

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 928 961**

51 Int. Cl.:

C07D 231/12 (2006.01)

C07C 69/96 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

A61P 33/14 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.06.2019 PCT/EP2019/067165**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.01.2020 WO20007704**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2019 E 19733494 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2022 EP 3818047**

54 Título: **Compuestos novedosos para controlar artrópodos**

30 Prioridad:

05.07.2018 EP 18181950

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

24.11.2022

73 Titular/es:

**BAYER ANIMAL HEALTH GMBH (100.0%)
Kaiser-Wilhelm-Allee 10
51373 Leverkusen, DE**

72 Inventor/es:

**TELSER, JOACHIM;
KRENZ, URSULA;
BÖRNGEN, KIRSTEN;
TURBERG, ANDREAS;
SOFIA, KLEIN y
SCHMIDT, FRANZISKA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 928 961 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos novedosos para controlar artrópodos

5 **Introducción y antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos sustituidos con halógeno novedosos, a procesos para su preparación y a su uso para controlar plagas en animales, en particular artrópodos y especialmente insectos y arácnidos.

10 **Estado de la técnica**Ectoparasiticidas

15 Carboxamidas halogenados con actividad insecticida y ectoparasiticidas se describen en EP 1911751, WO 2012/069366, WO 2012/080376, WO 2012/107434, WO 2012/175474, WO2014/122083 y WO2015/067647. Combinaciones de carboxamidas halogenadas para el tratamiento de plagas de animales se describen en WO 2016/174052.

20 Además de las clases antes mencionadas también se conocen en la técnica otros compuestos con actividad ectoparasiticida. Lo común en estas moléculas de una cantidad de modos moleculares de acción diferentes es que ninguna ejerce un efecto artropodocida amplio por un periodo de más de tres meses. El uso comercial de actividad artropodocida prolongada solo se puede encontrar en enfoques de liberación constante como se usa en collares (por ejemplo deltametrina en Scalibor® o flumetrina/imidacloprid en Seresto®). Una administración parenteral única conveniente con amplio control de artrópodos no se comercializa ni se demuestra que funciona en la práctica hasta
25 el momento. Las razones para fallar en esa área se pueden encontrar en corta semivida, baja solubilidad, baja biodisponibilidad, estabilidad insuficiente, espectro de parásitos artrópodos incompleto, efectos secundarios sistémicos y locales. Una multitud de estos parámetros deben ser mejorados para llevar a un enfoque exitoso para cumplir con la necesidad de un tratamiento sistémico de ectoparásitos con un período amplio de eficacia.

30 Profármacos

En los casos en que la eficacia de un fármaco está limitada por sus propiedades fisicoquímicas, se puede usar un concepto de profármaco. Los profármacos se definen como derivados biorreversibles de los fármacos originales correspondientes. Esto significa que el profármaco transporta un grupo escindible, un denominado proresto. Este
35 grupo facilita la administración, absorción en el cuerpo y distribución en el animal o humano tratado. El proresto se escinde mediante transformaciones biológicas o químicas en el cuerpo de paciente liberando el fármaco original una vez que se absorbió el profármaco. Se puede encontrar una descripción general de los conceptos de profármaco por ejemplo en un artículo de revisión de J. Rautio, H. Kumpulainen, T. Heimbach, R. Oliyai, D. Oh, T. Järvinen, J. Savolainen, *Nature Reviews Drug Discovery* **2008**, 255-270. En muchos casos, la administración de un fármaco se limita por su poca solubilidad acuosa que puede impactar en la administración oral, aún más en la parenteral. Se han descrito los profármacos para aplicaciones orales e intravenosas de fármacos mientras que poco se sabe acerca de profármacos para uso subcutáneo (véase V.J. Stella, K.W. Nti-Addae, *Advanced Drug Delivery Reviews* **2007**, 59, 677-694). Muchos profármacos usan un grupo de unión del fármaco original para enlazar el proresto mediante un grupo enlazador y opcionalmente grupos espaciadores. Los puntos de unión son normalmente grupos funcionales
45 del fármaco original que permiten la modificación química biorreversible, por ejemplo grupos hidroxilo, grupos de ácido carboxílico, grupos amino, amidas u otros. Un ejemplo reciente de enlazadores carbamato unidos con un grupo amida se puede encontrar en C. Liu, J. Lin, G. Everlof, C. Gesenberg, H. Zhang, P.H. Marathe, M. Malley, M.A. Gallella, M. McKinnon, J.H. Dodd, J.C. Barrish, G.L. Schieven, K. Leftheris, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 3028-3033.

50 Además de los carbamatos, también los ésteres carbamato se describen ocasionalmente como enlazadores en la bibliografía de profármacos, por ejemplo, para la modificación de un grupo piridilo (véase E. Binderup, F. Björklung, P.V. Hjranaa, S. Latini, B. Balther, M. Carlsen, L. Binderup, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2491-2494).

55 Entonces era un objetivo de la presente invención proporcionar compuestos novedosos con alta actividad sistémica insecticida y ectoparasiticida y solubilidad potenciada. Otro objetivo de la presente invención era proporcionar compuestos novedosos con alta actividad sistémica ectoparasiticida, en particular insecticida y/o acaricida, y biodisponibilidad mejorada en comparación con compuestos conocidos. Otro objetivo de la presente invención era proporcionar compuestos novedosos con alta actividad sistémica ectoparasiticida, en particular insecticida y/o acaricida, con estabilidad suficiente en formulaciones para administración farmacéutica. Otro objetivo de la presente
60 invención era proporcionar compuestos novedosos con actividad sistémica ectoparasiticida e insecticida con balance óptimo de estabilidad en formulaciones para administración farmacéutica y propiedades de liberación sistémica para liberar el principio activo de los compuestos novedosos bajo condiciones sistémicas en el cuerpo. En otro objetivo de la presente invención la liberación sistémica del principio activo de los compuestos novedoso debería ocurrir en
65 un punto adecuado de tiempo o en un período de tiempo adecuado para alcanzar actividad sistémica mejorada en el tratamiento. Otro objetivo de la presente invención era proporcionar compuestos novedosos con alta actividad

sistémica insecticida y ectoparasiticida y solubilidad potenciada en formulaciones para administración subcutánea. Los compuestos novedosos no deberían ser tóxicos ni liberar grupos tóxicos tras la administración.

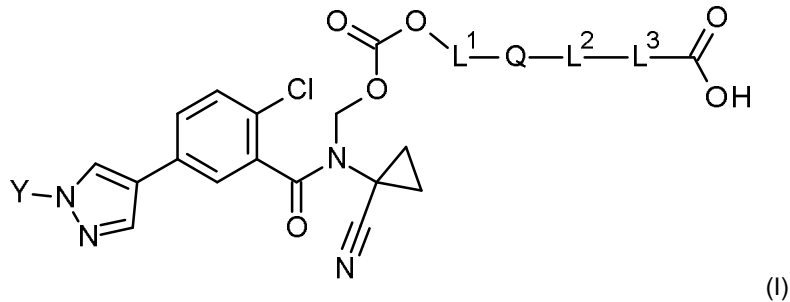
5 Los inventores de la presente invención han descubierto ahora de forma sorprendente que con los nuevos compuestos de la presente invención las desventajas de la técnica previa se pueden evitar y se pueden conseguir los objetivos descritos anteriormente.

10 Por lo tanto, los nuevos compuestos además muestran y por lo tanto se pueden emplear particularmente en el sector de salud animal.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención se puede describir en particular con las siguientes modalidades:

15 [1] En un primer aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



Donde

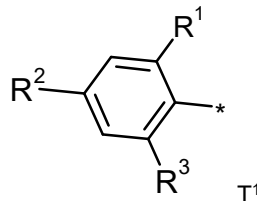
20 Q es O o está ausente;

25 L¹ es alcanodiilo C₂-C₄ lineal, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆, donde dos sustituyentes alquilo C₁-C₄ pueden formar un anillo junto con el átomo de carbono al que están unidos; o es un resto (CH₂)_n-X-(CH₂)_m donde n y m son independientemente 0, 1 o 2 y X es cicloalcanodiilo C₃-C₇, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄; o L¹ está ausente; con la condición de que en caso de que L¹ esté ausente, Q también esté ausente;

30 L² es C=O o está ausente,

35 L³ es alcanodiilo C₁-C₄ lineal, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ y halógeno, donde dos sustituyentes alquilo C₁-C₄ pueden formar un anillo junto con el átomo de carbono al que están unidos; o es un grupo (CH₂)_n-(CH=CH)-CH₂)_m, que está opcionalmente sustituido con hasta 2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₅ y halógeno, donde n y m son independientemente 0, 1 o 2; o es cicloalcanodiilo C₃-C₇, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₄ y halógeno;

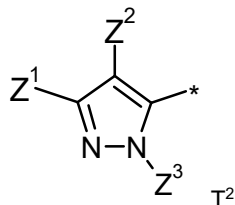
Y se selecciona de un grupo T¹



donde

45 cada uno de R¹, R² y R³ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ sustituido con halógeno, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con halógeno, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfino C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, N-alquilamino C₁-C₆, N,N-dialquilamino C₁-C₆, N-alcoxiC₁-C₃-alquilamino C₁-C₄ y 1-pirrolidinilo

o un grupo T²



donde

5 cada uno de Z¹ y Z² se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado sustituido con halógeno, alcoxi C₁-C₆ sustituido con halógeno, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con halógeno, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, N-alquilamino C₁-C₆, N,N-dialquilamino C₁-C₆, N-alcoxiC₁-C₃-alquilamino C₁-C₄ y 1-pirrolidinilo; y

10 Z³ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, arilo o hetarilo, que pueden estar sustituidos independientemente unos de los otros con 1 a 5 sustituyentes que se seleccionan de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, amino, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbamoilo, cicloalquilcarbamoilo y fenilo

y las sales de estos.

[2] En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define en [1] donde

Q es O;

L² es C=O;

25 L³ es un grupo (CH₂)_n-(CH=CH)-CH₂)_m, que está opcionalmente sustituido con hasta 2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₅ y halógeno, donde n y m son independientemente 0, 1 o 2; y

L¹ tiene el significado como se define en [1];

y las sales de estos.

[3] En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define en [1] o [2] donde

35 Q es O;

L² es C=O;

40 L³ es un grupo (CH₂)_n-(CH=CH)-CH₂)_m, donde n y m son 0; y

L¹ tiene el significado como se define en [1];

y las sales de estos.

45 [4] En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define en [1] donde

Q es O

L² es C=O

50 L³ es alcanodiilo C₁-C₄ lineal, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ y halógeno, donde dos sustituyentes alquilo C₁-C₄ pueden formar un anillo junto con el átomo de carbono al que están unidos; y

55 L¹ tiene el significado como se define en [1];

y las sales de estos.

[5] En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define en [1] **donde**

Q es O;

L² está ausente;

5

L³ es alcanodiilo C₁-C₄ lineal, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ y halógeno, donde dos sustituyentes alquilo C₁-C₄ pueden formar un anillo junto con el átomo de carbono al que están unidos; y

10 L¹ tiene el significado como se define en [1];

y las sales de estos.

[6] En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define en [1] donde

15

L¹, L² y Q están ausentes; y

L³ tiene el significado como se define en [1];

20

y las sales de estos.

[7] En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define en cualquiera de los aspectos anteriores [1] a [6] donde

25

Q es O o está ausente;

L¹ es alcanodiilo C₂-C₄ lineal, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆, donde dos sustituyentes alquilo C₁-C₄ pueden formar un anillo junto con el átomo de carbono al que están unidos; o es un resto (CH₂)_n-X-(CH₂)_m donde n y m son 0 y X es cicloalcanodiilo C₅ o C₆, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄; o L¹ está ausente; con la condición de que en caso de que L¹ esté ausente, Q también esté ausente;

30

35 L² es C=O o está ausente,

L³ es alcanodiilo C₁-C₄ lineal, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ y halógeno, donde dos sustituyentes alquilo C₁-C₄ pueden formar un anillo junto con el átomo de carbono al que están unidos; o es un grupo (CH₂)_n-(CH=CH)-CH₂)_m, que está opcionalmente sustituido con hasta 2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₅ y halógeno, donde n y m son 0; o es cicloalcanodiilo C₃-C₇, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₄ y halógeno;

40

45 y las sales de estos.

[8] En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define en cualquiera de los aspectos anteriores [1] a [7] donde

50

Q es O o está ausente;

L¹ se selecciona de 1,2-etanodiilo, 1,3-propanodiilo, dimetil-propanodiilo, ciclopentanodiilo, ciclohexanodiilo; o

55

L¹ está ausente; con la condición de que en caso de que L¹ esté ausente, Q también esté ausente;

L² es C=O o está ausente,

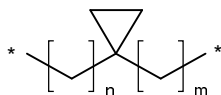
60 L³ tiene el significado como se define en [1];

y las sales de estos.

[9] En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define en cualquiera de los aspectos anteriores [1] a [8] donde

65

Q es O o está ausente;
 L² es C=O o está ausente;
 L³ se selecciona de metileno, 1,2-etanodiilo, 1,3-propanodiilo, dimetil-etanodiilo, eteno-1,2-diilo, y
 5 ciclohexanodiilo



o un grupo
 donde n y m son independientemente 0, 1, 2;
 L¹ tiene el significado como se define en [1];

10 y las sales de estos.

[10] En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define en cualquiera de los aspectos anteriores [1] a [9]

15 donde

Q es O;

20 y las sales de estos.

[11] En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define en cualquiera de los aspectos anteriores [1] a [10]

25 donde

L¹ es alcanodiilo C₂-C₄ lineal, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁-C₄, donde dos sustituyentes alquilo C₁-C₄ pueden formar un anillo junto con el átomo de carbono al que están unidos

30 y las sales de estos.

[12] En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define en cualquiera de los aspectos anteriores [1] a [11]

35 donde

L² es C=O

40 y las sales de estos.

[13] En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define en cualquiera de los aspectos anteriores [1] a [12]

45 donde

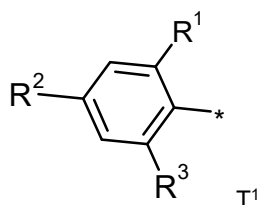
L³ es un grupo (CH₂)_n-(CH=CH)-CH₂)_m, que está opcionalmente sustituido con hasta 2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₅ y halógeno, donde n y m son independientemente 0, 1 o 2, preferentemente n y m son 0;

50 y las sales de estos.

[14] En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define en cualquiera de los aspectos anteriores [1] a [13]

55 donde

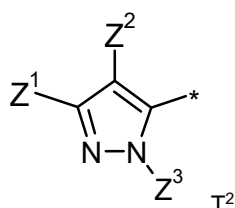
Y se selecciona de un grupo T¹



donde

5 cada uno de R¹, R² y R³ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃ sustituido con halógeno lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₃ sustituido con halógeno, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con halógeno, y 1-pirrolidinilo

10 o un grupo T²



donde

15 Z¹ representa alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₃, que pueden estar sustituidos independientemente unos de los otros con 1 a 5 sustituyentes que se seleccionan de ^ hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃, y alcoxi C₁-C₃,

20 Z² representa halógeno, ciano, nitro, amino o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, que pueden estar sustituidos independientemente unos de los otros con 1 a 5 sustituyentes que se seleccionan de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃, y alcoxi C₁-C₃; y

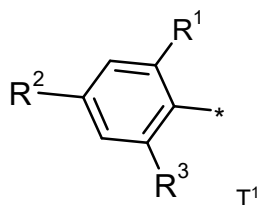
25 Z³ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, alqueno C₂-C₆, arilo o hetero, que pueden estar sustituidos independientemente unos de los otros con 1 a 5 sustituyentes que se seleccionan de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃, y alcoxi C₁-C₃;

30 y las sales de estos.

[15] En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define en cualquiera de los aspectos anteriores [1] a [14]

donde

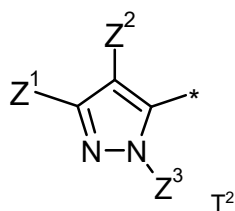
35 Y se selecciona de un grupo T¹



40 donde

cada uno de R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₃ sustituido con halógeno lineal o ramificado, y alcoxi C₁-C₃ sustituido con halógeno;

45 o un grupo T²



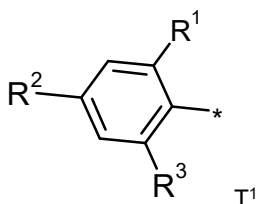
donde

- 5 Z¹ representa alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado o cicloalquilo C₃-C₆, que pueden estar sustituidos independientemente unos de los otros con 1 a 5 sustituyentes de halógeno,
 Z² representa alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes de halógeno, preferentemente con 1 a 3 sustituyentes de halógeno, más preferentemente trifluorometilo, o
 10 Z² representa nitro, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, flúor, cloro, bromo, yodo; y
 Z³ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes que se seleccionan de hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₃, y alcoxi C₁-C₃;

y las sales de estos.

- 15 [16] En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define en cualquiera de los aspectos anteriores [1] a [15]
 donde

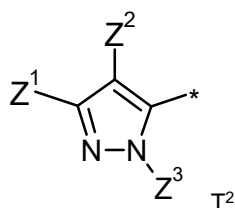
20 Y se selecciona de un grupo T¹



donde

- 25 R¹ es halógeno;
 R² es alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado sustituido con 1 a 7 halógenos, y
 R³ es alcoxi C₁-C₃ sustituido con 1 a 3 halógenos;

30 o un grupo T²



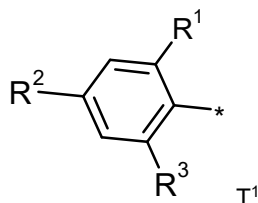
donde

- 35 Z¹ representa alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado o cicloalquilo C₃-C₆, sustituido con 1 a 5 sustituyentes de halógeno,
 Z² representa alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado sustituido con 1 a 3 sustituyentes de halógeno o
 Z² representa nitro, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, flúor, cloro, bromo, yodo; y
 40 Z³ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;

y las sales de estos.

- 45 [17] En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define en cualquiera de los aspectos anteriores [1] a [16]
 donde

Y se selecciona de un grupo T¹



5 donde

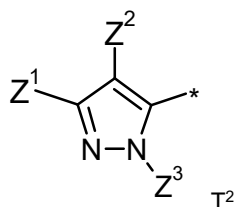
R¹ es flúor, bromo o cloro, preferentemente cloro;

R² es alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado sustituido con 1 a 7 flúor, y

R³ es alcoxi C₁-C₃ sustituido con 1 a 3 flúor;

10

o un grupo T²



15 donde

Z¹ representa trifluorometilo, 1-clorociclopropilo, 1-fluorociclopropilo o pentafluoroetilo;

Z² representa alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado sustituido con 1 a 3 flúor, y

Z³ representa alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado;

20

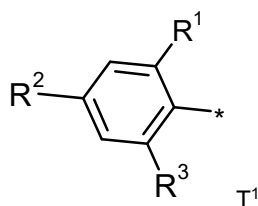
y las sales de estos.

[18] En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define en cualquiera de los aspectos anteriores [1] a [17]

25

donde

Y se selecciona de un grupo T¹



30

donde

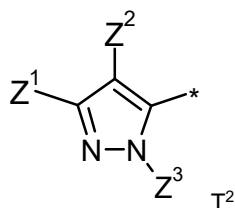
R¹ es cloro;

R² es CF₃, C₂F₅ o C₃F₇ y

R³ es OCF₃, OC₂F₅ o OC₃F₇;

35

o un grupo T²

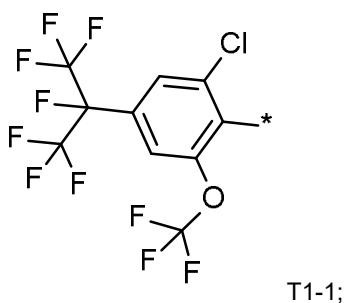


donde

- 5 Z^1 representa trifluorometilo o pentafluoroetilo;
 Z^2 representa trifluorometilo; y
 R^3 representa hidrógeno, metilo, etilo o n-propilo;

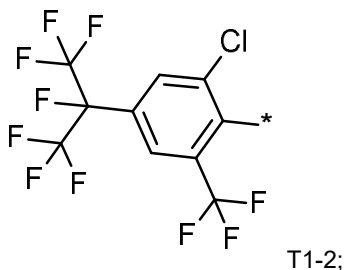
y las sales de estos.

- 10 [19] En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define en cualquiera de los aspectos anteriores [1] a [18]
 donde T1 está representado por el siguiente grupo T1-1:



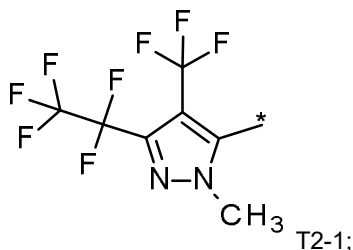
- 15 y las sales de estos.

- [20] En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define en cualquiera de los aspectos anteriores [1] a [18]
 20 donde T1 está representado por el siguiente grupo T1-2:



- 25 y las sales de estos.

- [21] En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define en cualquiera de los aspectos anteriores [1] a [18]
 donde T1 está representado por el siguiente grupo T2-1:



- 30 y las sales de estos.

- [22] En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define en cualquiera de los aspectos anteriores donde Y es T1 como se define en cualquiera de los aspectos [1] a [20]
 35 y las sales de estos.

- [23] En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define en cualquiera de los aspectos anteriores [1] a [22], que están en la forma de sales, solvatos, N-óxidos y formas tautoméricas de estos.

