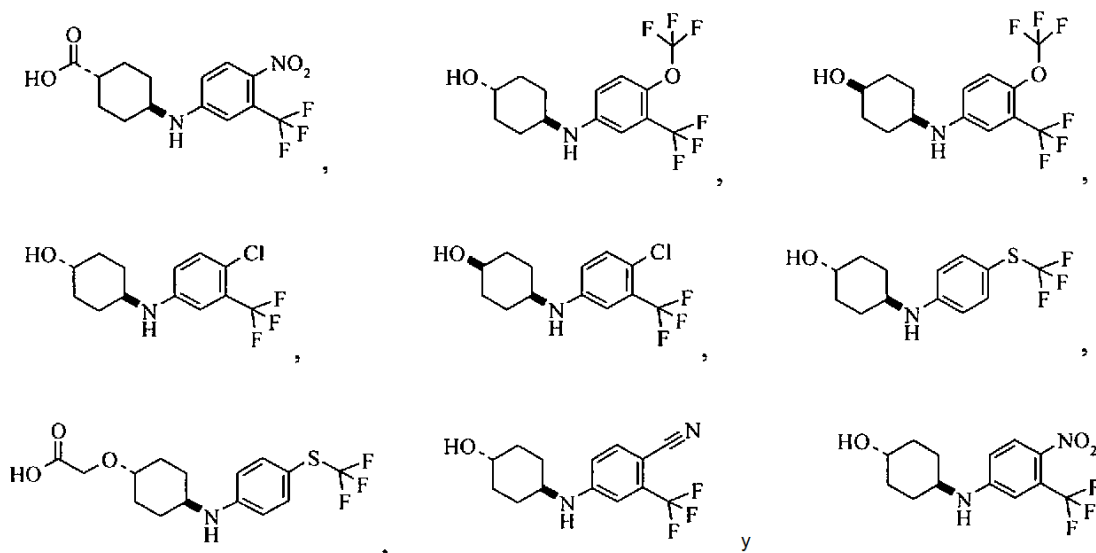
30

29. Uso de un compuesto o de una sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 para preparar un medicamento para tratar una enfermedad.

30. Un kit, donde el kit comprende:

al menos un compuesto o una sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, y
al menos un componente diferente seleccionado entre el grupo que consiste en un excipiente, un principio activo,
instrucciones para combinar el compuesto o la sal con un excipiente o un principio activo, un aparato para combinar
el compuesto o la sal con un excipiente o un principio activo, instrucciones para administrar el compuesto o la sal a
un animal, un aparato para administrar el compuesto o la sal a un animal y una herramienta diagnóstica.

31. Un compuesto de la fórmula



32. Uso de un compuesto de la reivindicación 31 para preparar un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.