[24] En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define en cualquiera de los aspectos anteriores [1] a [23], que se seleccionan de

- 5 Ácido (11E)-1-(2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}fenil)-2-(1-cianociclopropil)-1,5,10-trioxo-4,6,9-trioxa-2-azatridec-11-en-13-oico,
 Ácido (12E)-1-(2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}fenil)-2-(1-cianociclopropil)-1,5,11-trioxo-4,6,10-trioxa-2-azatetradec-12-en-14-oico,
 10 Ácido 1-(2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}fenil)-2-(1-cianociclopropil)-1,5,10-trioxo-4,6,9-trioxa-2-azatridecan-13-oico,
 Ácido (12E)-1-(2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}fenil)-2-(1-cianociclopropil)-8,8-dimetil-1,5,11-trioxo-4,6,10-trioxa-2-azatetradec-12-en-14-oico,
 Ácido 1-(2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}fenil)-2-(1-cianociclopropil)-8,8-dimetil-1,5,11-trioxo-4,6,10-trioxa-2-azatetradecan-14-oico,
 15 Ácido (2E)-4-((rel 1R,2S)-2-[[{(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}benzoi)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil)oxi]ciclopentil)oxi)-4-oxobut-2-enoico,
 Ácido 4-((rel 1R,2S)-2-[[{(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}benzoi)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil)oxi]ciclopentil)oxi)-4-oxobutanoico,
 20 Ácido 1-(2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}fenil)-2-(1-cianociclopropil)-11,11-dimetil-1,5,-dioxo-4,6,9-trioxa-2-azadodecan-12-oico,
 Ácido 1-(2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}fenil)-2-(1-cianociclopropil)-12,12-dimetil-1,5,10-trioxo-4,6,9-trioxa-2-azatridecan-13-oico,
 25 Ácido (2E)-4-(((1S,2S)-2-[[{(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}benzoi)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil)oxi]ciclopentil)oxi)-4-oxobut-2-enoico,
 Ácido 4-(((1S,2S)-2-[[{(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}benzoi)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil)oxi]ciclopentil)oxi)-4-oxobutanoico,
 30 Ácido 1-(2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}fenil)-2-(1-cianociclopropil)-1,5,10-trioxo-4,6,9-trioxa-2-azatetradecan-14-oico,
 Ácido 1-[10-(2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}fenil)-9-(1-cianociclopropil)-6,10-dioxo-2,5,7-trioxa-9-azadecan-1-ol]ciclopropano-1-carboxílico,
 35 Ácido (2E)-4-((cis-4-[[{(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}benzoi)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil)oxi]ciclohexil)oxi)-4-oxobut-2-enoico,
 Ácido 4-((cis-4-[[{(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}benzoi)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil)oxi]ciclohexil)oxi)-4-oxobutanoico,
 Ácido (2E)-4-((trans-4-[[{(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}benzoi)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil)oxi]ciclohexil)oxi)-4-oxobut-2-enoico,
 40 Ácido cis-4-[[{(2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}benzoi)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil)oxi]ciclohexano-1-carboxílico,
 Ácido Trans-4-[[{(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}benzoi)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil)oxi]ciclohexano-1-carboxílico,
 45 Ácido [[{(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}benzoi)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil)oxi]acético,

y las sales, solvatos, N-óxidos y formas tautoméricas de estos.

50 [25] En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) como se define en cualquiera de los aspectos anteriores [1] a [24], que se usan como medicamentos.

[26] En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores [1] a [25].

55 [27] En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas de acuerdo con el aspecto [26], que comprenden al menos un componente adicional que se selecciona de adyuvantes, excipientes y/o solventes.

[28] En un aspecto adicional, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas de acuerdo con el aspecto [26] o [27], que comprenden al menos un principio adicional farmacéuticamente activo.

60 [29] En un aspecto adicional, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas de acuerdo con el aspecto [28], donde el al menos un principio adicional farmacéuticamente activo se selecciona del grupo de principios activos con actividad ectoparasiticida, en particular con actividad insecticida y/o acaricida, o del grupo de antígenos con fines de vacunación.

65 [30] En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas de acuerdo con cualquiera de los

aspectos anteriores [26] a [29], que están en la forma de una formulación inyectable.

[31] En otro aspecto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores [26] a [29], que están en la forma de una formulación para administración oral.

[32] En otro aspecto, la invención se refiere a los compuestos o las composiciones farmacéuticas de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores para administración subcutánea.

[33] En otro aspecto, la invención se refiere a los compuestos o las composiciones farmacéuticas de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores para administración oral.

[34] En otro aspecto, la invención se refiere a los compuestos o las composiciones farmacéuticas de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores para el tratamiento de animales.

[35] En otro aspecto, la invención se refiere a los compuestos o las composiciones farmacéuticas de acuerdo con el aspecto [34], donde los animales a ser tratados se seleccionan de animales de compañía.

[36] En otro aspecto, la invención se refiere a los compuestos o las composiciones farmacéuticas de acuerdo con el aspecto [34] o [35], donde los animales de compañía se seleccionan de gatos y perros, preferentemente perros.

[37] En otro aspecto, la invención se refiere al uso de los compuestos o las composiciones farmacéuticas de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores para el control de insectos y arácnidos.

[38] En otro aspecto, la invención se refiere al uso de acuerdo con el aspecto [37], donde los insectos y arácnidos se selecciona del grupo de Chelicerata.

[39] En otro aspecto, la invención se refiere al uso de acuerdo con el aspecto [37] o [38], donde los insectos y arácnidos se selecciona del grupo que consiste en garrapatas, piojos, mosquitos, moscas, pulgas, *Acari* y ácaros.

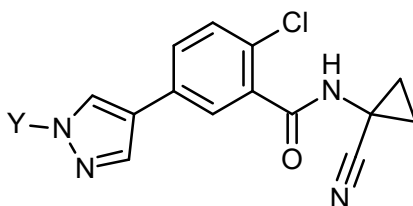
[40] En otro aspecto, la invención se refiere al uso de los compuestos como se define en cualquiera de los aspectos anteriores para preparar composiciones farmacéuticas para controlar parásitos en animales.

[41] En otro aspecto, la invención se refiere al uso de los compuestos o las composiciones farmacéuticas de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores con intervalos de tratamiento de 3 meses a dos años, preferentemente 4 meses a un año.

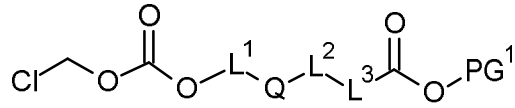
[42] En otro aspecto, la invención se refiere al uso de los compuestos o las composiciones farmacéuticas de acuerdo con el aspecto [41], donde los intervalos de tratamiento son 6 meses a un año, preferentemente 9 meses a un año.

[43] En otro aspecto, la invención se refiere al uso de los compuestos o las composiciones farmacéuticas de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores, donde la cantidad total de los compuestos como se define en cualquiera de los aspectos anteriores a ser administrada se encuentra en el intervalo de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal por administración, preferentemente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal por administración, más preferentemente de 0,5 a 75 mg/kg de peso corporal por administración, más preferentemente en el intervalo de 1,0 a 50 mg/kg de peso corporal por administración, más preferentemente en el intervalo de 2,0 a 20 mg/kg de peso corporal por administración.

[44] En otro aspecto, la invención se refiere a un proceso para preparar los compuestos de acuerdo con cualquiera de los aspectos anteriores que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto (A)



(A)
con un grupo (B)

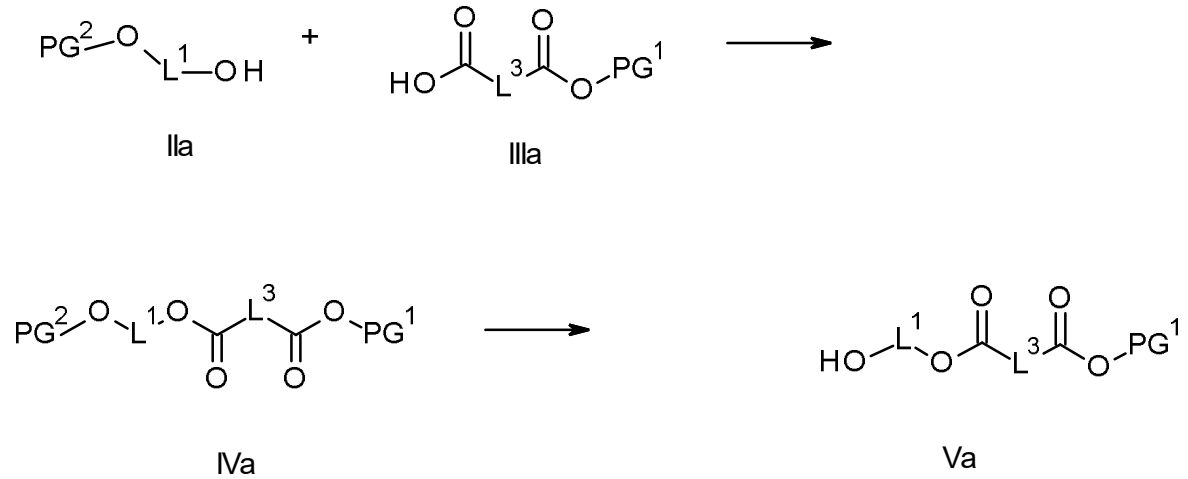


(B)
donde

5 Y, Q, L¹, L² y L³ tienen el significado como se define en cualquiera de los aspectos anteriores y donde PG¹ representa un grupo protector o hidrógeno para formar los compuestos de acuerdo con la fórmula (I), y donde en los casos donde PG¹ no sea hidrógeno, la desprotección se lleva a cabo para formar los compuestos (I).

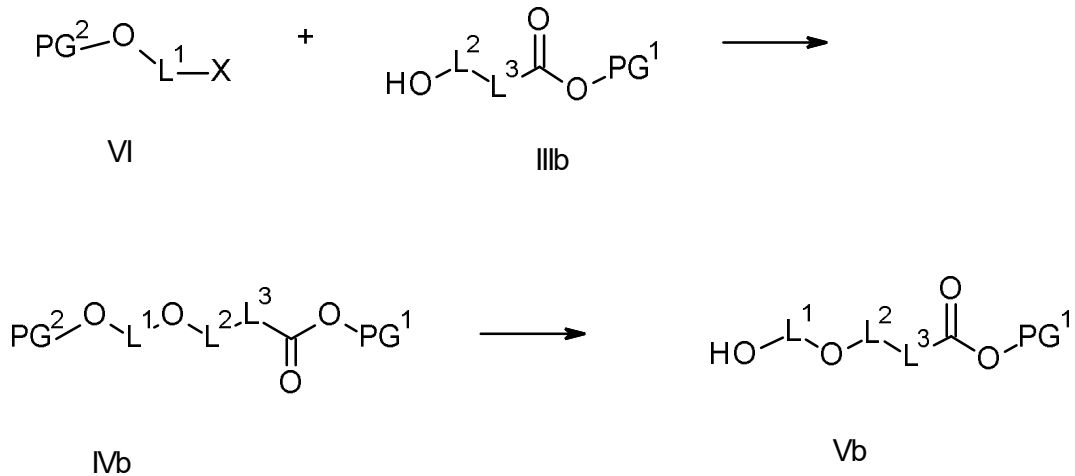
10 [45] En otro aspecto, la invención se refiere al proceso de acuerdo con el aspecto [44], que comprende además el paso preliminar de preparar el grupo (B):

15 i) haciendo reaccionar el compuesto (IIa) con un compuesto (IIIa) para formar el compuesto (Va), donde PG² es un grupo protector o hidrógeno, y donde en los casos donde PG² no sea hidrógeno, se obtiene (Va) haciendo escindir selectivamente PG²:



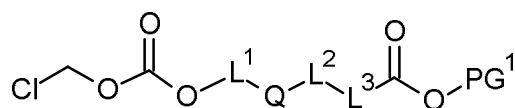
20 donde L¹ y L³ tienen el significado como se define en cualquiera de los aspectos anteriores y donde PG¹ representa un grupo protector o hidrógeno;

o
ii) haciendo reaccionar el compuesto (VI) con un compuesto (IIIb) para formar el compuesto (Vb), donde PG² es un grupo protector o hidrógeno, y donde en los casos donde PG² no sea hidrógeno, se obtiene (Vb) haciendo escindir selectivamente PG²:



25 donde L¹, L² y L³ tienen el significado como se define en cualquiera de los aspectos anteriores y donde PG¹ representa un grupo protector o hidrógeno.

[46] En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos intermedios de acuerdo con la fórmula (B),



5 (B)

donde

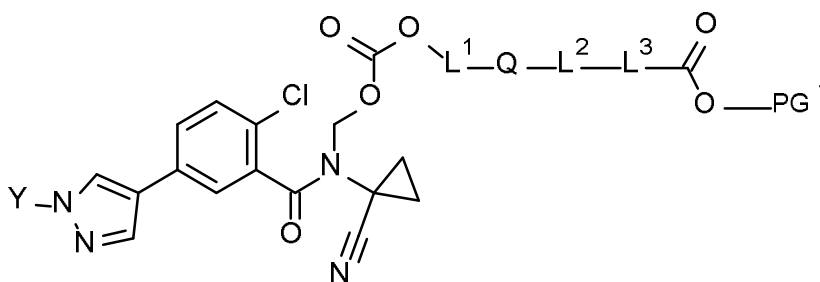
Q es O;

L² es C=O;

L¹ y L³ tienen el significado como se define en cualquiera de los aspectos anteriores y

10 PG¹ representa un grupo terc-butilo.

[47] En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos intermedios de acuerdo con la fórmula (C),



15 (C)

donde Y, Q, L¹, L² y L³ tienen el significado como se define en cualquiera de los aspectos anteriores y donde PG¹ representa un grupo terc-butilo.

[48] En otro aspecto, la invención se refiere a compuestos intermedios que se seleccionan de *terc*-Butil-2-
20 {{{(clorometoxi)carbonil}oxi)etil-(2*E*)-but-2-enodioato (Intermedio 3A);

terc-Butil-2-[[{{{(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}benzoil)(1-cianociclopropil)amino] metoxi}carbonil}oxi]etil-(2*E*)-but-2-enodioato (Intermedio 4A);

terc-Butil 3-[[{(clorometoxi)carbonil}oxi]propil-(2*E*)-but-2-enodioato (Intermedio 6A);

25 *terc*-Butil 3-[[{{{(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}benzoil)(1-cianociclopropil)amino]metoxi}carbonil}oxi]propil (2*E*)-but-2-enodioato (Intermedio 7A);

terc-Butil 2-[[{(clorometoxi)carbonil}oxi]etilbutanodioato (Intermedio 9A);

terc-Butil 2-[[{{{(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}benzoil)(1-cianociclopropil)amino] metoxi}carbonil}oxi]etil butanodioato (Intermedio 10A);

terc-Butil 3-[[{(clorometoxi)carbonil}oxi]-2,2-dimetilpropil (2*E*)-but-2-enodioato (Intermedio 12A);

30 *terc*-Butil 3-[[{{{(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}benzoil)(1-cianociclopropil)amino]metoxi}carbonil}oxi]-2,2-dimetilpropil (2*E*)-but-2-enodioato (Intermedio 13A);

terc-Butil 3-[[{(clorometoxi)carbonil}oxi]-2,2-dimetilpropil butanodioato (Intermedio 14A);

terc-Butil 3-[[{{{(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}benzoil)(1-cianociclopropil)amino] metoxi}carbonil}oxi]-2,2-dimetilpropil butanodioato (Intermedio 15A);

35 *terc*-Butil (rel 1*S*,2*R*)-2-[[{(clorometoxi)carbonil}oxi]ciclopentil (2*E*)-but-2-enodioato (Intermedio 17A);

terc-Butil (rel 1*R*,2*S*)-2-[[{{{(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}benzoil)(1-cianociclopropil)amino]metoxi} carbonil}oxi]ciclopentil (2*E*)-but-2-enodioato (Intermedio 18A);

terc-Butil (rel 1*S*,2*R*)-2-[[{(clorometoxi)carbonil}oxi]ciclopentil butanodioato (Intermedio 19A);

40 *terc*-Butil (rel 1*R*,2*S*)-2-[[{{{(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}benzoil)(1-cianociclopropil)amino] metoxi}carbonil}oxi]ciclopentil butanodioato (Intermedio 20A);

terc-Butil 3-[2-(benciloxi)etoxi]-2,2-dimetilpropanoato (Intermedio 21A);

terc-Butil 3-(2-hidroxietoxi)-2,2-dimetilpropanoato (Intermedio 22A);

terc-Butil 3-(2-[[{(clorometoxi)carbonil}oxi]etoxi]-2,2-dimetilpropanoato (Intermedio 23A);

45 *terc*-Butil 1-(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}fenil)-2-(1-cianociclopropil)-11,11-dimetil-1,5-dioxo-4,6,9-trioxa-2-azadodecan-12-oato (Intermedio 24A);

1-*terc*-Butil 4-(2-hidroxietil)2,2-dimetilsuccinato (Intermedio 28A)

1-*terc*-Butil 4-(2-[[{(clorometoxi)carbonil}oxi]etil)2,2-dimetilbutanodioato (Intermedio 29A);

50 1-*terc*-Butil 4-[2-[[{{{(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}benzoil)(1-cianociclopropil)amino] metoxi}carbonil}oxi]etil} 2,2-dimetilbutanodioato (Intermedio 30A);

terc-Butil (1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclopentil (2*E*)-but-2-enodioato (Intermedio 31A);

terc-Butil (1*S*,2*S*)-2-[[{(clorometoxi)carbonil}oxi]ciclopentil (2*E*)-but-2-enodioato (Intermedio 32A);

- tert*-Butil (1*S*,2*S*)-2-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}benzoi)(1-cianociclopropil)amino]metoxi] carbonil]oxi]ciclopentil (2*E*)-but-2-enodioato (Intermedio 33A);
- 5 *tert*-Butil (1*S*,2*S*)-2-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]ciclopentil butanodioato (Intermedio 34A);
tert-Butil (1*S*,2*S*)-2-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}benzoi)(1-cianociclopropil)amino] metoxi]carbonil]oxi]ciclopentil butanodioato (Intermedio 35A);
tert-Butil 2-hidroxietil pentanodioato (Intermedio 36A);
tert-Butil 2-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]etilpentanodioato (Intermedio 37A);
- 10 *tert*-Butil 2-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}benzoi)(1-cianociclopropil)amino] metoxi]carbonil]oxi]etil pentanodioato (Intermedio 38A);
1-*tert*-Butil 1-(2-hidroxietil)ciclopropano-1,1-dicarboxilato (Intermedio 39A);
1-*tert*-Butil 1-(2-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]etil]ciclopropano-1,1-dicarboxilato (Intermedio 40A);
1-*tert*-Butil 1-2-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}benzoi)(1-cianociclopropil)amino] metoxi]carbonil]oxi]etil] ciclopropano-1,1-dicarboxilato (Intermedio 41A);
- 15 *tert*-Butil-4-hidroxiciclohexil (2*E*)-but-2-enodioato (Mezcla de diastereómeros) (Intermedio 42A);
tert-Butil *cis*-4-hidroxiciclohexil (2*E*)-but-2-enodioato Intermedio 43A);
tert-Butil *trans*-4-hidroxiciclohexil (2*E*)-but-2-enodioato (Intermedio 44A);
tert-Butil *cis*-4-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]ciclohexil (2*E*)-but-2-enodioato (Intermedio 45A);
- 20 *tert*-Butil *cis*-4-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}benzoi)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]ciclohexil (2*E*)-but-2-enodioato (Intermedio 46A);
tert-Butil *cis*-4-hidroxiciclohexil butanodioato (Intermedio 47A);
tert-Butil *cis*-4-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]ciclohexil butanodioato (Intermedio 48A);
tert-Butil *cis*-4-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}benzoi)(1-cianociclopropil)amino] metoxi]carbonil]oxi]ciclohexil butanodioato (Intermedio 49A);
- 25 *tert*-Butil *trans*-4-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]ciclohexil (2*E*)-but-2-enodioato (Intermedio 50A);
tert-Butil *trans*-4-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}benzoi)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]ciclohexil (2*E*)-but-2-enodioato (Intermedio 51A);
tert-Butil *cis*-4-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]ciclohexano-1-carboxilato (Intermedio 52A);
- 30 *tert*-Butil *cis*-4-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}benzoi)(1-cianociclopropil)amino] metoxi]carbonil]oxi]ciclohexano-1-carboxilato (Intermedio 53A);
tert-Butil *Trans*-4-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]ciclohexano-1-carboxilato (Intermedio 54A);
tert-Butil *trans*-4-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}benzoi)(1-cianociclopropil)amino] metoxi]carbonil]oxi]ciclohexano-1-carboxilato (Intermedio 55A);
- 35 *tert*-Butil [[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}benzoi)(1-cianociclopropil)amino] metoxi]carbonil]oxi]acetato (Intermedio 57A);

Definiciones

- 40 “Arácnidos” son una clase (Arachnida) de animales invertebrados de patas articuladas (artrópodos), en el subfilo Chelicerata. Una subclase preferida de arácnidos son los ácaros (oacarina) que comprende en particular ácaros y garrapatas.

- 45 El término “sustituido” significa que uno o más átomos de hidrógeno en el átomo o grupo designado se reemplazan por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado bajo las circunstancias existentes. Se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables.

- 50 El término “opcionalmente sustituido” se refiere a que la cantidad de sustituyentes puede ser igual o diferente a cero. Salvo que se indique lo contrario, es posible que los grupos opcionalmente sustituidos estén sustituidos con todos los sustituyentes opcionales que se puedan alojar reemplazando el átomo de hidrógeno con un sustituyente diferente de hidrógeno en cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible. Comúnmente, es posible que la cantidad de sustituyentes opciones, cuando está presente, sea 1, 2, 3, 4 o 5, en particular 1, 2 o 3.

- 55 Como se usa en la presente, el término “uno o más”, por ejemplo en la definición de los sustituyentes de los compuestos de la fórmula general (I) de la presente invención, se refiere a “1, 2, 3, 4 o 5, particularmente 1, 2, 3 o 4, más particularmente 1, 2 o 3, aún más particularmente 1 o 2”.

- 60 Como se usa en la presente, la posición mediante la cual un sustituyente correspondiente está conectado con el resto de la molécula se puede representar en una estructura dibujada con un asterisco [*] en dicho sustituyente.

El término “que comprende” cuando se usa en la memoria descriptiva incluye “que consiste en”.

- 65 Si dentro del presente texto cualquier ítem se denomina “como se menciona en la presente”, significa que puede mencionarse en cualquier lugar del presente texto.

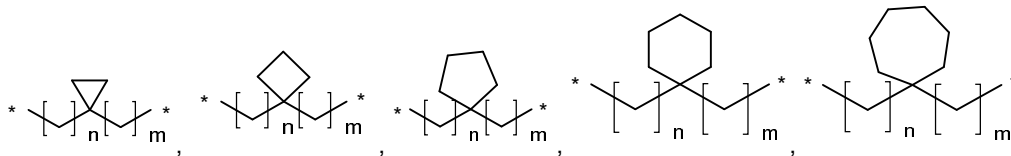
Los términos como se mencionan en el presente texto tienen los significados a continuación:

El término "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, particularmente un átomo de flúor, cloro o bromo, más particularmente cloro y/o flúor.

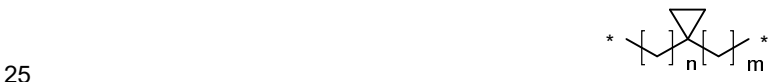
5 El término "alcanodiilo C₁-C₄" representa un radical alcanodiilo de cadena ramificada o (lineal) divalente con 1 a 4, preferentemente 1, 2 o 3, más preferentemente 2 o 3, átomos de carbono. El término "alcanodiilo C₂-C₄" representa un radical alcanodiilo de cadena ramificada o (lineal) divalente con 2 a 4, preferentemente 2 o 3 átomos de carbono. Los siguientes se pueden mencionar como ejemplos preferidos: metileno, 1,2-etanodiilo, etano-1,1-diilo, 1,3-propileno (1,3-propanodiilo), propano-1,1-diilo, propano-1,2-diilo, propano-2,2-diilo, 1,4-butileno (1,4-butanodiilo), butano-1,2-diilo, butano-1,3-diilo, butano-2,3-diilo. Se prefiere metileno, 1,2-etanodiilo y 1,3-propileno (1,3-propanodiilo), más preferentemente 1,2-etanodiilo y 1,3-propileno (1,3-propanodiilo).

15 En la presente invención un grupo alcanodiilo C₁-C₄ o un grupo alcanodiilo C₂-C₄ lineal puede estar sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno (como se define anteriormente), alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆. En la presente invención un grupo alcanodiilo C₁-C₄ lineal o un grupo alcanodiilo C₂-C₄ que está sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de alquilo C₁-C₄ comprende en particular un grupo 1,2-dimetil-etanodiilo y un grupo 2,2-dimetil-1,3-propanodiilo.

20 En el caso de un grupo a C₁-C₄ alcanodiilo o un grupo alcanodiilo C₂-C₄ que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes alquilo C₁-C₄, también es posible que dos sustituyentes alquilo C₁-C₄ formen un anillo junto con el átomo de carbono con el que están unidos. Los grupos correspondientes comprenden en particular los siguientes grupos:



Preferentemente un grupo correspondiente es

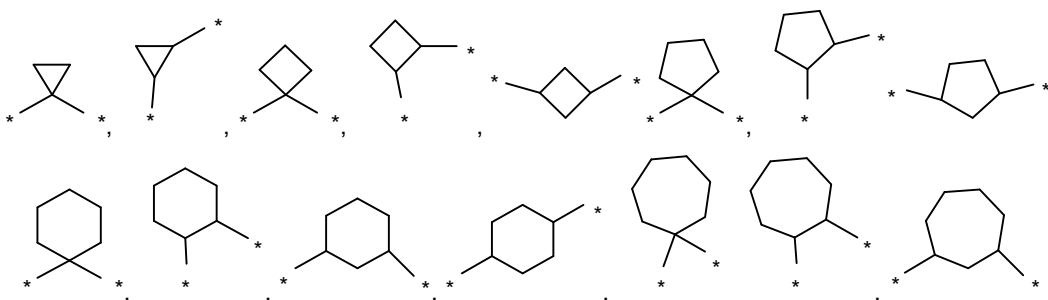


Allí, n y m son independientemente 0, 1, 2 o 3. Preferentemente, n y m son independientemente 0, 1 o 2. Más preferentemente uno de n y m es 0 y el otro es 1.

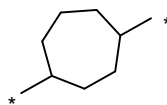
30 El término "alquilo C₁-C₆", comprende grupos hidrocarburos monovalentes, saturados, lineales o ramificados con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. El término "alquilo C₁-C₄", comprende grupos hidrocarburos monovalentes, saturados, lineales o ramificados con 1, 2, 3, o 4 átomos de carbono. El término "alquilo C₁-C₃", comprende grupos hidrocarburos monovalentes, saturados, lineales o ramificados con, 1, 2 o 3 átomos de carbono. Ejemplos de los grupos alquilo correspondientes son un grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo etc., o un isómero de estos. Los más preferidos son metilo, etilo, y n-propilo

40 El término "cicloalquilo C₃-C₇", se refiere a un anillo hidrocarburo monocíclico, monovalente, saturado, que contiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono. El término "cicloalquilo C₃-C₆", se refiere a un anillo hidrocarburo monocíclico, monovalente, saturado, que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. El término "cicloalquilo C₃-C₅", se refiere a un anillo hidrocarburo monocíclico, monovalente, saturado, que contiene 3, 4, o 5 átomos de carbono. Dichos grupos cicloalquilo C₃-C₇ son por ejemplo, un anillo hidrocarburo monocíclico, por ejemplo, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Particularmente, dicho grupo cicloalquilo contiene 3, 5 o 6 átomos de carbono y es por ejemplo ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

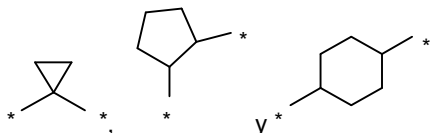
45 El término "cicloalcanodiilo C₃-C₇" representa un radical hidrocarburo monocíclico divalente con 3 a 7, preferentemente 3 a 6 átomos de carbono. Los siguientes grupos son ejemplos:



y

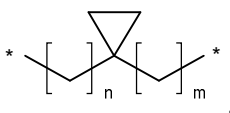


5 Allí, se prefieren los siguientes grupos:

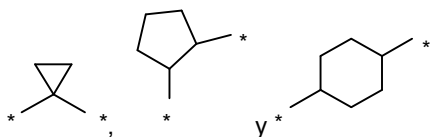


Dichos grupos cicloalcanodiilo C₃-C₇, pueden estar sustituidos con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₄ y halógeno, cada uno como se define anteriormente.

10 En la presente invención el sustituyente L¹ puede ser un resto (CH₂)_n-X-(CH₂)_m donde n y m son independientemente 0, 1 o 2 y donde X es un grupo cicloalcanodiilo C₃-C₇ como se define anteriormente. Allí, los grupos (CH₂)_n y (CH₂)_m están unidos con los grupos cicloalcanodiilo C₃-C₇ en las posiciones indicadas con * en las fórmulas anteriores. En el caso de n y m, siendo ambos 0, el resto correspondiente corresponde a un grupo cicloalcanodiilo C₃-C₇ como se define anteriormente. Ejemplos particulares de dicho resto comprenden:



siendo uno de n o m 1 y el otro siendo 0 y



20 donde en cada caso n y m son ambos 0.

25 En la presente invención el sustituyente L³ puede ser un resto (CH₂)_n-(CH=CH)-CH₂)_m donde n y m son independientemente 0, 1 o 2. Los ejemplos comprenden eteno-1,1-diilo, eteno-1,2-diilo, propeno-1,1-diilo, propeno-1,2-diilo, propeno-1,3-diilo, but-1-eno-1,4-diilo, but-1-eno-1,3-diilo, but-2-eno-1,4-diilo, buta-1,3-dieno-1,4-diilo, pent-2-eno-1,5-diilo, hex-3-eno-1,6-diilo y hexa-2,4-dieno-1,6-diilo. Preferentemente n y m son ambos 0, es decir un grupo eteno-1,1-diilo.

30 Dichos grupos (CH₂)_n-(CH=CH)-CH₂)_m pueden estar sustituidos con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₅- y halógeno, cada uno como se define anteriormente.

35 El término "alcoxi C₁-C₆" representa un O-alquilo de cadena recta o ramificada, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, s-butoxi y t-butoxi. También se da preferencia a los grupos alcoxi que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alcoxi inventivos pueden estar sustituidos con uno o más radicales idénticos o diferentes.

40 El término "alquilsulfanilo C₁-C₆" representa S-alquilo de cadena recta o ramificada, con 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, s-butiltio y t-butiltio. También se da preferencia a los grupos alquilsulfanilo que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquilsulfanilo inventivos pueden estar sustituidos con uno o más radicales idénticos o diferentes.

45 El término "alquilsulfino C₁-C₆" representa alquilsulfino de cadena recta o ramificada, con 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilsulfino, etilsulfino, n-propilsulfino, isopropilsulfino, n-butilsulfino, isobutilsulfino, s-butilsulfino y t-butilsulfino. También se da preferencia a los grupos alquilsulfino que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Los grupos alquilsulfino inventivos pueden estar sustituidos con uno o más radicales idénticos o diferentes.

50 El término "alquilsulfonilo" representa alquilsulfonilo de cadena recta o ramificada, con 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, s-butilsulfonilo y t-butilsulfonilo. También se da preferencia a los grupos alquilsulfonilo que tienen de 1 a 4 átomos de

carbono. Los grupos alquilsulfonilo inventivos pueden estar sustituidos con uno o más radicales idénticos o diferentes.

5 Los términos "alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno", "alcoxi C₁-C₆ sustituido con halógeno" y "cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con halógeno" representan grupos alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆ como se define anteriormente, que están mono o poli sustituidos con halógeno hasta con la máxima cantidad posible de sustituyentes. Tales grupos también se refieren como grupos halo (por ejemplo, haloalquilo). En el caso de polisustitución por halógeno, los átomos de halógeno pueden ser los mismos o diferentes y todos pueden estar unidos a un átomo de carbono o pueden estar unidos a una pluralidad de átomos de carbono. Halógeno es especialmente flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor, cloro o bromo y más preferentemente flúor. Más particularmente, los grupos sustituidos con halógeno son monohalocicloalquilo, tales como, 1-fluorociclopropilo, 2-fluorociclopropilo o 1-fluorociclobutilo, monohaloalquilo tales como 2-cloroetilo, 2-fluoroetilo, 1-cloroetilo, 1-fluoroetilo, clorometilo, o fluorometilo; perhaloalquilo tales como triclорometilo o trifluorometilo o CF₂CF₃, polihaloalquilo tales como difluorometilo, 2-fluoro-2-cloroetilo, diclorometilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo o 2,2,2-trifluoroetilo. Ejemplos adicionales de haloalquilos son triclорometilo, clorodifluorometilo, diclorofluorometilo, clorometilo, bromometilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-cloro-2,2-difluoroetilo, pentafluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo y pentafluoro-t-butilo. Se da preferencia a los haloalquilos que tienen 1 a 4 átomos de carbono y 1 a 9, preferentemente 1 a 5, átomos de halógeno idénticos o diferentes seleccionados de flúor, cloro y bromo, preferentemente de flúor. Se da particular preferencia a los haloalquilos con 1 o 2 átomos de carbono y 1 a 5 átomos de halógeno idénticos o diferentes seleccionados de flúor y cloro, tal como, entre otros, difluorometilo, trifluorometilo o 2,2-difluoroetilo. Ejemplos adicionales de compuestos sustituidos con halógeno son haloalcoxi tales como OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, OCF₂CF₃, OCH₂CF₃, OCH₂CHF₂ y OCH₂CH₂Cl, haloalquilsulfonilos tales como difluorometiltio, trifluorometiltio, triclорometiltio, clorodifluorometiltio, 1-fluoroetiltio, 2-fluoroetiltio, 2,2-difluoroetiltio, 1,1,2,2-tetrafluoroetiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio o 2-cloro-1,1,2-trifluoroetiltio, haloalquilsulfonilos tales como difluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, triclорometilsulfonilo, clorodifluorometilsulfonilo, 1-fluoroetilsulfonilo, 2-fluoroetilsulfonilo, 2,2-difluoroetilsulfonilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo y 2-cloro-1,1,2-trifluoroetilsulfonilo, haloalquilsulfonilos tales como difluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, triclорometilsulfonilo, clorodifluorometilsulfonilo, 1-fluoroetilsulfonilo, 2-fluoroetilsulfonilo, 2,2-difluoroetilsulfonilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo y 2-cloro-1,1,2-trifluoroetilsulfonilo. Los grupos preferidos de alquilo fluorados son CF₃, C₂F₅ y C₃F₇ y los grupos alcoxi fluorados más preferidos son OCF₃, OC₂F₅ y OC₃F₇.

35 Los términos "alquilamino N-C₁-C₆", "N,N-dialquilamino C₁-C₆", y "N-alcoxi C₁-C₃-alquilamino C₁-C₄" representa un grupo amino sustituido con uno o dos grupos C₁-C₆ o un grupo amino sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₃ y un grupo alquilo C₁-C₄, cada uno como se define anteriormente.

40 El término "alquilcarbonilo C₁-C₆" representa alquilo-C(=O) de cadena recta o ramificada, con 2 a 7 átomos de carbono tales como metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, s-butilcarbonilo y t-butilcarbonilo. También se le da preferencia a los alquilcarbonilos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Los alquilcarbonilos inventivos pueden estar sustituidos con uno o más radicales idénticos o diferentes.

45 El término "alqueno C₂-C₆" representa hidrocarburos de cadena recta o ramificada, preferentemente con 2 a 6 átomos de carbono y al menos un enlace doble, por ejemplo, vinilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo y 1-etil-2-metil-2-propenilo. También se da preferencia a los alquenos que tienen de 2 a 4 átomos de carbono tales como, entre otros, 2-propenilo, 2-butenilo o 1-metil-2-propenilo. Los alquenos inventivos pueden estar sustituidos con uno o más radicales idénticos o diferentes.

60 El término "alquinilo C₂-C₆" representa hidrocarburos de cadena recta o ramificada, preferentemente con de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un enlace triple, por ejemplo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 1-metil-2-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo, 1-etil-1-metil-2-propinilo y 2,5-hexadiinilo. También se da preferencia a los alquinos que tienen de 2 a 4 átomos de carbono tales como, entre otros, etinilo, 2-propinilo o 2-butinilo-2-propenilo. Los alquinos inventivos pueden estar sustituidos con uno o más radicales idénticos o diferentes.

65

El término "arilo" representa un sistema aromático mono, bi o policíclico con preferentemente de 6 a 14, especialmente de 6 a 10 átomos de carbono de anillo, por ejemplo, fenilo, naftilo, antrilo, fenantrenilo, preferentemente fenilo. Además, arilo también representa sistemas policíclicos tales como tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, fluorenilo, bifenilo, donde el sitio de enlace se encuentra en el sistema aromático. Los grupos arilo inventivos pueden estar sustituidos con uno o más radicales idénticos o diferentes.

El término "heterarilo" o "heteroarilo" representa compuestos heteroaromáticos, es decir compuestos heterocíclicos aromáticos completamente insaturados con al menos un anillo donde al menos un átomo de carbono se reemplaza con un heteroátomo, preferentemente por un heteroátomo del grupo que consiste en N, O, S, P, B, Si, Se y que puede estar insustituido o sustituido, donde el sitio de enlace es sobre un átomo de anillo. A menos que se defina de forma diferente, el anillo heteroarilo contiene preferentemente de 3 a 9 átomos de anillo, especialmente de 3 a 6 átomos de anillo, especialmente 5 a 7 átomos de anillo y uno o más, preferentemente de 1 a 4, especialmente 1, 2, o 3 heteroátomos en el anillo heteroarilo, preferentemente del grupo que consiste en N, O y S, aunque no debe haber juntos directamente dos átomos de oxígeno. Los anillos heteroarilo en general contienen no más de 4 átomos de nitrógeno y/o no más de 2 átomos de oxígeno y/o no más de 2 átomos de azufre. Se da preferencia particular a los anillos de 5 a 7 miembros con 1 a 3, preferentemente 1 o 2, heteroátomos idénticos o diferentes del grupo anterior. Los heteroarilos inventivos son, por ejemplo, urilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, 1,2,3- y 1,2,4-triazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-, 1,3,4-, 1,2,4- y 1,2,5-oxadiazolilo, azepinilo, pirrolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, 1,3,5-, 1,2,4- y 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-, 1,3,2-, 1,3,6- y 1,2,6-oxazinilo, oxepinilo, tiepinilo, 1,2,4-triazolonilo y 1,2,4-diazepinilo. Los grupos heteroarilo inventivos pueden estar sustituidos por uno o más radicales idénticos o diferentes.

Sustituyentes preferidos de los grupos arilo y heteroarilo se seleccionan de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, amino, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, hidroxicarbonilo, alcocarbonilo, alquilcarbamoilo, cicloalquilcarbamoilo y fenilo.

Preferentemente, los sustituyentes Y, Q, L¹, L² y L³ tienen el significado como se define anteriormente en los diferentes aspectos de la presente invención.

En un aspecto particularmente preferido de la invención el sustituyente Y en los compuestos de fórmula (I) como se define en otra parte de la presente se selecciona de un grupo T¹ como se define en la presente, en particular un grupo T1-1 o T1-2, cada uno como se define en otra parte de la presente.

Ejemplos particularmente preferidos de la presente invención se enumeran en el aspecto [24] anterior y como se muestra en los Ejemplos a continuación. Compuestos preferidos de acuerdo con la fórmula (I) de la presente invención son los de los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, y 16. Compuestos más preferidos de acuerdo con la fórmula (I) de la presente invención son los de los Ejemplos 1, 2, 4, 6, 10, 14, y 16.

Sales de los compuestos de la invención que son adecuados de acuerdo con la invención, por ejemplo, sales con bases, son todas sales no tóxicas habituales, preferentemente sales aceptables desde el punto de vista agrícola y/o fisiológico. Se prefieren sales con bases inorgánicas, por ejemplo sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio, potasio o cesio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio o magnesio), sales de amonio o sales con bases orgánicas, en particular con aminas orgánicas, por ejemplo sales de trietilamonio, dicitohexilamonio, *N,N*-dibenciletildiamonio, piridinio, picolinio o etanolamonio. Preferentemente, las sales de los compuestos de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables.

Además, la presente invención incluye todas las formas cristalinas posibles o polimorfos de los compuestos de la presente invención como polimorfo simple o como mezcla de más de un polimorfo, en cualquier proporción.

Los compuestos de la presente invención y sus sales, en la medida de lo posible, pueden existir como un hidrato o como un solvato donde los compuestos de la presente invención contienen agua o solventes polares (por ejemplo metanol o etanol), respectivamente, como elemento estructural de la estructura cristalina de los compuestos. Es posible que la cantidad de solventes polares, en particular agua, exista en una relación estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de solvatos estequiométricos, por ejemplo un hidrato, hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta- etc. son posibles solvatos o hidratos, respectivamente. La presente invención incluye todos dichos hidratos o solvatos de los compuestos y sus sales, en la medida de lo posible.

Dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes, los compuestos de la fórmula (I) pueden estar en la forma de isómeros geométricos y/u ópticamente activos o mezclas de isómeros correspondientes en diferentes composiciones. Estos estereoisómeros son, por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros, atropisómeros, tautómeros o isómeros geométricos. Por consiguiente, la invención abarca estereoisómeros puros y cualquier mezcla de estos isómeros.

Los compuestos novedosos de acuerdo con la presente invención son particularmente adecuados para el uso como medicamentos, en particular para el uso como medicamentos para el tratamiento de animales. Los compuestos novedosos de acuerdo con la presente invención son particularmente adecuados para el uso como medicamentos para actuar contra parásitos de animales, especialmente ectoparásitos, tales como insectos y arácnidos u otros. Los ectoparásitos son normalmente y preferentemente artrópodos, especialmente insectos tales como moscas (que

muerden y lamen), larvas de moscas parasíticas, piojos que lamen, piojos que muerden, pulgas y similares; o ácaridos como garrapatas, por ejemplo garrapatas duras o garrapatas suaves, o ácaros tales como ácaros de roña, ácaros de aves y similares y también los ectoparásitos acuáticos tales como los copepodos. Los compuestos novedosos de la presente invención son particularmente adecuados para actuar contra garrapatas, pulgas, piojos, moscas y ácaros.

Los compuestos novedosos de la fórmula (I) con toxicidad homeotérmica favorable son adecuados para controlar parásitos que ocurren en la cría de animales y reproducción de animales en ganadería, incluido acuicultura, animales de cría, animales de zoológico, animales de laboratorio, animales experimentales y animales domésticos. Son activos contra todas las etapas o etapas específicas de desarrollo de los parásitos.

El ganado agrícola incluye, por ejemplo, mamíferos, tales como ovejas, cabras, caballos, burros, camellos, búfalos, conejos, renos, gamos, y en particular ganado y cerdos; o aves de corral tales como pavos, patos, gansos y en particular gallinas; peces y crustáceos, por ejemplo, en cultivo acuático; y también insectos tales como abejas.

Los animales domésticos (también indicados como animales de compañía) incluyen, por ejemplo, mamíferos, tales como hámster, cobayos, ratas, ratones, chinchillas, hurones y particularmente perros, gatos, aves enjauladas, reptiles, anfibios y peces de acuario. Los animales de compañía preferidos son gatos y perros.

En una modalidad preferida, los compuestos de la fórmula (I) se administran a mamíferos.

En una modalidad preferida, los compuestos de la fórmula (I) se administran a gatos.

En una modalidad preferida los compuestos de la fórmula (I) se administran a perros.

Se pretende que el uso de los compuestos de la fórmula (I) para controlar parásitos de animales reduzca o evite enfermedades, casos de muerte y reducciones de rendimiento (en el caso de carne, leche, lana, pieles, huevos, miel y similares), de modo de posibilitar el mantenimiento de animales más económica y simple y que se logre un mejor bienestar animal.

Con relación al campo de la salud animal, el término "control" o "controlar" significa que los compuestos de la fórmula (I) son eficaces para reducir la incidencia del parásito particular en un animal infectado con tales parásitos a un grado inocuo. Más específicamente, "controlar" en el presente contexto significa que los compuestos de la fórmula (I) matan el respectivo parásito, inhiben su crecimiento o inhiben su proliferación.

Estos parásitos incluyen:

Del orden de los anopluros, por ejemplo, *Haematopinus* spp., *Linognathus* spp., *Pediculus* spp., *Phthirus* spp., *Solenopotes* spp., los ejemplos específicos son: *Linognathus setosus*, *Linognathus vituli*, *Linognathus ovillus*, *Linognathus oviformis*, *Linognathus pedalis*, *Linognathus stenopsis*, *Haematopinus asini macrocephalus*, *Haematopinus eurysternus*, *Haematopinus suis*, *Pediculus humanus capitis*, *Pediculus humanus corporis*, *Phylloxera vastatrix*, *Phthirus pubis*, *Solenopotes capillatus*;

Del orden de los Mallophaga y los subórdenes Amblicerina e Ischnocera por ejemplo, *Trimenopon* spp., *Menopon* spp., *Trinoton* spp., *Bovicola* spp., *Werneckiella* spp., *Lepikentron* spp., *Damalina* spp., *Trichodectes* spp. y *Felicola* spp.; los ejemplos específicos son: *Bovicola bovis*, *Bovicola ovis*, *Bovicola limbata*, *Damalina bovis*, *Trichodectes canis*, *Felicola subrostratus*, *Bovicola caprae*, *Lepikentron ovis*, *Werneckiella equi*;

Del orden de los dípteros y los subórdenes Nematocera y Branchycera, por ejemplo, *Aedes* spp., *Anopheles* spp., *Culex* spp., *Simulium* spp., *Eusimulium* spp., *Phlebotomus* spp., *Lutzomyia* spp., *Culicoides* spp., *Chrysops* spp., *Odagmia* spp., *Wilhelmia* spp., *Hybomitra* spp., *Atylotus* spp., *Tabanus* spp., *Haematopota* spp., *Philipomyia* spp., *Braula* spp., *Musca* spp., *Hydrotaea* spp., *Stomoxys* spp., *Haematobia* spp., *Morellia* spp., *Fannia* spp., *Glossina* spp., *Calliphora* spp., *Lucilia* spp., *Chrysomya* spp., *Wohlfahrtia* spp., *Sarcophaga* spp., *Oestrus* spp., *Hypoderma* spp., *Gasterophilus* spp., *Hippobosca* spp., *Lipoptena* spp., *Melophagus* spp., *Rhinoestrus* spp., *Tipula* spp.; los ejemplos específicos son: *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, *Aedes taeniorhynchus*, *Anopheles gambiae*, *Anopheles maculipennis*, *Calliphora erythrocephala*, *Chrysozona pluvialis*, *Culex quinquefasciatus*, *Culex pipiens*, *Culex tarsalis*, *Fannia canicularis*, *Sarcophaga carnaria*, *Stomoxys calcitrans*, *Tipula paludosa*, *Lucilia cuprina*, *Lucilia sericata*, *Simulium reptans*, *Phlebotomus papatasi*, *Phlebotomus longipalpis*, *Odagmia ornata*, *Wilhelmia equina*, *Boophthora erythrocephala*, *Tabanus bromius*, *Tabanus spodopteris*, *Tabanus atratus*, *Tabanus sudeticus*, *Hybomitra ciurea*, *Chrysops caecutiens*, *Chrysops relictus*, *Haematopota pluvialis*, *Haematopota italica*, *Musca autumnalis*, *Musca domestica*, *Haematobia irritans irritans*, *Haematobia irritans exigua*, *Haematobia stimulans*, *Hydrotaea irritans*, *Hydrotaea albipuncta*, *Chrysomya chloropyga*, *Chrysomya bezziana*, *Oestrus ovis*, *Hypoderma bovis*, *Hypoderma lineatum*, *Przhevalskiana silenus*, *Dermatobia hominis*, *Melophagus ovinus*, *Lipoptena capreoli*, *Lipoptena cervi*, *Hippobosca variegata*, *Hippobosca equina*, *Gasterophilus intestinalis*, *Gasterophilus haemorrhoidalis*, *Gasterophilus inermis*, *Gasterophilus nasalis*, *Gasterophilus nigricornis*, *Gasterophilus pecorum*, *Braula coeca*;

Del orden de los sifonápteros, por ejemplo, *Pulex* spp., *Ctenocephalides* spp., *Tunga* spp., *Xenopsylla* spp., *Ceratophyllus* spp.; los ejemplos específicos son: *Ctenocephalides canis*, *Ctenocephalides felis*, *Pulex irritans*,

Tunga penetrans, Xenopsylla cheopis;

Del orden de los heterópteros, por ejemplo, Cimex spp., Triatoma spp., Rhodnius spp., Panstrongylus spp.

Del orden de los Blattarida, por ejemplo, Blatta orientalis, Periplaneta americana, Blattella germanica y Supella spp. (p.ej. Suppella longipalpa);

5 De la subclase de los Acari (Acarina) y los órdenes de los Meta y Mesostigmata, por ejemplo, Argas spp., Ornithodoros spp., Otobius spp., Ixodes spp., Amblyomma spp., Rhipicephalus (Boophilus) spp., Dermacentor spp., Haemaphysalis spp., Hyalomma spp., Dermanyssus spp., Rhipicephalus spp., (el género original de las garrapatas de varios huéspedes), Ornithonyssus spp., Pneumonyssus spp., Raillietia spp., Pneumonyssus spp., Sternostoma spp., Varroa spp., Acarapis spp.; los ejemplos específicos son: Argas persicus, Argas reflexus, 10 Ornithodoros moubata, Otobius megnini, Rhipicephalus (Boophilus) microplus, Rhipicephalus (Boophilus) decoloratus, Rhipicephalus (Boophilus) annulatus, Rhipicephalus (Boophilus) calceratus, Hyalomma anatolicum, Hyalomma aegypticum, Hyalomma marginatum, Hyalomma transiens, Rhipicephalus evertsi, Ixodes ricinus, Ixodes hexagonus, Ixodes canisuga, Ixodes pilosus, Ixodes rubicundus, Ixodes scapularis, Ixodes holocyclus, Haemaphysalis concinna, Haemaphysalis punctata, Haemaphysalis cinnabarina, Haemaphysalis otophila, 15 Haemaphysalis leachi, Haemaphysalis longicorni, Dermacentor marginatus, Dermacentor reticulatus, Dermacentor pictus, Dermacentor albipictus, Dermacentor andersoni, Dermacentor variabilis, Hyalomma mauritanicum, Rhipicephalus sanguineus, Rhipicephalus bursa, Rhipicephalus appendiculatus, Rhipicephalus capensis, Rhipicephalus turanicus, Rhipicephalus zambeziensis, Amblyomma americanum, Amblyomma variegatum, Amblyomma maculatum, Amblyomma hebraeum, Amblyomma cajennense, Dermanyssus gallinae, 20 Ornithonyssus bursa, Ornithonyssus sylviarum, Varroa jacobsoni;

De los órdenes de los Actiniedida (Prostigmata) y Acaridida (Astigmata) por ejemplo, Acarapis spp., Cheyletiella spp., Ornithocheyletia spp., Myobia spp., Psorergates spp., Demodex spp., Trombicula spp., Listrophorus spp., 25 Acarus spp., Tyrophagus spp., Caloglyphus spp., Hypodectes spp., Pterolichus spp., Psoroptes spp., Chorioptes spp., Otodectes spp., Sarcoptes spp., Notoedres spp., Knemidocoptes spp., Cytodites spp., y Laminosioptes spp.; los ejemplos específicos son: Cheyletiella yasguri, Cheyletiella blakei, Demodex canis, Demodex bovis, Demodex ovis, Demodex caprae, Demodex equi, Demodex caballii, Demodex suis, Neotrombicula autumnalis, Neotrombicula desaleri, Neoschongastia xerothermobia, Trombicula akamushi, Otodectes cynotis, Notoedres cati, Sarcoptes canis, Sarcoptes bovis, Sarcoptes ovis, Sarcoptes rupicaprae (=S. caprae), Sarcoptes equi, 30 Sarcoptes suis, Psoroptes ovis, Psoroptes cuniculi, Psoroptes equi, Chorioptes bovis, Psoergates ovis, Pneumonyssoides mange, Pneumonyssoides caninum, Acarapis woodi.

De la subclase de los copépodos con el orden Siphonostomatoida en particular los géneros Lepeophtheirus y Caligus; las especies Lepeophtheirus salmonis, Caligus elongatus y Caligus clemensi pueden mencionarse mediante 35 ejemplos y con particular preferencia.

De acuerdo con una modalidad preferida los parásitos se seleccionan del siguiente grupo de especie de ectoparásito:

Pulgas: Ctenocephalides spp.;

40 Garrapatas: Amblyomma spp., Dermacentor spp., Rhipicephalus spp., Ixodes spp., Haemaphysalis spp., Hyalomma spp.;

Ácaros: Demodex spp., Otodectes spp., Sarcoptes spp.; y

Piojos: Linognathus spp.

45 Más particularmente los parásitos se seleccionan de:

Pulgas: Ctenocephalides felis, Ctenocephalides canis;

Garrapatas: Ixodes scapularis, Ixodes ricinus, Dermacentor variabilis, Amblyomma americanum, Rhipicephalus sanguineus, Dermacentor reticulatus, Ixodes holocyclus, Ixodes hexagonus, Haemaphysalis longicornis;

50 Ácaros: Otodectes cynotis, Sarcoptes scabiei, Demodex canis; y

Piojos: Linognathus setosus.

Generalmente, los ingredientes activos de la invención pueden utilizarse directamente cuando se utilizan para 55 tratamiento de animales. Se utilizan (administran) preferentemente en la forma de composiciones farmacéuticas que pueden comprender excipientes, solventes y/o adyuvantes farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica previa.

Los compuestos activos novedosos de la presente invención se puede administrar de una manera conocida, por 60 administración enteral en forma de, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, pociones, emulsiones, gránulos, pastas, bolos, proceso de alimentación directa y supositorios, por administración parenteral, por ejemplo por inyección (intramuscular, subcutánea, intravenosa, intraperitoneal entre otras), implantes, por administración nasal, por administración dérmica en la forma, por ejemplo, de inmersión o baño, pulverización, vertiendo, tocando, lavando y 65 espolvoreando, y también con la ayuda de cuerpos moldeados que contienen el compuesto activo, como collares, marcas para las oreja, marcas para el rabo, bandas para las extremidades, cabestros, marquiradores, etc. Preferentemente, los compuestos novedosos de la presente invención se administran por administración oral, más preferentemente por administración subcutánea (inyección).

Los compuestos activos novedosos de la presente invención se pueden formular en cualquier forma de administración adecuada para administración oral y subcutánea (inyectable) conocida en la técnica anterior.

5 En función de técnicas de laboratorio estándar conocidas para evaluar compuestos útiles para controlar parásitos en animales, mediante pruebas de toxicidad estándar y mediante ensayos farmacológicos estándar para la determinación de tratamiento de las afecciones antes identificadas en animales, y mediante comparación de estos resultados con los resultados de ingredientes activos conocidos o medicamentos que se usan para tratar estas afecciones, la dosificación eficaz de los compuestos de la presente invención se puede determinar fácilmente para
10 tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad del ingrediente activo a ser administrado en el tratamiento de una de estas afecciones puede variar ampliamente de acuerdo con dichas consideraciones como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y sexo del sujeto tratado y la naturaleza y el alcance de la afección tratada.

15 El contenido de los compuestos activos novedosos de la presente invención en formulaciones para el uso (dosificación unitaria) de acuerdo con la presente invención puede variar dentro de límites amplios. La concentración de compuesto activo de las formas de administración puede ser de 0,00000001 a 98% en peso del compuesto activo, preferentemente de 0,00001 a 98 % en peso, más preferentemente de 0,001 a 98 % en peso. Más preferentemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender los compuestos
20 novedosos de la invención en cantidades de 0,01 a 98% en peso del compuesto activo, preferentemente de 0,1 a 98 % en peso, más preferentemente de 0,5 a 90 % en peso. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender los compuestos novedosos de la invención en cantidades de 0,001 a 95 % en peso del compuesto activo, preferentemente de 0,01 a 95% en peso, preferentemente de 0,1 a 50 % en peso, más preferentemente de 5 a 30 % en peso.

25 La cantidad total del ingrediente activo a ser administrado generalmente varía de 0,01 a 200 mg/kg de peso corporal por administración, preferentemente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal por administración, más preferentemente de 0,5 a 75 mg/kg de peso corporal por administración, más preferentemente en el intervalo de 1,0 a 50 mg/kg de peso corporal, y más preferentemente en el intervalo de 2,0 a 20 mg/kg de peso corporal por
30 administración.

En particular, la dosificación promedio para administración por técnicas de infusión o por inyección, incluida intravenosa, intramuscular y en particular inyecciones subcutáneas, preferentemente se encuentra dentro de los intervalos anteriores.

35 La dosificación promedio para administración oral preferentemente se encuentra dentro de los intervalos antes mencionados.

Los intervalos de administración o dosificación clínicamente útiles varían de una administración por mes a una administración cada dos años, preferentemente el intervalo del tratamiento es de una administración cada tres meses a una administración cada dos años, más preferentemente los intervalos de tratamiento son de una administración cada seis meses a una administración cada dos años. Otros intervalos de administración o dosificación preferidos varían de una administración por mes a una administración por año, preferentemente una administración cada tres meses a una administración por año, más preferentemente una administración cada cuatro meses a una administración por año, en particular una administración cada seis meses a una administración por año. De acuerdo con otra modalidad el intervalo de administración puede ser de una administración cada nueve meses a una administración por año.

45 Además, es posible "días libres de fármacos" en los cuales al sujeto no se le dosifica un fármaco durante un período de tiempo lo que es beneficioso en el balance global entre la tolerabilidad y el efecto farmacológico.

50 Claro que el régimen de dosificación continuo e inicial específico, la cantidad administrada de compuesto activo y el intervalo de dosificación particular varían para cada sujeto de acuerdo con la naturaleza y gravedad de la afección según se determine cada Los sujetos por el médico tratante, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y estado general del sujeto, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del fármaco, las combinaciones de fármacos y similares. El modo de tratamiento deseado y la cantidad de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal o composición farmacéuticamente aceptable de este puede ser determinado por aquellos expertos en la técnica usando pruebas de tratamiento convencionales.

60 Para ampliar el espectro de actividad, los compuestos activos novedosos de la presente invención se pueden usar en combinación con sinergistas, repelentes u otros ingredientes activos adecuados, por ejemplo acaricidas, insecticidas, antelmínticos y agentes antiprotozoarios.

65 Por ejemplo los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con activadores del canal de cloro o moduladores de la clase de lactonas macrocíclicas, en particular avermectinas/milbemicinas, por ejemplo abamectina, doramectina, emamectina benzoato, eprinomectina, ivermectina, latidectina, lepimectina, milbemicina

oxima, milbemectina, moxidectina y selamectina, se prefiere particularmente aplicaciones contra ectoparásitos, doramectina, eprinomectina, ivermectina, milbemicina oxima, moxidectina o selamectina.

- 5 Además, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse combinados con antígenos con fines de vacunación. Ejemplos de vacunas que se pueden combinar con los compuestos de la presente invención son contra leptospirosis, tracqueobronquitis infecciosa, leishmaniasis o Lyme borreliosis (enfermedad de Lyme).

Proceso para preparar los compuestos novedosos de Fórmula (I)

- 10 Los compuestos novedosos (I) de acuerdo con la presente invención se pueden sintetizar de acuerdo con los Esquemas generales 1 a 3 como se muestra a continuación. En general, la síntesis se puede dividir en dos etapas.

En la primera etapa, se acumula un prorresto protegido con una función de alcohol terminal que formará parte del enlazador de carbonato éster en los compuestos novedosos de la invención.

- 15 En la segunda etapa, el grupo de alcohol terminal del prorresto se convierte en un clorometil carbonato éster que luego está acoplado con un grupo amida halogenado de un resto de compuesto activo y finalmente se desprotege para dar un ácido carboxílico libre.

- 20 La primera etapa de la síntesis difiere dependiendo del significado de los sustituyentes L^1 , L^2 y Q en los compuestos de la fórmula (I) mientras que la segunda etapa es común para todos los compuestos de la presente invención.

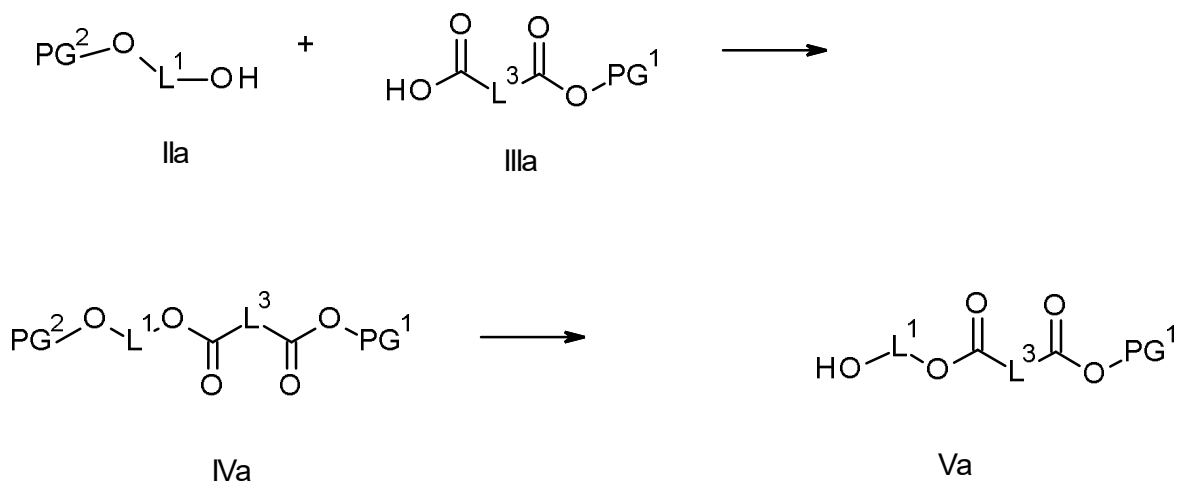
Primera etapa del proceso-acumulación del prorresto

- 25 Ruta de síntesis (a) para Compuestos (I) donde L^2 es C=O y Q es O

El siguiente Esquema 1 describe la síntesis del prorresto protegido de la antes mencionada primera etapa del proceso de la presente invención para preparar compuestos (I) donde L^1 y L^3 tienen el significado como se define en cualquier parte de la presente y donde L^2 se selecciona como C=O y Q se selecciona como O.

30

Esquema 1



- 35 Allí, PG^1 es un grupo protector. Los grupos protectores adecuados para la protección de ácidos carboxílicos junto con métodos para desprotección, se describen en P.G. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley **2014**. En un caso preferido de la presente invención, PG^1 es un grupo *terc*-butilo. PG^2 es un grupo protector adecuado para la protección de alcoholes o PG^2 es hidrógeno. En el caso de que PG^2 sea hidrógeno, el paso (IVa) en el Esquema 1 que se muestra anteriormente, es obsoleto y entonces el compuesto (IIIa) se hace reaccionar directamente para formar el compuesto (Va).
- 40

En un caso preferido de la presente invención, PG^2 es hidrógeno y no es necesario un paso de desprotección (IVa \rightarrow Va).

- 45 En el Esquema 1 que se muestra anteriormente para preparar prorresto protegido en la primera etapa del proceso de la presente invención, se hace reaccionar un compuesto de fórmula (IIa) con un ácido de fórmula (IIIa). Con este fin, el ácido (IIIa) primero se activa convirtiéndolo en un cloruro ácido o en un éster activado usando un agente de acoplamiento tal como HATU, TBTU. Se conocen métodos de acoplamiento adecuados, por ejemplo en C.A.G.N. Montalbetti, V. Falque, *Tetrahedron* **2005**, 61, 10827-10852. En un segundo paso, el ácido activado se hace

reaccionar con el compuesto (IIa) en presencia de una base.

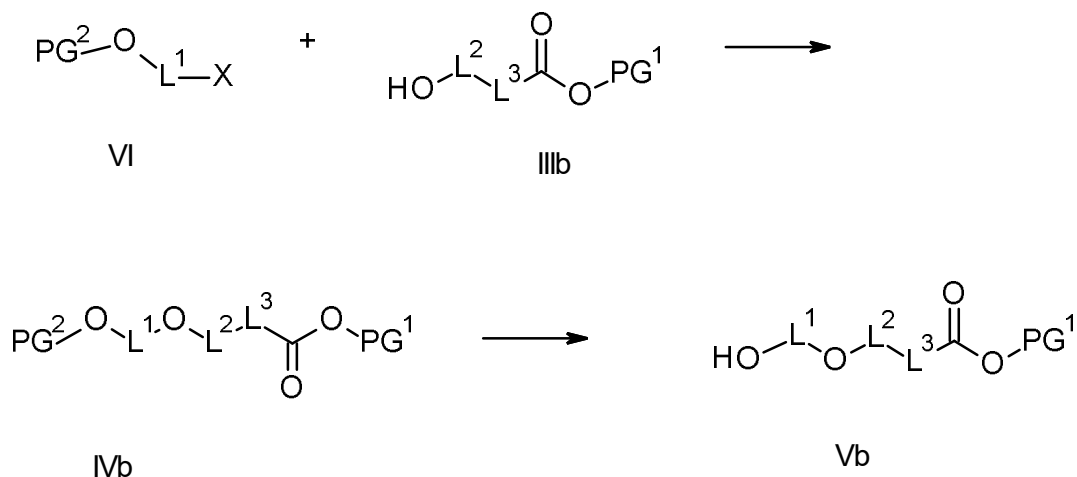
En un caso preferido, el ácido (IIIa) se activa convirtiéndolo en el cloruro ácido usando cloruro oxálico en presencia de una cantidad catalítica de DMF en diclorometano y luego se hace reaccionar con (IIa) en presencia de una base amina, por ejemplo DIPEA, TEA en un solvente aprótico polar, por ejemplo DMF, THF, acetonitrilo. Opcionalmente, se puede usar una cantidad catalítica de DMAP para facilitar esta reacción.

En los casos en los que PG² no sea hidrógeno, el compuesto (Va) se obtiene escindiendo selectivamente PG² del compuesto (IVa) en presencia de PG¹.

Ruta de síntesis (b) para Compuestos (I) donde L² está ausente y Q es O

El siguiente Esquema 2 describe la síntesis del prorrosto protegido de la antes mencionada primera etapa del proceso de la presente invención para preparar compuestos (I) donde L¹ y L³ tienen el significado como se define en cualquier parte de la presente y donde L² está ausente y Q se selecciona como O.

Esquema 2



Entonces, X es un grupo saliente y puede ser Cl, Br, I, o un éster sulfonato tal como éster triflato, mesilato o paratoluenosulfonato. X también puede ser OH. En un caso preferido, X es halógeno seleccionado de Cl, Br o I.

PG² es un grupo protector adecuado para la protección de alcoholes o PG² es hidrógeno. En el caso de que PG² sea hidrógeno, el paso (IVb) en el Esquema 2 que se muestra anteriormente, es obsoleto y entonces el compuesto (IIIb) se hace reaccionar directamente para formar el compuesto (Vb).

En un caso preferido de la presente invención, PG² es un grupo de éter bencilo o un grupo de éter bencilo sustituido.

En el Esquema 2 que se muestra anteriormente para preparar el prorrosto protegido en la primera etapa del proceso de la presente invención, en un primer paso, el compuesto (VI) se hace reaccionar con el compuesto (IIIb) en condiciones de una síntesis de éter Williamson. Esto requiere tratar una solución de (IIIb) con una base, luego agregar el compuesto (VI) y dejar que la reacción proceda a temperatura ambiente o más. Se pueden usar bases fuertes, por ejemplo bases hidruro, bases bis(trimetildisilil)amida (HMDS), bases amidina o bases fosfaceno.

En un caso preferido, se usa hidruro de sodio o bis(trimetildisilil)amida de sodio. Los solventes preferidos son solventes apróticos polares, por ejemplo THF o DMF.

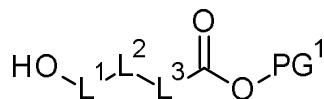
Los productos éter (IVb) se convierten en alcoholes (Vb) por remoción del grupo protector PG².

En un caso preferido, PG² es un grupo bencilo y la remoción se logra por hidrogenación en presencia de paladio sobre carbón en un solvente prótico tal como metanol, etanol, ácido acético o mezclas de estos solventes.

Ruta de síntesis (c) para Compuestos (I) donde Q está ausente

El siguiente Esquema 3 describe la síntesis del prorrosto protegido de la antes mencionada primera etapa del proceso de la presente invención para preparar compuestos (I) donde L¹, L² y L³ tienen el significado como se define en cualquier parte de la presente y donde Q está ausente y entonces, no se necesita formar un enlace entre L¹-Q o L²-Q o L³-Q.

Esquema 3



Vc

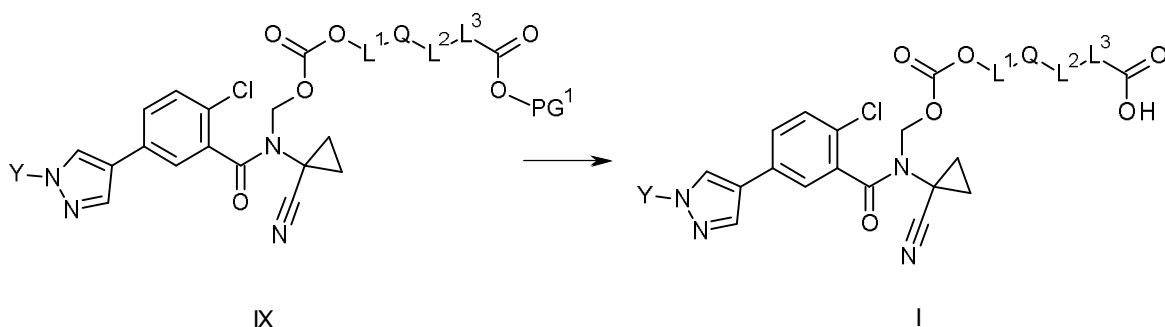
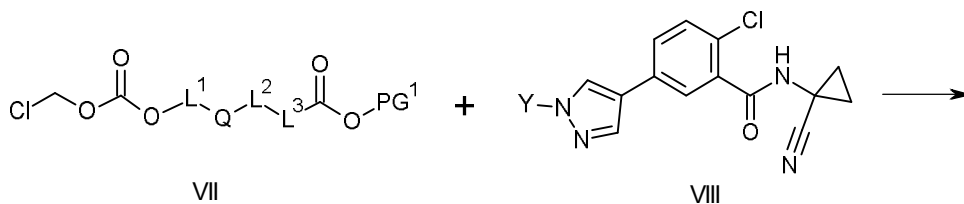
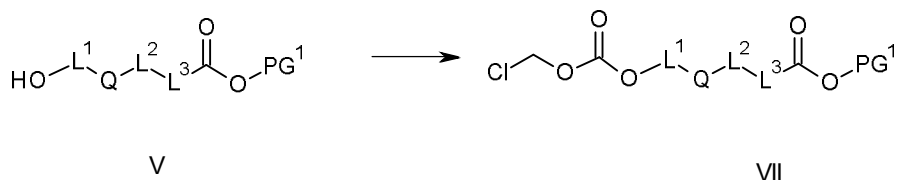
- 5 PG¹ es un grupo protector adecuado para la protección de ácidos carboxílicos. Preferentemente, PG¹ es un grupo *terc*-butilo. Los compuestos de fórmula (Vc) se pueden obtener comercialmente o sintetizarse de acuerdo con los métodos descritos en la bibliografía conocida.

Segunda etapa del proceso— preparación de los Compuestos (I)

10

La segunda etapa del proceso de la presente invención se muestra en el Esquema 4.

Esquema 4



15

Allí, L¹, L², L³, Q, R y PG¹ se definen como se describe anteriormente.

- Esta segunda etapa de la síntesis de la invención se puede llevar a cabo comenzado con cualquier intermedio (Va), (Vb) y (Vc), que resulte de la primera etapa del proceso como se describe anteriormente. Dichos intermedios de partida se denominan generalmente en la presente como intermedio (V).

20

- En un primer paso de la segunda etapa del proceso, los compuestos intermedio (V) se tratan con carbonocloridato de clorometilo que lleva a ésteres de clorometilo (VII). La reacción se lleva a cabo en un solvente en presencia de una base. Se pueden usar solventes apróticos dipolares tales como DMF, THF, acetonitrilo o piridina. La base puede ser una base amina, por ejemplo DIPEA, TEA, DMAP. En un caso preferido, la piridina sirve como solvente y como base.

25

- En el próximo paso de la segunda etapa del proceso, se trata una amida de fórmula (VIII) con una base y luego se hace reaccionar con un éster clorocarbonato de fórmula (VII). Se pueden usar bases fuertes, por ejemplo *terc*-butilatos, bases hidruro, bases bis(trimetildisilil)amida (HMDS), bases amidina o bases fosfaceno. En un caso preferido, se usa hidruro de sodio o NaHMDS. La reacción generalmente se lleva a cabo en un solvente, normalmente en un solvente aprótico polar tal como THF, éter dietílico, DMF o una mezcla de solvente aprótico polar

30

y otros solventes.

El grupo protector PG¹ se puede escindir para dar el compuesto (I) de la presente invención. En un caso preferido, PG¹ es un grupo *terc*-butilo y se remueve tratando el compuesto (IX) con una solución de ácido clorhídrico en 1,4 dioxano o con una solución de TFA en diclorometano.

Ejemplos

Lista de abreviaciones

10

AA	Amblyomma americanus (parasitología)
abs	absoluto
Ac	Acetilo
ac.	Acuoso, solución acuosa
AUC	Área bajo la curva (en farmacocinética)
cat.	Catalítico
CF	Ctenocephalides felis (parasitología)
CI	Ionización (espectroscopía de masas)
Conc.	Concentrado
d	Doblete (NMR)
d	Día(s)
dd	Doblete de doblete (NMR)
DCM	Diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina (base de Hünig)
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dt	Doblete de triplete (NMR)
DV	Dermacentor variabilis (parasitología)
<i>ent</i>	enantiomérico
eq.	equivalente(s)
ESI	Ionización por electropulverización (espectroscopía de masas)
F	Biodisponibilidad (en farmacocinética)
GC	cromatografía de gas
GC/MS	espectroscopía de masas acoplada con cromatografía de Gas
h	Hora/s
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio-hexafluorofosfato
HMDS	Bis(trimetildisilil)amida antes denominada también hexametildisilazida, contraíón en sales fuertemente básicas tales como LiHMDS, NaHMDS, KHMDS
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
iPr	Isopropilo
IR	Ixodes ricinus (parasitología)
iv	Intravenosa (PK)
KHMDS	Bis(trimetildisilil)amida de potasio
LC	Cromatografía líquida
LC-MS	espectroscopía de masa acoplada con cromatografía líquida
LiHMDS	Bis(trimetildisilil)amida de litio
Lit.	Bibliografía
m	Multiplete (NMR)
Me	Metilo
min	Minuto/s
EM	Espectroscopía de masas
MTBE	<i>Terc</i> -butil metil éter
NaHMDS	Bis(trimetildisilil)amida de sodio
NMP	<i>N</i> -Metil-2-pirrolidona
NMR	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear
PBS	Solución salina tamponada con fosfato
PEG	Polietilenglicol
Parámetro	Farmacocinética
Pr	Propilo
q (o quart)	Cuartete (NMR)
qd	Cuartete de doblete (NMR)
cuant.	Cuantitativo (se refiere a rendimiento químico)
quint	Quinteto (NMR)
<i>rac</i>	racémico

RP	fase inversa (para cromatografía líquida)
RS	Rhipicephalus sanguineus (parasitología)
R _t	Tiempo de retención (cromatografía)
s	Singlete (NMR)
sc	Subcutáneo (PK y farmacología)
SD	Día de ensayo
sept	Septeto (NMR)
t	Triplete (NMR)
t	período de tiempo (durante un experimento)
t ₀	período de tiempo al comienzo de un experimento
TBTU	Tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
tBu	terc-Butilo
td	Triplete de doblete (NMR)
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
UV	Espectroscopía ultravioleta

Métodos analíticos

Método 1 (HPLC-MS)

5 Instrumento: Agilent MS Quad 6150; HPLC: Agilent 1290; Columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µm 50 x 2,1 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de 99% ácido fórmico, Eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml 99% ácido fórmico; Gradiente: 0,0 min 90% A → 0,3 min 90% A → 1,7 min 5% A → 3,0 min 5% A temperatura de columna: 50°C; Flujo: 1,20 ml/min; detección UV: 205 – 305 nm.

Método 2 (HPLC-MS)

10 Instrumento: sistema Waters Acquity SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µm 50 x 1 mm; Eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de 99% ácido fórmico, Eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,25 ml 99% ácido fórmico, gradiente: 0.0 min 90% A → 1.2 min 5% A → 2.0 min 5% A temperatura de columna: 50°C; flujo: 0,40 ml/min; detección UV: 210 nm.

Método 3 (HPLC-MS)

20 Instrumento MS: Thermo Scientific FT-MS; instrumento UHPLC+: Thermo Scientific UltiMate 3000; Columna: Waters, HSST3, 2,1 x 75 mm, C18 1,8 µm; eluyente A: 1 l agua+ 0,01% ácido fórmico, eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,01% ácido fórmico, gradiente: 0,0 min 10% B → 2,5 min 95% B → 3,5 min 95% B; temperatura de columna: 50°C; flujo: 0,90 ml/min; detección UV: 210 nm/ senda de integración óptima 210-300 nm

Método 4 (HPLC-MS)

25 Instrumento: sistema Waters Acquity SQD UPLC; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µm 50 x 1 mm; Eluyente A: 1 l agua+ 0,25 ml 99% ácido fórmico, eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,25 ml 99% ácido fórmico, gradiente: 0,0 min 95% A → 6,0 min 5% A → 7,5 min 5% A temperatura de columna: 50°C; flujo: 0,35 ml/min; detección UV: 210 nm.

Método 5 (HPLC-MS)

35 La columna utilizada fue Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando a partir de 95 % de A (A: TFA al 0,05% en agua) y finalizando en 100% de B (B: TFA al 0,05% en MeCN) durante 4,70 min con un tiempo de procesamiento total de 5,00 min. La temperatura de la columna se ubicó en 45 °C, con una velocidad de flujo de 1,20 ml/min.

Método 6 (HPLC-MS)

40 La columna utilizada fue Shim-pack XR-ODS, 2,2 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando a partir de 95 % de A (A: TFA al 0,05% en agua) y finalizando en 100% de B (B: TFA al 0,05% en MeCN) durante 1,70 min con un tiempo de procesamiento total de 2,00 min. La temperatura de la columna se ubicó en 40 °C, con una velocidad de flujo de 1,20 ml/min.

Método 7 (HPLC-MS)

45 La columna utilizada fue Kinetex EVO C18 100A, 2,6 µm, 3,0 × 50 mm. Se aplicó un gradiente lineal, comenzando a partir de 90% de A (A: NH₃H₂O al 0,03% en agua) finalizando en 95% B (B: acetonitrilo) durante 1,70 min con un

tiempo de procesamiento total de 2,00 min. La temperatura de la columna se ubicó en 40 °C, con una velocidad de flujo de 1,20 ml/min.

Método 8 (HPLC)

5 Instrumento: HP 1260 Infinity HPLC System con detector de matriz de diodos G4212B; columna: Kromasil 100 C18ec 5 µm 250 x 4 mm; eluyente A: 1 l agua+ 1,0 ml TFA, eluyente B: 1 l acetonitrilo + 1,0 ml TFA; gradiente: 0,0 min 98% A → 1,0 min 98% A → 8,0 min 30% A → 16,0 min 30% A → 19,0 min 2% A → 20,0 min 2% A → 23,0 min 98% A → 25,0 min 30% A, temperatura de columna: 37°C; flujo: 1,5 ml/min; detección UV: 214 nm, volumen de inyección 10 µL.

Método 9 (HPLC-MS)

15 Instrumento: HP 1200 Infinity HPLC System con detector de matriz de diodos G1315B; columna Waters MS QuattroMicro (ESI+/ESI-): Kromasil 100 C18ec 5 µm 250 x 4 mm; eluyente A: 1 l agua+ 0,5 ml 50% HCOOH, eluyente B: 1 l acetonitrilo + 0,5 ml 50% HCOOH; gradiente: 0,0 min 98% A → 1,0 min 98% A → 8,0 min 30% A → 16,0 min 30% A → 19,0 min 2% A → 20,0 min 2% A → 23,0 min 98% A → 25,0 min 30% A, temperatura de columna: 37°C; flujo: 1,5 ml/min; detección UV: 214 nm, volumen de inyección 10 µL.

20 Síntesis de los materiales de partida

2-Clor-5-{1-[2-clor-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-(1-cianociclopropil)benzamida (CAS-RN 1771742-44-9) se sintetizó como se describe en WO 2015/067646 A1.

25 Ácido (2*E*)-4-*tert*-Butoxi-4-oxobut-2-énico (CAS RN 135355-96-3) se sintetizó de acuerdo con el método publicado por P.A. Clarke, R.I. Davie S. Peace, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2753-2756. *tert*-Butil 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato (CAS RN 25307-76-0) se preparó como se describe en WO2007/116922 (página 51).

30 *tert*-Butil *cis*-4-hidroxiciclohexanocarboxilato (CAS-RN 931110-79-1) se preparó de acuerdo con un procedimiento descrito en WO 2009/081195.

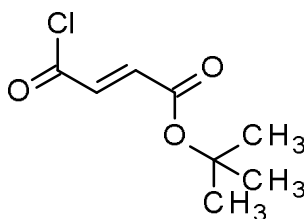
tert-Butil *trans*-4-hidroxiciclohexanocarboxilato (CAS-RN 869193-57-7) se preparó de acuerdo con un procedimiento descrito en 2010126030.

35 2-Cloro-*N*-(1-cianociclopropil)-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzamida (CAS-RN 1621436-41-6) se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en WO 2014/122083 A1, WO 2015/078846 A1 y WO 2015/181139 A1.

40 Síntesis de intermedios

Intermedio 1A.

***tert*-Butil-(2*E*)-4-cloro-4-oxobut-2-enoato**

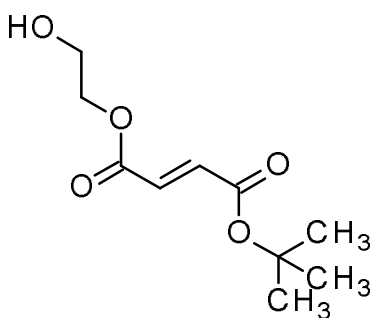


45 Ácido (2*E*)-4-*tert*-Butoxi-4-oxobut-2-énico (172 mg, 1,00 mmol) y DMF (5 µL) se disolvieron en DCM (2,0 ml) y se enfriaron hasta 0 °C. Se agregó cloruro oxálico (1,0 ml, 2,0 M, 2,0 mmol) gota a gota bajo agitación. Se continuó agitando hasta que terminó la evolución de gas. Luego el solvente se destiló y el residuo se usó sin purificación en el próximo paso. Rendimiento: 191 mg (cuant.).

Intermedio 2A.

***tert*-Butil-2-hidroxietil-(2*E*)-but-2-enodioato**

55

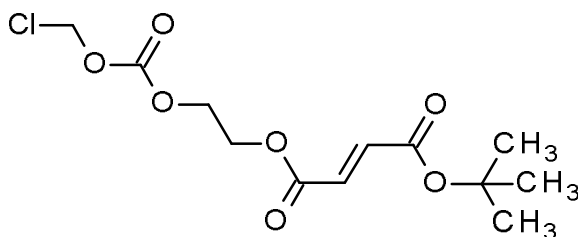


Se disolvió (1,1 ml, 20 mmol) y DIPEA (520 μ l, 3,0 mmol) en DCM (2,0 ml) y una solución de *tert*-Butil-(2*E*)-4-cloro-4-oxobut-2-enoato (Intermedio 1A, 191 mg, 1,00 mmol) en DCM (3,0 ml) se agregó lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Luego, se agregó agua, la mezcla se extrajo con 3 porciones de DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. La solución se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Se obtuvo el compuesto del título (166 mg, 77 % de teoría). LC-MS (método 1): R_t = 1,02 min; MS (ESIpos): m/z = 217 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: 1,467 (16,00), 3,607 (0,69), 3,618 (0,75), 4,144 (0,83), 4,157 (0,86), 4,169 (0,75), 4,875 (0,72), 6,690 (1,30), 6,698 (1,32).

Intermedio 3A.

15 *tert*-Butil-2-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]etil-(2*E*)-but-2-enodioato



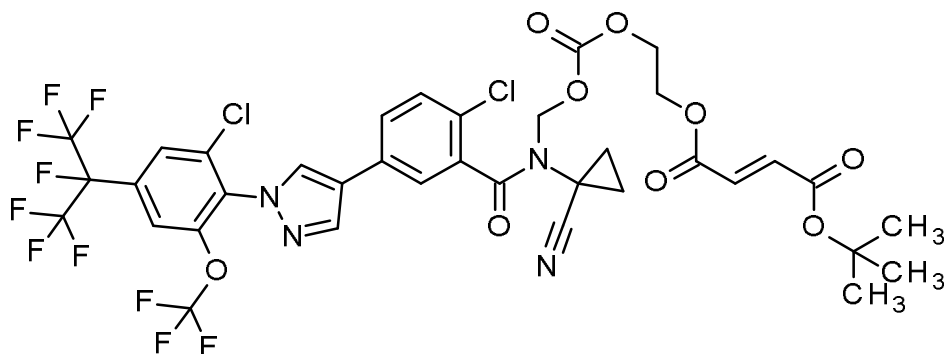
tert-But5l-2-hidroxietil-(2*E*)-but-2-enodioato (intermedio 2A, 164 mg, 758 μ mol) se disolvió en piridina (3,0 ml) y la solución se enfrió hasta 0°C. Se agregó carbonoclorhidrato de clorometilo (100 μ l, 1,2 mmol) de una vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. El solvente se evaporó. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo (100 ml) se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml) se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (ciclohexano / acetato de etilo 3:1) para dar 174 mg (74 % de teoría) del compuesto del título.

LC-MS (método 2): R_t = 0,98 min; MS (ESIpos): m/z = 143 [M+H-C₆H₁₂ClO₇]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: 1,461 (16,00), 4,402 (0,63), 4,411 (0,64), 4,416 (0,79), 4,452 (0,80), 4,456 (0,64), 4,466 (0,64), 5,806 (3,88), 6,674 (3,58).

Intermedio 4A.

35 *tert*-Butil-2-[[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropano-2-il)-6-(trifluormetoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}benzoil)(1-cianociclopropil)amino] metoxi]carbonil]oxi]etil-(2*E*)-but-2-enodioato



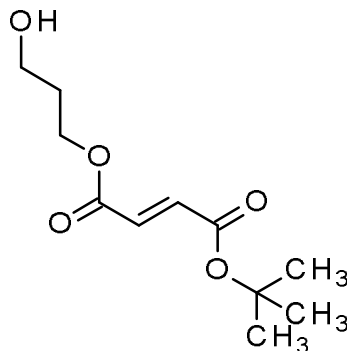
5 2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}-N-(1-cianociclopropil)benzamida (162 mg, 250 μmol) se disolvió en THF seco (8,0 ml). Esta solución se enfrió a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (800 μl , solución de 0,50 M en tolueno, 400 μmol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Luego, se agregó yoduro de sodio (19 mg, 125 μmol) y una solución de *tert*-butil-2-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]etil-(2E)-but-2-enodioato (intermedio 3A, 116 mg, 375 μmol) en THF (2,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con 3 porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μm , gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 90:10- \rightarrow 5:95). Se obtuvieron 210 mg (91 % de teoría) del compuesto del título.

15 LC-MS (método 3): $R_t = 2,70$ min; MS (ESIpos): $m/z = 943$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,008 (0,76), 0,008 (0,80), 1,356 (0,69), 1,443 (16,00), 4,308 (0,69), 6,647 (3,15), 7,801 (0,59), 7,827 (0,68), 8,201 (0,73), 8,436 (0,70), 8,765 (0,47).

20 Intermedio 5A.

tert-Butil 3-hidroxiopropil (2E)-but-2-enodioato



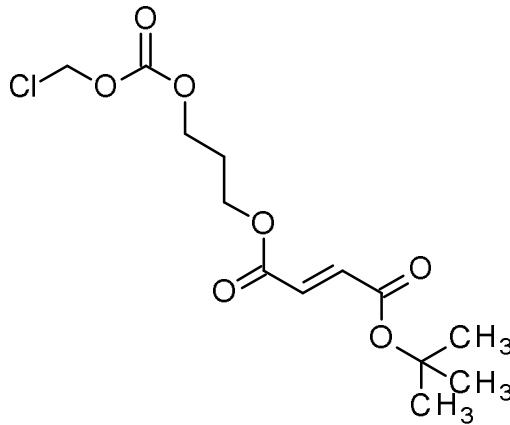
25 Se disolvió propano-1,3-diol (7,2 ml, 100 mmol) y DIPEA (2,6 ml, 15,0 mmol) en DCM (25 ml) y una solución de *tert*-Butil-(2E)-4-cloro-4-oxobut-2-enoato (Intermedio 1A, 953 mg, 5,0 mmol) en DCM (15 ml) se agregó lentamente. La mezcla se agitó durante unos pocos minutos y luego se inactivó con agua. La mezcla se extrajo con 3 porciones de DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano / acetato de etilo 1:1) para dar compuesto del título (800 mg, 69 % de teoría).

30 LC-MS (método 3): $R_t = 1,51$ min; MS (ESIpos): $m/z = 175$ $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,464 (16,00), 1,755 (0,65), 1,768 (1,00), 1,781 (0,66), 3,476 (0,80), 3,486 (0,81), 4,197 (0,69), 4,210 (1,44), 4,223 (0,66), 4,529 (0,43), 4,539 (0,89), 4,550 (0,40), 6,658 (2,00), 6,665 (1,89).

40 Intermedio 6A.

tert-Butil 3-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]propil-(2E)-but-2-enodioato

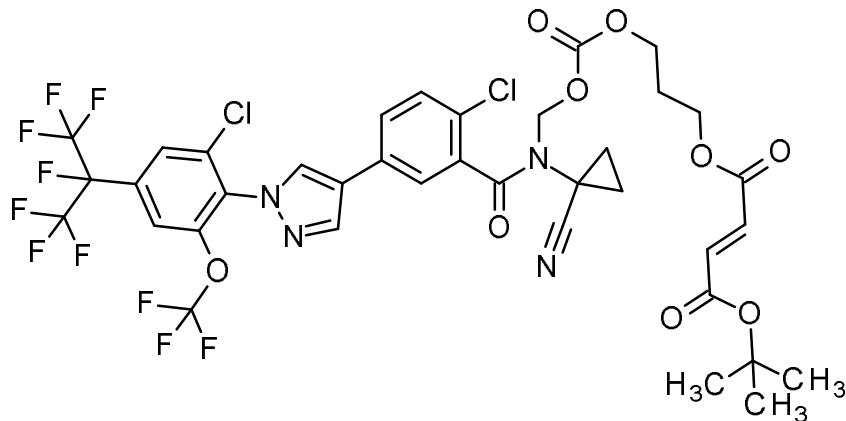


5 *tert*-Butil 3 hidroxipropil (2*E*)-but-2-enodioato (intermedio 5A, 800 mg, 3,47 mmol) se disolvió en piridina (13 ml) y la solución se enfrió hasta 0°C. Se agregó carbonoclorhidrato de clorometilo (460 µl, 5,2 mmol) de una vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. El solvente se evaporó. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo (250 ml) se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml) se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (ciclohexano -> ciclohexano / acetato de etilo 85:15) para dar 1,13 g (cuant.) del compuesto del título.

10 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: 1,465 (16,00), 1,761 (1,01), 2,007 (0,54), 2,020 (0,80), 2,032 (0,55), 3,602 (0,83), 4,213 (0,61), 4,225 (1,23), 4,238 (0,58), 4,283 (0,64), 4,296 (1,34), 4,308 (0,61), 5,889 (4,18), 6,673 (4,59).

Intermedio 7A.

15 *tert*-Butil 3-[[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]benzoil)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]propil (2*E*)-but-2-enodioato

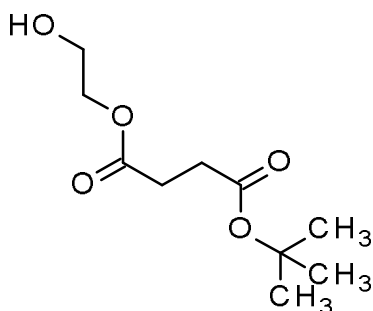


20 2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-(1-cianociclopropil)benzamida (195 mg, 300 µmol) se disolvió en THF seco (9,6 ml). Esta solución se enfrió a -45 °C en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (960 µl, solución de 0,50 M en tolueno, 480 µmol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a -45 °C. Luego, se agregó yoduro de sodio (23 mg, 150 µmol) y una solución de *tert*-butil 3-[[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]propil-(2*E*)-but-2-enodioato (intermedio 6A, 145 mg, 450 µmol) en THF (2,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con 3 porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 µm, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 195 mg (69 % de rendimiento) del compuesto del título.

30 LC-MS (método 2): *R*_t = 1,51 min; MS (ESIpos): *m/z* = 935 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: -0,007 (0,89), 0,006 (0,67), 1,356 (0,48), 1,446 (16,00), 6,643 (1,46), 7,825 (0,48), 8,200 (0,54), 8,203 (0,52).

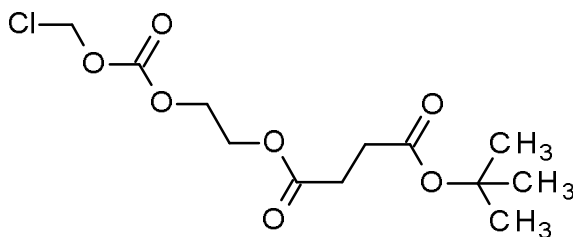
35 Intermedio 8A.

tert-Butil 2-hidroxietil butanodioato

- 5 2-Hidroxietil (2E)-but-2-enodioato de *tert*-butilo (intermedio 2A, 345 mg, 1,60 mmol) se disolvió en etanol (35 ml) bajo una atmósfera de argón. Se agregó paladio sobre carbón al 10 % (84,9 mg, 79,8 μ mol) y la mezcla se hidrogenó durante 30 min a presión ambiente y temperatura ambiente. Luego el catalizador se retiró por filtración sobre una capa de tierra diatomácea y el solvente se destiló. Se obtuvieron 347 mg (cuant.) del compuesto del título.
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,385 (16,00), 2,450 (0,68), 2,455 (0,60), 2,465 (0,86), 2,467 (0,83), 3,532 (0,41), 3,545 (0,87), 3,558 (0,88), 3,571 (0,47), 4,003 (0,86), 4,016 (1,07), 4,029 (0,77), 4,778 (0,68).

Intermedio 9A.

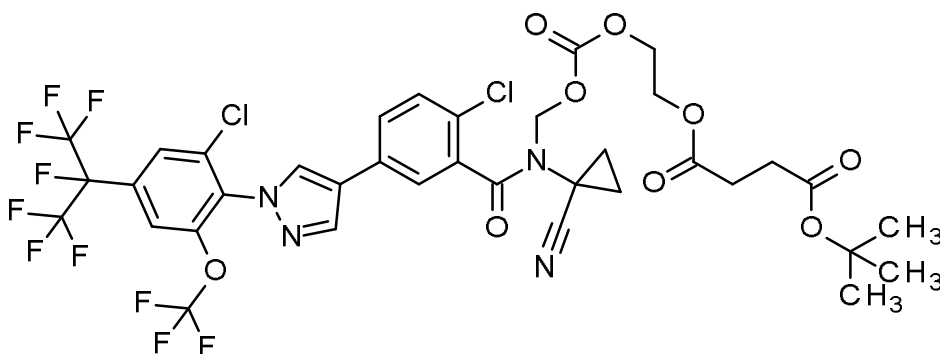
- 15 **2-[[[(Clorometoxi)carbonil]oxi]etil butanodioato de *tert*-butilo**



- 20 *tert*-Butil 2-hidroxietil butanodioato (intermedio 8A, 170 mg, 779 μ mol) se disolvió en piridina (5,0 ml) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se agregó carbonoclorhidrato de clorometilo (100 μ l, 1,2 mmol) de una vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. El solvente se evaporó. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo (100 ml) se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml) se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente ciclohexano - ciclohexano / acetato de etilo 7:3) para dar 189 mg (78 % de teoría) del compuesto del título.
- 25 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,381 (16,00), 2,449 (0,71), 2,455 (0,58), 2,465 (0,79), 2,467 (0,83), 2,516 (0,86), 4,252 (0,57), 4,263 (0,73), 4,269 (0,55), 4,275 (0,87), 4,373 (0,80), 4,378 (0,56), 4,385 (0,74), 4,388 (0,54), 4,395 (0,59), 5,805 (3,70).

- 30 **Intermedio 10A.**

***tert*-Butil 2-[[{[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}benzoil)(1-cianociclopropil)amino] metoxi]carbonil]oxi]etil butanodioato**



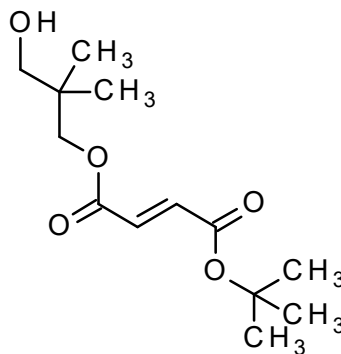
2-Clor-5-{1-[2-clor-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-(1-cianociclopropil)benzamida (258 mg, 397 μ mol) se disolvió en THF seco (13 ml). Esta solución se enfrió a -45 °C en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (1,3 ml, solución de 0,50 M en tolueno, 640 μ mol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a -45 °C. Luego, se agregó yoduro de sodio (30 mg, 198 μ mol) y una solución de *tert*-butil 2-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]etil butanodioato (intermedio 9A, 185 mg, 595 μ mol) en THF (2,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con 3 porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 272 mg (100 % de pureza, 74 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 3): $R_t = 2,67$ min; MS (ESIpos): $m/z = 923$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: -0,008 (1,00), 0,008 (0,86), 1,353 (16,00), 1,758 (0,64), 2,073 (0,70), 2,414 (0,82), 2,430 (1,07), 2,459 (0,86), 2,475 (0,81), 2,524 (0,56), 4,184 (0,80), 7,612 (0,44), 7,798 (0,77), 7,826 (0,46), 7,835 (1,11), 8,208 (1,25), 8,444 (1,01), 8,770 (0,84).

20 Intermedio 11A.

tert-Butil 3-Hidroxi-2,2-dimetilpropil (2*E*)-but-2-enodioato

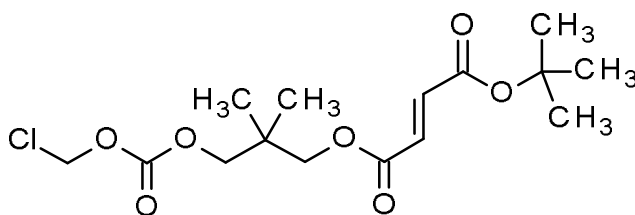


Se disolvió 2,2-dimetilpropano-1,3-diol (3,12 g, 30,0 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (3,1 ml, 18 mmol) en DCM (30 ml) y una solución de *tert*-Butil-(2*E*)-4-cloro-4-oxobut-2-enoato (Intermedio 1A, 1,14 g, 6,00 mmol) en DCM (15 ml) se agregó lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Luego, se agregó agua, la mezcla se extrajo con 3 porciones de DCM y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. La solución se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente ciclohexano - ciclohexano/acetato de etilo 3:1). Se obtuvieron 1,35 g (98 % de pureza, 85 % de rendimiento) del compuesto del título.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: 0,851 (9,22), 1,469 (16,00), 3,189 (1,31), 3,202 (1,33), 3,829 (2,83), 4,641 (0,79), 6,663 (1,87), 6,676 (1,85).

40 Intermedio 12A.

tert-Butil 3-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]-2,2-dimetilpropil (2*E*)-but-2-enodioato

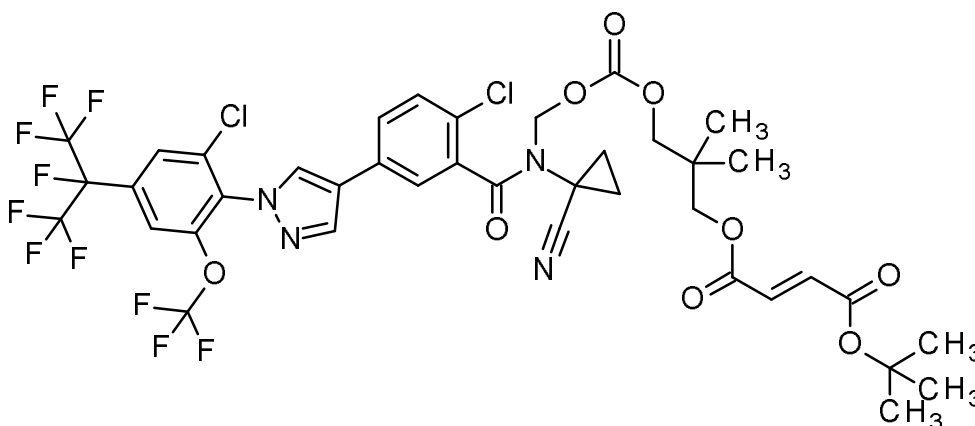


5 *tert*-Butil 3-Hidroxi-2,2-dimetilpropil (2*E*)-but-2-enodioato (intermedio 11A, 675 mg, 2,61 mmol) se disolvió en piridina (30 ml) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se agregó carbonoclorhidrato de clorometilo (350 µl, 3,9 mmol) de una vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. El solvente se evaporó. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo (250 ml) se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente ciclohexano - ciclohexano / acetato de etilo 8:2). Se aislaron 782 mg (98 % de pureza, 84 % de rendimiento) del compuesto del título.

10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: 0,862 (8,32), 1,470 (16,00), 3,879 (2,70), 4,073 (2,62), 5,891 (3,77), 6,692 (3,31).

Intermedio 13A.

15 *tert*-Butil 3-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}]benzoil)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]-2,2-dimetilpropil (2*E*)-but-2-enodioato



20 2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-(1-cianociclopropil)benzamida (301 mg, 463 µmol) se disolvió en THF seco (8 ml). Esta solución se enfrió a -45 °C en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (1,2 ml, solución de 0,50 M en tolueno, 600 µmol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a -45 °C. Luego, se agregó yoduro de sodio (35 mg, 232 µmol) y una solución de *tert*-butil 3-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]-2,2-dimetilpropil (2*E*)-but-2-enodioato (intermedio 12A, 195 mg, 556 µmol) en THF (4,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con 3 porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 µm, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 303 mg (68 % de rendimiento) del compuesto del título.

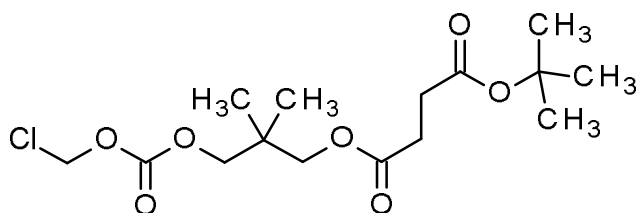
30 LC-MS (método 4): *R*_t = 5,54 min; MS (ESIpos): *m/z* = 963 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: 0,883 (2,25), 1,448 (16,00), 1,464 (0,51), 2,524 (0,83), 3,811 (1,10), 6,656 (1,25), 7,800 (0,60), 7,829 (0,60), 8,203 (0,70), 8,436 (0,53), 8,753 (0,43).

35

Intermedio 14A.

tert-Butil 3-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]-2,2-dimetilpropil butanodioato

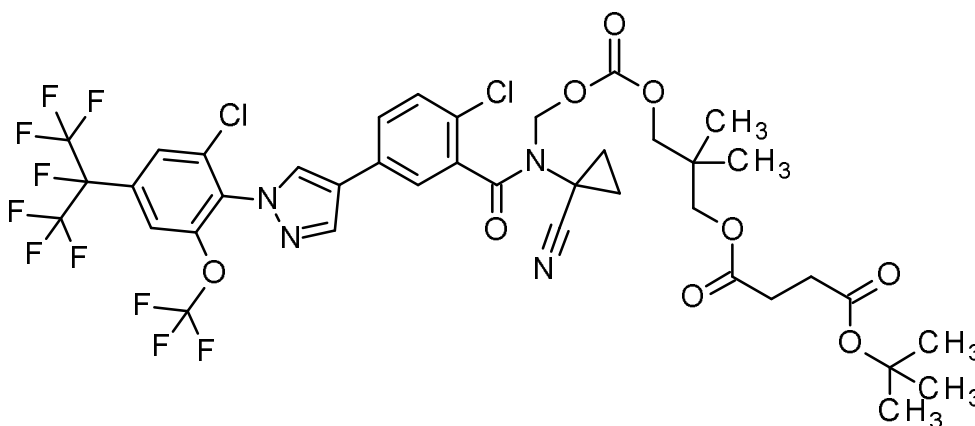


5 3-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]-2,2-dimetilpropil (2E)-but-2-enodioato de *terc*-butilo (intermedio 12A, 390 mg, 1,11 mmol) se disolvió en THF (20 ml) bajo una atmósfera de argón. Se agregó paladio sobre carbón al 10 % (87,9 mg, 111 μ mol) y la mezcla se hidrogenó durante 40 min a presión ambiente y temperatura ambiente. Luego el catalizador se retiró por filtración sobre una capa de tierra diatomácea y el solvente se destiló. Se obtuvieron 385 mg (93 % de pureza, 92 % de rendimiento) del compuesto del título.

10 1 H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0,824 (8,41), 1,355 (0,62), 1,378 (16,00), 2,459 (0,44), 2,463 (0,69), 2,470 (0,79), 2,478 (1,07), 2,480 (1,14), 2,515 (0,83), 2,523 (0,76), 3,848 (2,59), 4,021 (2,73), 5,896 (3,77).

Intermedio 15A.

15 ***terc*-Butil 3-[[{[(2-cloro-5-{1-[2-(2-dimethylpropyl)butanedioate]pirazol-4-il}benzoil)(1-cianociclopropil)amino] metoxi}carbonil]oxi]-2,2-dimetilpropil butanodioato**



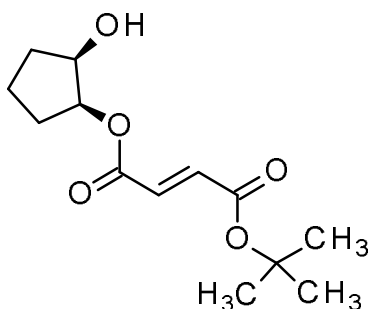
20 2-Cloro-5-{1-[2-(2-dimethylpropyl)butanedioate]pirazol-4-il}-N-(1-cianociclopropil)benzamida (301 mg, 463 μ mol) se disolvió en THF seco (8 ml). Esta solución se enfrió a -45 °C en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (1,2 ml, solución de 0,50 M en tolueno, 600 μ mol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a -45 °C. Luego, se agregó una solución de yoduro de sodio (35 mg, 232 μ mol) y *terc*-butil 3-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]-2,2-dimetilpropil butanodioato (intermedio 14A, 196 mg, 556 μ mol) en THF (4,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 90 min. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con 3 porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 303 mg (68 % de rendimiento) del compuesto del título.

30 LC-MS (método 4): R_t = 5,41 min; MS (ESIpos): m/z = 965 [M+H] $^+$

1 H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0,008 (0,62), 0,849 (3,68), 1,352 (16,00), 1,753 (0,56), 2,327 (0,54), 2,442 (0,89), 2,670 (0,56), 3,784 (1,09), 3,866 (0,68), 7,803 (1,05), 7,836 (0,86), 8,213 (1,17), 8,442 (0,88), 8,758 (0,80).

Intermedio 16A.

***terc*-Butil (*rel* 1S,2R)-2-hidroxiciclopentil (2E)-but-2-enodioato**

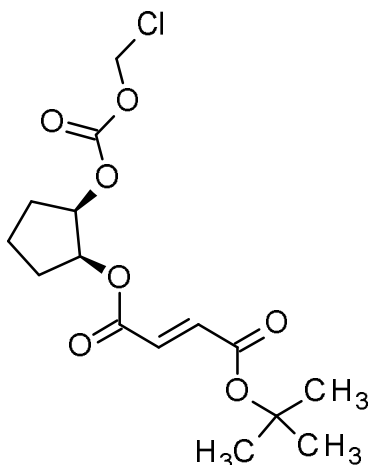


Se disolvió *cis*-Ciclopentano-1,2-diol (2,68 g, 26,2 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,7 ml, 16 mmol) en DCM (25ml). Luego, se agregó gota a gota una solución de *tert*-butil (2*E*)-4-cloro-4-oxobut-2-enoato (intermedio 1A, 1,00 g, 5,25 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16 h. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso concentrado y se extrajo con 3 porciones de MTBE. Se separó agua por filtración en un dispositivo Chromabond PTS y el solvente se destiló. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente ciclohexano / acetato de etilo 9:1 – 1:1) y 1,09 g (81 % de rendimiento) del compuesto del título se aisló.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: 1,469 (16,00), 4,746 (0,81), 4,760 (0,88), 6,680 (1,81), 6,694 (1,82).

Intermedio 17A.

***tert*-Butil (rel 1*S*,2*R*)-2-[(clorometoxi)carbonil]oxi]ciclopentil (2*E*)-but-2-enodioato**

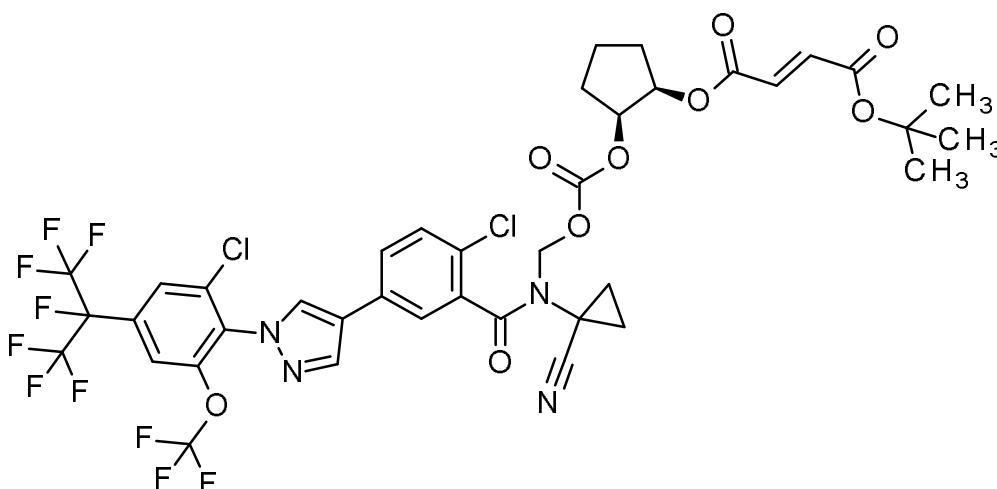


Se disolvió *tert*-Butil (rel 1*S*,2*R*)-2-hidroxiciclopentil (2*E*)-but-2-enodioato (intermedio 16A, 700 mg, 2,73 mmol) en piridina (30 ml) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se agregó carbonocloridato de clorometilo (364 μl, 4,1 mmol) de una vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Luego, la mezcla se vertió en agua, el pH se ajustó en 4 por adición de 1M ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con 3 porciones de DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1M ácido clorhídrico, agua y salmuera. Se separó agua residual por filtración en dispositivo Chromabond PTS, se destiló el solvente. El compuesto del título (900 mg, 94% de rendimiento) se utilizó sin purificación adicional.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: 1,453 (16,00), 1,465 (0,48), 1,820 (0,42), 5,220 (0,43), 5,833 (0,76), 5,849 (1,28), 5,893 (1,30), 5,810 (0,77), 6,626 (3,81).

Intermedio 18A.

***tert*-Butil (rel 1*R*,2*S*)-2-[(2-cloro-5-[(1-2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]benzoil)(1-cianociclopropil)amino]metoxi} carbonil]oxi]ciclopentil (2*E*)-but-2-enodioato**



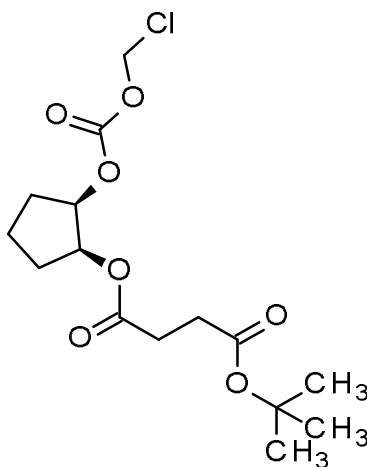
2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}-N-(1-cianociclopropil)benzamida (475 mg, 732 μmol) se disolvió en THF seco (8 ml). Esta solución se enfrió a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (2,3 ml, solución de 0,50 M en tolueno, 1,2 mmol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Luego, se agregó una solución de yoduro de sodio (55 mg, 366 μmol) y *tert*-butil (rel 1S,2R)-2-[(clorometoxi)carbonil]oxi]ciclopentil (2E)-but-2-enodioato (intermedio 17A, 383 mg, 1,10 mmol) en THF (4,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en solución de cloruro de amonio acuoso concentrado y se extrajo con 3 porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron pasándolos en dispositivo Chromabond PTD y se evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente DCM - DCM/ acetato de etilo 1:1) y posteriormente HPLC preparativa (RP C-18 10 μm , gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 460 mg (100 % de pureza, 65 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 3): $R_t = 2,79$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 1005$ [M-H+CHOOH]⁻

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0,008 (0,66), 0,008 (0,58), 1,437 (16,00), 1,553 (0,48), 1,740 (1,41), 1,858 (0,49), 5,117 (0,49), 6,608 (2,79), 7,590 (0,53), 7,788 (1,06), 7,818 (0,61), 7,835 (1,45), 8,210 (1,58), 8,427 (1,74), 8,739 (0,89).

Intermedio 19A.

tert-Butil (rel 1S,2R)-2-[(clorometoxi)carbonil]oxi]ciclopentil butanodioato

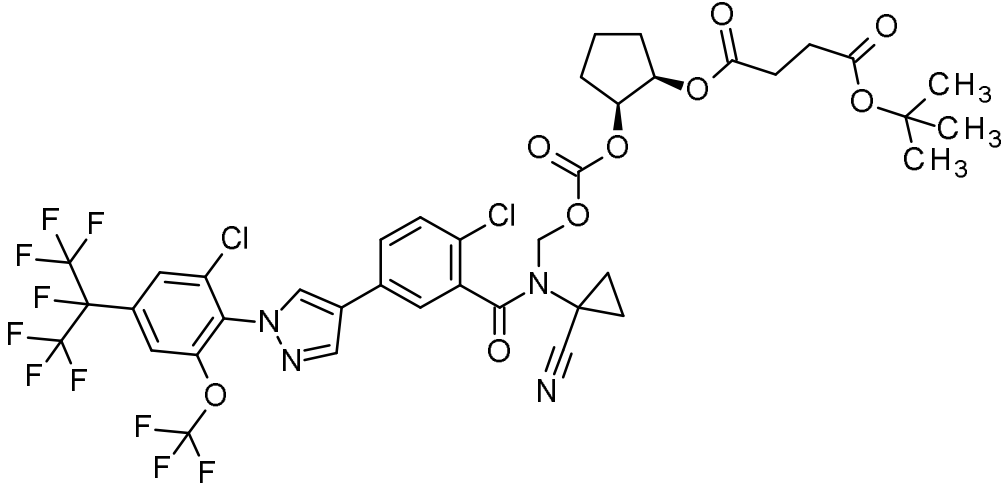


(rel 1S,2R)-2-[(clorometoxi)carbonil]oxi]ciclopentil (2E)-but-2-enodioato de *tert*-butilo (intermedio 17A, 450 mg, 1,29 mmol) se disolvió en THF (20 ml) bajo una atmósfera de argón. Se agregó paladio sobre carbón al 10 % (28 mg, 26 μmol) y la mezcla se hidrogenó durante 16 h a presión ambiente y temperatura ambiente. Luego el catalizador se retiró por filtración sobre una capa de tierra diatomea y el solvente se destiló. Se aislaron 430 mg (95 % de rendimiento) del compuesto del título.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶) δ [ppm]: 1,381 (16,00), 2,474 (0,49), 5,071 (0,45), 5,883 (1,66), 5,891 (1,67).

Intermedio 20A.

5 **terc-Butil** (rel **1R,2S**)-2-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il]benzoil}(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]ciclopentil butanodioato



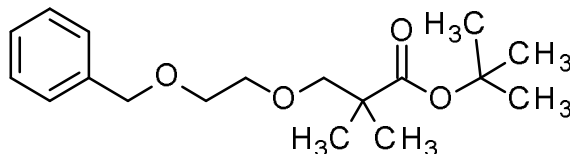
10 2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}-N-(1-cianociclopropil)benzamida (531 mg, 817 μmol) se disolvió en THF seco (8 ml). Esta solución se enfrió a -45 °C en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (2,6 ml, solución de 0,50 M en tolueno, 1,3 mmol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a -45 °C. Luego, se agregó una solución de yoduro de sodio (61 mg, 409 μmol) y *terc*-butil (rel 1S,2R)-2-[[[clorometoxi]carbonil]oxi]ciclopentil butenodioato (intermedio 19A, 430 mg, 1,23 mmol) en THF (4,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en solución de cloruro de amonio acuoso concentrado y se extrajo con 3 porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron pasándolos en dispositivo Chromabond PTD y se evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente DCM - DCM/ acetato de etilo 1:1) y posteriormente HPLC preparativa (RP C-18 10μm, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 520 mg (98 % de pureza, 64 % de rendimiento) del compuesto del título.

25 LC-MS (método 3): R_t = 2,76 min; MS (ESIpos): m/z = 963 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶) δ [ppm]: 1,333 (16,00), 1,356 (4,31), 1,507 (0,70), 1,757 (1,39), 1,898 (0,71), 2,184 (0,44), 2,367 (2,00), 4,885 (0,53), 4,898 (0,61), 7,587 (0,66), 7,608 (0,79), 7,805 (2,03), 7,824 (1,01), 7,837 (2,06), 8,212 (2,29), 8,445 (1,64), 8,756 (1,57).

30 **Intermedio 21A.**

terc-Butil 3-[2-(benciloxi)etoxi]-2,2-dimetilpropanoato



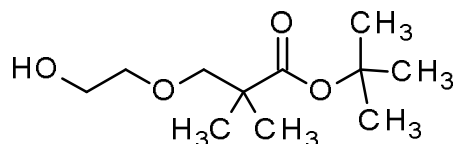
35 Se disolvió *terc*-Butil 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato (CAS RN 25307-76-0, 871 mg, 5,00 mmol) en THF (25 ml) y se enfrió hasta -20 °C. Se agregó en pequeñas porciones bis(trimetilsilil)amida de sodio (3,0 ml, 2,0 M en THF, 6,0 mmol) y la mezcla se agitó a -20 °C durante 30 min. Luego, se agregó [(2-yodoetoxi)metil]benceno (3,93 g, 15,0 mmol) y la mezcla primero se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se calentó hasta reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se destiló y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente DCM - DCM /acetato de etilo 9:1). Se obtuvieron 305 mg (20 % de rendimiento) del compuesto del título.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,054 (9,88), 1,361 (16,00), 3,378 (3,21), 3,541 (3,84), 4,490 (2,46), 7,316 (1,28), 7,321 (1,60), 7,337 (0,52), 7,339 (0,59).

Intermedio 22A.

5

terc-Butil 3-(2-hidroxietoxi)-2,2-dimetilpropanoato



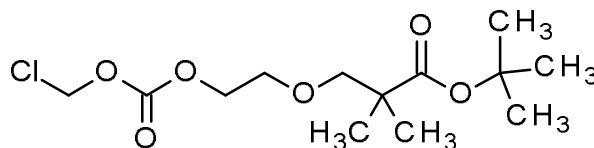
10 Se disolvió *terc*-Butil 3-[2-(benciloxi)etoxi]-2,2-dimetilpropanoato (intermedio 21A, 303 mg, 982 μmol) en ácido acético glacial (15 ml), se agregó 10% paladio sobre carbón (105 mg, 98,2 μmol) y la mezcla se hidrogenó a presión ambiente y temperatura ambiente durante 3 h. Se agregó otra porción de 10% paladio sobre carbón (105 mg, 98,2 μmol) y la hidrogenación continuó durante otras 3 h. El catalizador se retiró por filtración y el solvente se destiló. El producto bruto se disolvió en DCM, se lavó con solución concentrada de carbonato de sodio acuoso, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó nuevamente. Se obtuvieron 198 mg (92 % de rendimiento) del compuesto del título.

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,047 (9,81), 1,380 (16,00), 3,362 (3,22), 3,379 (0,40), 3,392 (1,07), 3,405 (0,84), 3,449 (0,48), 3,461 (0,85), 3,475 (0,70), 4,483 (0,45), 4,496 (0,80), 4,509 (0,41).

20

Intermedio 23A.

terc-Butil 3-(2-[(clorometoxi)carbonil]oxi)etoxi)-2,2-dimetilpropanoato



25

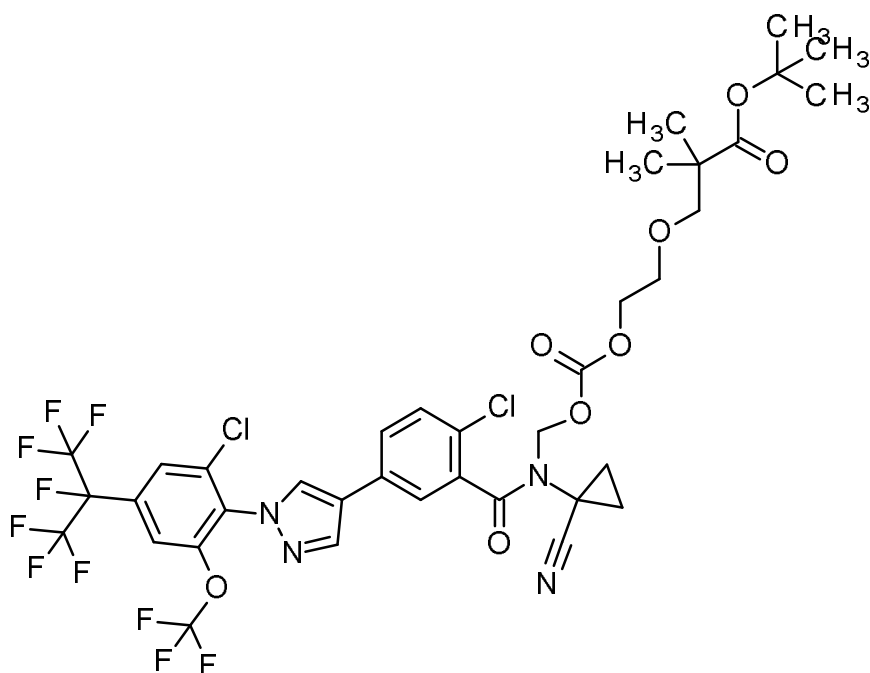
Se disolvió *terc*-Butil 3-(2-hidroxietoxi)-2,2-dimetilpropanoato (intermedio 22A, 95 mg, 435 μmol) en piridina (5,0 ml) bajo una atmósfera de argón y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó carbonocloridato de clorometilo (58 μl, 650 μmol) de una vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. El solvente se destiló, el residuo se absorbió en acetato de etilo (50 ml), se lavó consecutivamente con agua, y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente ciclohexano - ciclohexano acetato ciclohexano 82,5:17,5) para dar 103 mg (76 % de teoría) del compuesto del título.

30

35 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1,040 (9,89), 1,374 (16,00), 3,377 (3,16), 3,607 (0,73), 3,615 (0,58), 3,619 (0,81), 3,623 (0,61), 3,630 (0,79), 4,273 (0,79), 4,279 (0,60), 4,284 (0,81), 4,288 (0,62), 4,295 (0,75), 5,893 (4,01).

Intermedio 24A.

40 **terc-Butil 1-(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}fenil)-2-(1-cianociclopropil)-11,11-dimetil-1,5-dioxo-4,6,9-trioxa-2-azadodecan-12-oato**



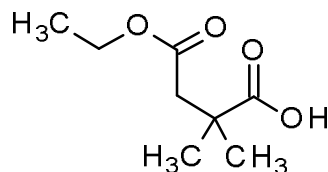
5 2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluormetoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}-N-(1-cianociclopropil)benzamida (179 mg, 276 μmol) se disolvió en THF seco (8 ml). Esta solución se enfrió a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (720 μL , solución de 0,50 M en tolueno, 331 μmol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Luego, se agregó una solución de yoduro de sodio (21 mg, 138 μmol) y *tert*-butil 3-(2-[[[clorometoxi]carbonil]oxi]etoxi)-2,2-dimetilpropanoato (intermedio 23A, 103 mg, 331 μmol) en THF (2,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con 3 porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente DCM - DCM/ acetato de etilo 1:1) y posteriormente HPLC preparativa (RP C-18 10 μm , gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 200 mg (78 % de rendimiento) del compuesto del título.

15 LC-MS (método 4): $R_t = 5,47\text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 923\text{ [M+H]}^+$

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,008 (1,22), 0,008 (1,08), 0,897 (11,12), 1,235 (0,47), 1,331 (16,00), 1,754 (1,15), 2,328 (0,74), 2,332 (0,55), 2,366 (0,48), 2,523 (1,67), 2,670 (0,78), 2,710 (0,50), 3,326 (2,89), 3,535 (1,49), 4,113 (0,84), 7,590 (0,68), 7,612 (0,81), 7,780 (1,11), 7,804 (0,81), 7,825 (0,81), 7,836 (1,89), 8,210 (2,27), 8,440 (1,72), 8,763 (1,49).

Intermedio 25A.

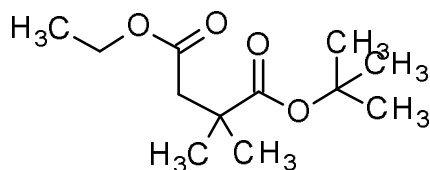
25 **Ácido 4-Etoxi-2,2-dimetol-4-oxobutanoico**



30 Una solución de 3,3-dimetil-dihidrofuran-2,5-diona, 70,0 g (0,55 mol) en etanol (400 ml) se agitó a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, el solvente se retiró al vacío y el residuo se trituró con hexano a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. El sólido precipitado se recogió para dar el compuesto del título (60,0 g, 63% de teoría) como un sólido blanco.

LC-MS (método 6): $R_t = 0,89\text{ min}$, MS (ESIpos): $m/z = 175\text{ [M+H]}^+$.

35 **Intermedio 26A.**

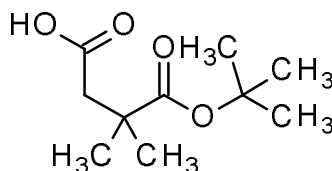
1-*terc*-Butil 4-etil 2,2-dimetilsuccinato

- 5 Se disolvió ácido 4-Etoxi-2,2-dimetil-4-oxobutanoico (intermedio 25A, 110 g, 0,63 mol), sulfato de magnesio (304 g, 2,53 mol), y *terc*-butanol (330 ml) en DCM (2,6 l) Se agregó lentamente gota a gota ácido sulfúrico (93,0 g (0,95 mol), a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. Se agregó DCM para extraer el producto deseado y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró para dar 70,0 g (37%)
- 10 del producto como aceite incoloro.

LC-MS (método 7): $R_t = 1,26$ min, MS (ESIpos): $m/z = 253$ [M+Na]⁺.

Intermedio 27A.

15

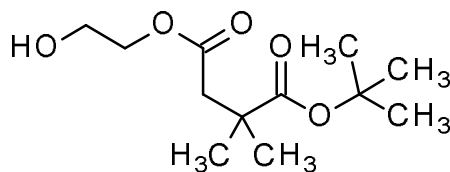
Ácido 4-*terc*-butoxi-3,3-dimetil-4-oxobutanoico

- 20 A una solución de 1-*terc*-butil 4-etil 2,2-dimetilsuccinato, (intermedio 26A, 70,0 g, 0,3 mol) en etanol (1,4 l) y agua (700 ml), se agregó hidróxido de potasio (85,3 g, 1,52 mol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó hasta 3-4 agregando ácido clorhídrico 1M. La solución resultante se extrajo con éter 3 veces, y las fases de éter combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para dar el compuesto del título (37,0 g, 68% de teoría) como un sólido amarillo.
- 25

LC-MS (método 7): $R_t = 0,36$ min, MS (ESIpos): $m/z = 201$ [M-H]

Intermedio 28A.

- 30 **1-*terc*-Butil 4-(2-hidroxi)etil)2,2-dimetilsuccinato;**



- 35 Una mezcla de ácido 4-*terc*-butoxi-3,3-dimetil-4-oxobutanoico, (intermedio 27A, 35,0 g 173,1 mmol) y carbonato de potasio, 120 g (0,87 mol) en DMF (1,0 l) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó 2-bromoetanol, 42,90 g (346,1 mmol), y la mezcla resultante se agitó durante la noche. El solvente se retiró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/*terc*-butil metil éter 1:1) para proporcionar el compuesto del título (22,6 g, 52% de teoría) como un aceite amarillo.

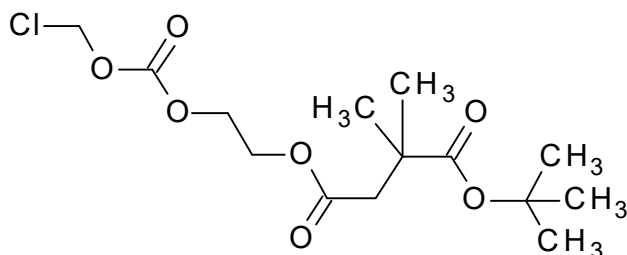
- 40 LC-MS (método 5): $R_t = 1,39$ min, MS (ESIpos): $m/z = 269$ [M+Na]⁺.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 1,21 (s, 6H), 1,43 (s, 9H), 2,59 (s, 2H), 3,73 (t, 2H), 4,11 (t, 2H).

Intermedio 29A.

45

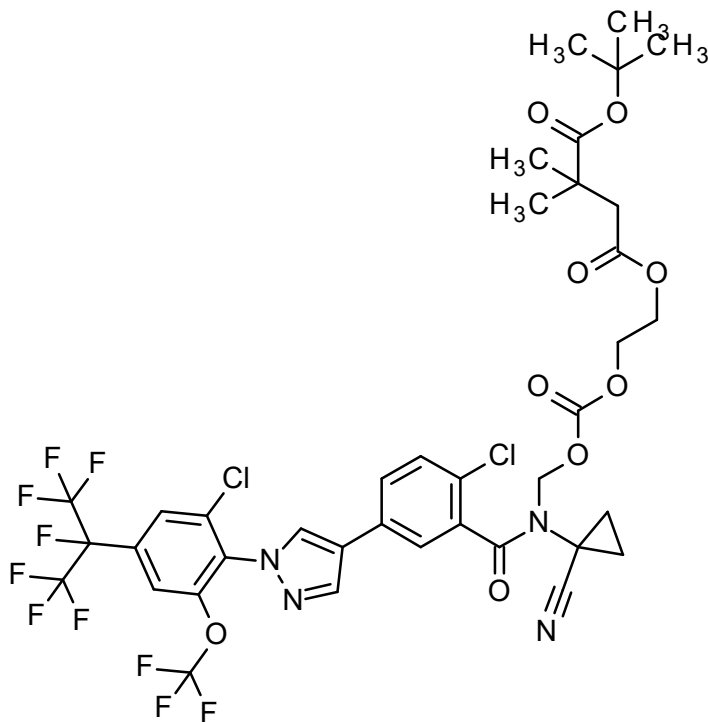
1-*terc*-Butil 4-(2-[[clorometoxi]carbonil]oxi)etil)2,2-dimetilbutanodioato



5 Se disolvió 1-*tert*-Butil 4-(2-hidroxi)etil)2,2-dimetilbutanodioato (intermedio 28A, 246 mg, 1,00 mmol) en piridina (5,0 ml) bajo una atmósfera de argón y se enfrió hasta 0 °C. Se agregó carbonocloridato de clorometilo (130 µl, 1,5 mmol) de una vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. El solvente se destiló, el residuo se absorbió en acetato de etilo (50 ml), se lavó consecutivamente con agua, y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente ciclohexano - ciclohexano acetato ciclohexano 3:1) para dar 228 mg (66 % de rendimiento) del compuesto del título.

10 Intermedio 30A.

1-*tert*-Butil 4-{2-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}benzoil)(1-cianociclopropil)amino] metoxi]carbonil]oxi]etil} 2,2-dimetilbutanodioato



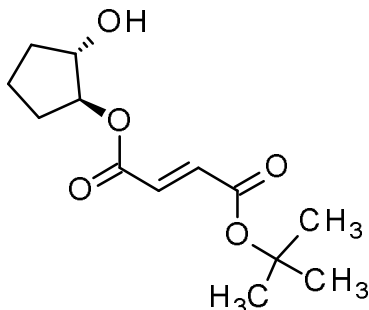
15 2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-(1-cianociclopropil)benzamida (285 mg, 439 µmol) se disolvió en THF seco (10 ml). Esta solución se enfrió a -45 °C en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (1,4 ml, solución de 0,50 M en tolueno, 700 µmol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a -45 °C. Luego, se agregó una solución de yoduro de sodio (33 mg, 220 µmol) y 1-*tert*-butil 4-(2-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]etil]2,2-dimetilbutanodioato (intermedio 29A, 227 mg, 98% de pureza, 659 µmol) en THF (4,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con 3 porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 µm, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 90:10->5:95).
25 Se obtuvieron 318 mg (100 % de pureza, 76 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 3): $R_t = 2,74$ min; MS (ESIpos): $m/z = 951$ [M+H]⁺

30 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: -0,008 (0,48), 0,008 (0,44), 1,098 (10,35), 1,326 (16,00), 1,356 (3,74), 1,756 (0,89), 2,073 (0,53), 2,183 (0,41), 4,168 (1,32), 4,197 (0,89), 7,592 (0,58), 7,611 (0,67), 7,788 (1,00), 7,806 (0,85), 7,827 (0,69), 7,835 (1,73), 8,208 (1,88), 8,438 (1,58), 8,767 (1,29).

Intermedio 31A.**terc-Butil (1S,2S)-2-hidroxiciclopentil (2E)-but-2-enodioato**

5



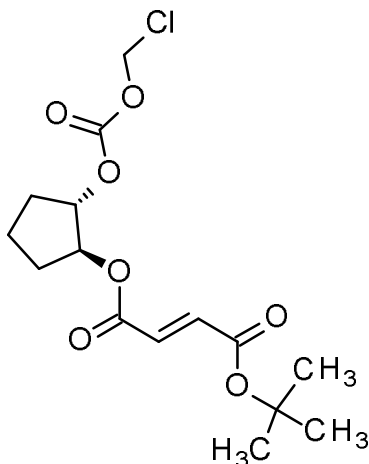
Se disolvió (1S,2S)-Ciclopentano-1,2-diol (2,68 g, 26,2 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,7 ml, 16 mmol) en DCM (25ml). Luego, se agregó gota a gota una solución de *terc*-butil (2E)-4-cloro-4-oxobut-2-enoato (intermedio 1A, 1,00 g, 5,25 mmol) en DCM (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitando durante 16 h. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso concentrado y se extrajo con 3 porciones de MTBE. Se separó agua por filtración en un dispositivo Chromabond PTS y el solvente se destiló. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente ciclohexano / acetato de etilo 9:1 – 1:1) y 270 mg (20 % de rendimiento) del compuesto del título se aisló.

10

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: 1,460 (16,00), 4,857 (0,84), 4,867 (0,81), 6,638 (4,27).

Intermedio 32A.**terc-Butil (1S,2S)-2-[(clorometoxi)carbonil]oxi]ciclopentil (2E)-but-2-enodioato**

20



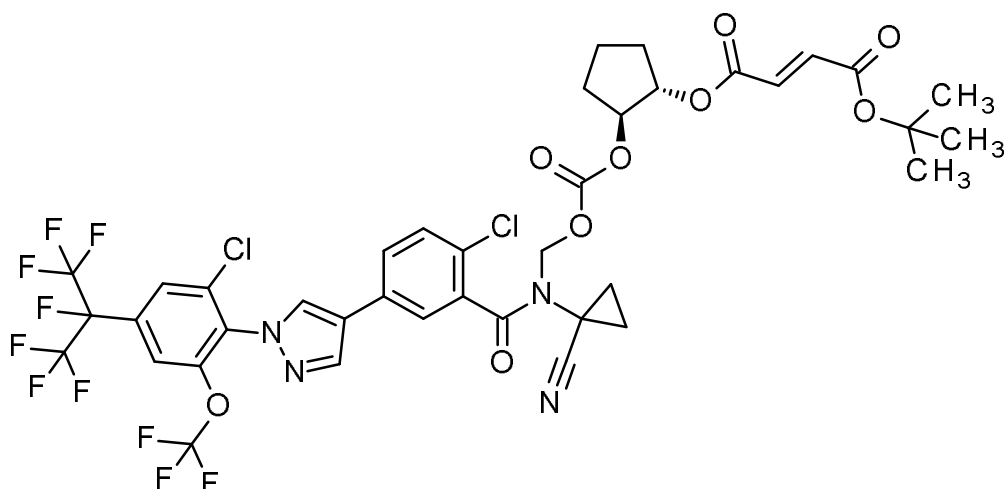
terc-Butil (1S,2S)-2-hidroxiciclopentil (2E)-but-2-enodioato (intermedio 31A, 275 mg, 1,07 mmol) se disolvió en piridina (10 ml) y la solución se enfrió hasta 0°C. Se agregó carbonoclorhidrato de clorometilo (190 µl, 2,1 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla se vertió en agua, el pH se ajustó a 4 agregando 1M ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con 3 porciones de DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1M ácido clorhídrico, agua y salmuera. Se separó agua residual por filtración en dispositivo Chromabond PTS, se destiló el solvente. El compuesto del título (244 mg, 65 % de rendimiento) se utilizó sin purificación adicional.

25

30 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: 1,464 (16,00), 1,734 (0,55), 1,744 (0,63), 1,753 (0,41), 5,890 (3,40), 6,666 (1,88), 6,677 (1,86).

Intermedio 33A.

35 **terc-Butil (1S,2S)-2-[[{(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}benzoil)(1-cianociclopropil)amino]metoxi} carbonil]oxi]ciclopentil (2E)-but-2-enodioato**



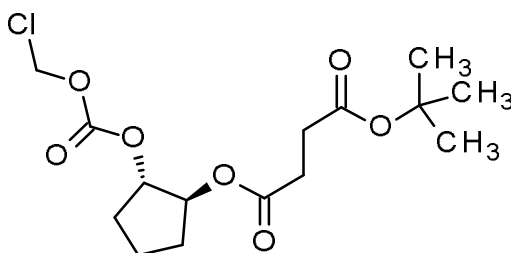
2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}-N-(1-cianociclopropil)benzamida (199 mg, 308 μmol) se disolvió en THF seco (8 ml). Esta solución se enfrió a -45°C en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (800 μL , solución de 0,50 M en tolueno, 400 μmol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a -45°C . Luego, se agregó una solución de yoduro de sodio (23 mg, 154 μmol) y *tert*-butil (1S,2S)-2-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]ciclopentil (2E)-but-2-enodioato (intermedio 32A, 118 mg, 338 μmol) en THF (4,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en solución de cloruro de amonio acuoso concentrado y se extrajo con 3 porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron pasándolos en dispositivo Chromabond PTD y se evaporaron. El producto bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, gradiente DCM - DCM/ acetato de etilo 1:1) y posteriormente HPLC preparativa (RP C-18 10 μm , gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 120 mg (41% de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 3): $R_t = 2,83$ min; MS (ESIpos): $m/z = 961$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,235 (0,66), 1,443 (16,00), 1,681 (0,41), 1,751 (0,43), 2,521 (0,65), 6,621 (1,79), 6,631 (1,85), 7,798 (0,73), 7,829 (0,62), 8,203 (0,66), 8,436 (0,70), 8,761 (0,47).

Intermedio 34A.

***tert*-Butil (1S,2S)-2-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]ciclopentil butanodioato**

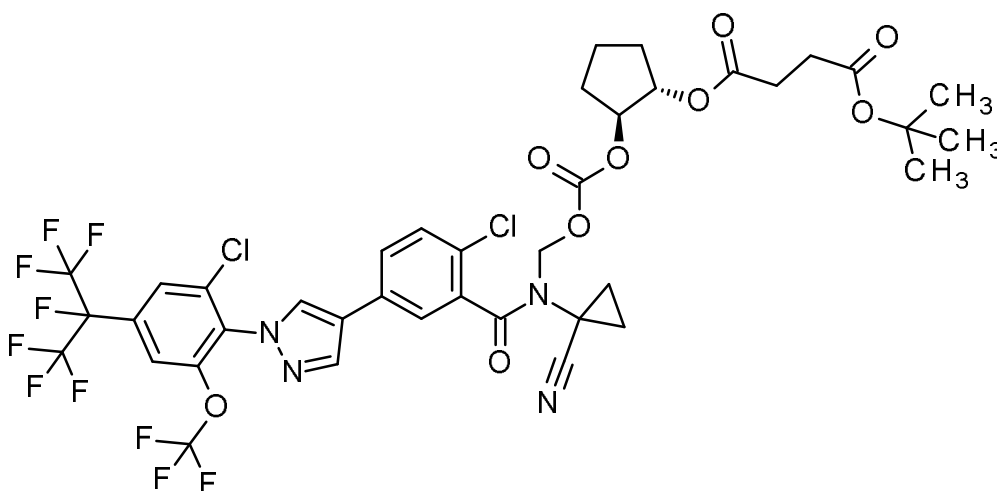


(1S,2S)-2-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]ciclopentil (2E)-but-2-enodioato de *tert*-butilo (intermedio 32A, 130 mg, 373 μmol) se disolvió en THF (5 ml) y se agregó 10% paladio sobre carbón (39,7 mg, 10 % de pureza, 37,3 μmol). La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente a presión ambiente durante la noche. Luego, el catalizador se retiró por filtración y el filtrado se evaporó. El compuesto del título (124 mg, 95 % de rendimiento) se utilizó sin purificación adicional.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,356 (0,45), 1,383 (16,00), 1,700 (0,43), 1,714 (0,69), 1,721 (0,41), 1,727 (0,58), 2,452 (0,51), 2,456 (0,55), 2,463 (0,86), 2,468 (0,72), 2,483 (0,82), 5,886 (3,56).

Intermedio 35A.

***tert*-Butil (1S,2S)-2-[[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il]benzoil}(1-cianociclopropil)amino] metoxi]carbonil]oxi]ciclopentil butanodioato**



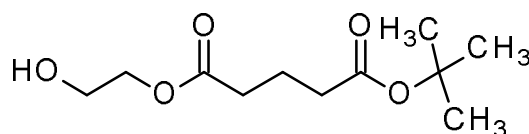
2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}-N-(1-cianociclopropil)benzamida (203 mg, 313 μmol) se disolvió en THF seco (8 ml). Esta solución se enfrió a -45°C en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (813 μL , solución de 0,50 M en tolueno, 407 μmol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a -45°C . Luego, se agregó una solución de yoduro de sodio (23 mg, 154 μmol) y *tert*-butil (1S,2S)-2-[[clorometoxi]carbonil]oxi]ciclopentil butenodioato (intermedio 34A, 120 mg, 344 μmol) en THF (4,0 ml) en THF (3 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en solución de cloruro de amonio acuoso concentrado y se extrajo con 3 porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron pasándolos en dispositivo Chromabond PTD y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μm , gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 100 mg (33% de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 3): $R_t = 2,78$ min; MS (ESIpos): $m/z = 963$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,022 (0,79), 1,235 (1,58), 1,354 (16,00), 1,650 (0,71), 1,753 (0,79), 1,863 (0,39), 2,424 (1,58), 2,435 (1,50), 4,855 (0,47), 7,586 (0,47), 7,603 (0,55), 7,799 (1,10), 7,819 (0,55), 7,834 (1,34), 8,208 (1,50), 8,211 (1,50), 8,442 (1,10), 8,760 (0,85).

Intermedio 36A.

***tert*-Butil 2-hidroxietil pentanodioato**

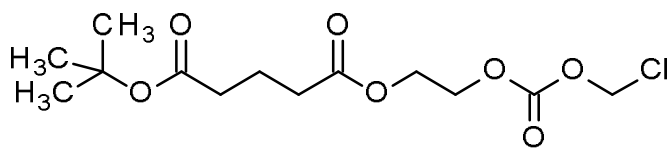


Se disolvió etano-1,2-diol (5,3 ml, 96 mmol) en DCM (10ml) y se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (5,0 ml, 29 mmol). Luego, una solución de *tert*-butil 5-cloro-5-oxopentanoato (CAS RN 2011712-15-3, 1,98 g, 9,58 mmol) en DCM (5 ml) se agregó bajo enfriamiento con un baño de hielo. La reacción se dejó agitar durante la noche, luego se vertió en agua y el pH se ajustó a 5-6 con 1M ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con 2 porciones de DCM, los extractos orgánicos combinados se lavaron brevemente con carbonato de hidrógeno sódico acuoso concentrado, se secaron pasándolos por un dispositivo Chromabond PTS y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente ciclohexano / acetato de etilo 80:20 - 50:50) para dar 670 mg (30 % de rendimiento) del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,395 (16,00), 1,706 (0,61), 1,725 (0,82), 1,743 (0,66), 2,215 (0,78), 2,234 (1,37), 2,252 (0,67), 2,308 (0,75), 2,327 (1,33), 2,345 (0,67), 3,546 (0,79), 3,559 (0,80), 3,572 (0,46), 4,008 (0,83), 4,021 (0,87), 4,034 (0,75), 4,772 (0,78).

Intermedio 37A.

2-[[Clorometoxi]carbonil]etil pentanodioato de *tert*-butilo

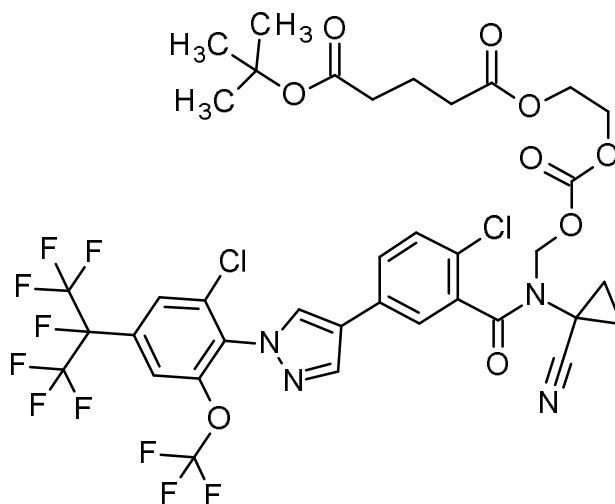


5 *tert*-Butil 2-hidroxietil pentanoato (intermedio 36A, 640 mg, 2,76 mmol) se disolvió en piridina (10 ml), se agregó carbonoclorhidrato de clorometilo (490 μ l, 5,5 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla se vertió en 1M ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con 3 porciones de DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1M ácido clorhídrico, agua y solución de carbonato de hidrógeno sódico acuosa concentrada, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El compuesto del título (648 mg, 72 % de rendimiento) se utilizó sin purificación adicional.

10 1 H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,392 (16,00), 1,701 (0,62), 1,720 (1,00), 1,738 (0,77), 2,210 (0,76), 2,229 (1,45), 2,247 (0,80), 2,322 (0,72), 2,340 (1,29), 2,358 (0,66), 4,256 (0,53), 4,267 (0,76), 4,272 (0,57), 4,278 (0,86), 4,383 (0,78), 4,389 (0,50), 4,394 (0,67), 4,405 (0,52), 5,801 (3,42).

15 Intermedio 38A.

***tert*-Butil 2-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}]benzoil)(1-cianociclopropil)amino] metoxi]carbonil]oxi]etil pentanoato**



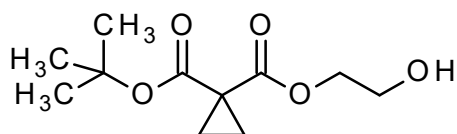
20 2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}-N-(1-cianociclopropil)benzamida (300 mg, 462 μ mol) se disolvió en THF seco (5 ml). La mezcla se enfrió hasta -45 $^{\circ}$ C en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (1,2 ml, solución de 0,50 M en tolueno, 600 μ mol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a -45 $^{\circ}$ C. Luego, se agregó una solución de yoduro de sodio (35 mg, 231 μ mol) y 2-[[[clorometoxi]carbonil]oxi]etil pentanoato de *tert*-butilo (intermedio 37A, 180 mg, 554 μ mol) en THF (3 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en solución de cloruro de amonio acuoso concentrado y se extrajo con 3 porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron pasándolos en dispositivo Chromabond PTD y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvo 155 mg (36 % de rendimiento).

LC-MS (método 3): R_t = 2,69 min; MS (ESIpos): m/z =937 [M+H] $^+$

35 1 H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,356 (0,65), 1,369 (16,00), 1,669 (0,42), 1,687 (0,60), 1,705 (0,46), 2,178 (0,46), 2,196 (0,83), 2,215 (0,41), 2,296 (0,54), 4,180 (0,46), 7,834 (0,61), 8,207 (0,68), 8,440 (0,54), 8,767 (0,43).

Intermedio 39A.

40 **1-*tert*-Butil 1-(2-hidroxietil)ciclopropano-1,1-dicarboxilato**

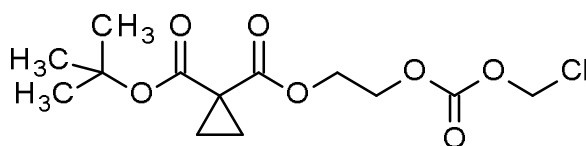


Se disolvió ácido 1-(*tert*-Butoxicarbonyl)ciclopropano-1-carboxílico (600 mg, 3,22 mmol) en DCM (6,0 ml) y se agregó una gota de DMF. La solución se enfrió hasta 0°C y se agregó gota a gota dicloruro oxálico (560 µL, 6,4 mmol). El baño de enfriamiento se retiró y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente hasta que cesó la evolución de gas. Las sustancias volátiles se retiraron a temperatura ambiente a presión reducida. El cloruro ácido resultante se disolvió en DCM (5 ml) y se agregó a una solución de etano-1,2-diol (1,8 ml, 32 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,7 ml, 9,7 mmol) en DCM. La mezcla se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente y luego se vertió en agua y el pH se ajustó a 6-6 con adición de 1M ácido clorhídrico. Esta mezcla se extrajo con 2 porciones de DCM, los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución carbonato de hidrógeno sódico acuoso concentrado, se pasaron por un dispositivo Chromabond PTS y se evaporaron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente ciclohexano / acetato de etilo 80:20 - 50:50) para dar 450 mg (61 % de rendimiento) del compuesto del título.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: 1,252 (0,80), 1,260 (1,68), 1,266 (0,81), 1,281 (0,85), 1,286 (1,65), 1,295 (0,71), 1,408 (16,00), 3,554 (0,44), 3,567 (0,85), 3,580 (1,02), 3,594 (0,46), 4,053 (0,84), 4,066 (1,13), 4,079 (0,81), 4,768 (0,43), 4,781 (0,85).

Intermedio 40A.

1-*tert*-Butil 1-(2-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]etil]ciclopropano-1,1-dicarboxilato

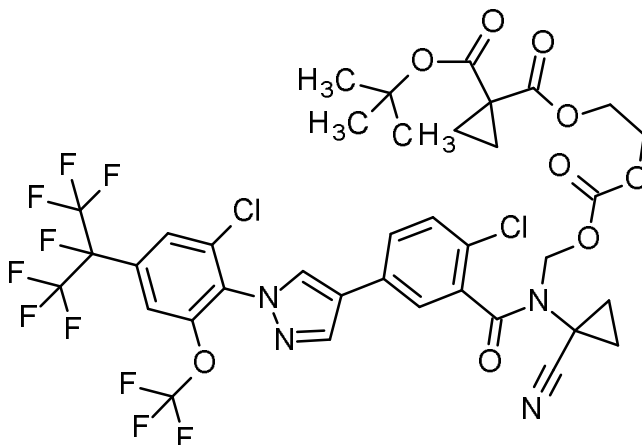


1-*tert*-Butil 1-(2-hidroxietil) ciclopropano-1,1-dicarboxilato (intermedio 39A, 445 mg, 1,93 mmol) se disolvió en piridina (5,0 ml), se agregó carbonoclorhidrato de clorometilo (340 µl, 3,9 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla se vertió en 1M ácido clorhídrico y la mezcla resultante se extrajo con 3 porciones de DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1M ácido clorhídrico, agua y solución de carbonato de hidrógeno sódico acuosa concentrada, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron. El compuesto del título (648 mg, 72 % de rendimiento) se utilizó sin purificación adicional.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: 1,284 (3,08), 1,288 (2,88), 1,297 (0,63), 1,397 (16,00), 1,420 (1,60), 4,312 (0,60), 4,319 (0,70), 4,322 (0,77), 4,333 (0,87), 4,394 (0,84), 4,398 (0,71), 4,405 (0,74), 4,415 (0,53), 5,811 (3,59).

Intermedio 41A.

1-*tert*-Butil 1-{2-[[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]benzoil)(1-cianociclopropil)amino] metoxi]carbonil]oxi]etil} ciclopropano -1,1-dicarboxilato



40

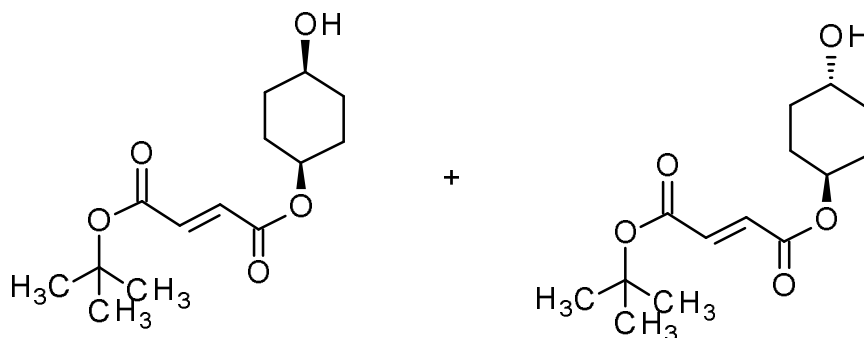
2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-(1-cianociclopropil)benzamida (630 mg, 971 μmol) se disolvió en THF seco (20 ml). La mezcla se enfrió hasta $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (2,5 ml, solución de 0,50 M en tolueno, 1,3 mmol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Luego, se agregó una solución de yoduro de sodio (73 mg, 485 μmol) y 1-(2-[(clorometoxi)carbonil]oxi)etil) ciclopropano-1,1-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (intermedio 40A, 470 mg, 1,46 mmol) en THF (3 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con 3 porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μm , gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 570 mg (63 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 3): $R_t = 2,70\text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 935\text{ [M+H]}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,245 (5,40), 1,324 (0,81), 1,356 (16,00), 1,758 (1,11), 4,235 (2,81), 7,592 (0,58), 7,612 (0,73), 7,791 (1,07), 7,807 (0,85), 7,829 (0,76), 7,835 (1,80), 8,209 (2,10), 8,213 (2,09), 8,443 (1,47), 8,766 (1,30).

20 **Intermedio 42A.**

***tert*-Butil-4-hidroxiciclohexil (2*E*)-but-2-enodioato (Mezcla de diasterómeros)**

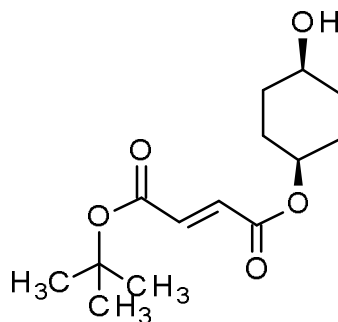


Se suspendió Ciclohexano-1,4-diol (mezcla de diastereómeros *cis* y *trans*, 23,23 g, 200 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (5,23 ml, 30 mmol) en THF (100 ml). Se agregó lentamente una solución de *tert*-butil (2*E*)-4-cloro-4-oxobut-2-enoato (intermedio 1A, 1,91 g, 10,0 mmol) en THF (20 ml). Finalmente, se inactivó la reacción mediante adición de agua y se extrajo con 3 porciones de DCM. Los extractos orgánicos combinado se secaron sobre sulfato de sodio, se evaporaron y purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente ciclohexano - ciclohexano / acetato de etilo 3:2). El producto resultante (1,60 g, 59% de teoría) se obtuvo como una mezcla de isómeros.

LC-MS (método 2): $R_t = 0,89\text{ min}$ (58 % de área) y $0,91\text{ min}$ (42 % de área); MS (ESIpos): $m/z = 288\text{ [M+NH}_4\text{]}^+$

35 **Intermedio 43A.**

***tert*-Butil *cis*-4-hidroxiciclohexil (2*E*)-but-2-enodioato**



La mezcla del producto de intermedio 42A (1,60 g, 5,92 mmol) se presentó a SFC preparativa para separar los

diastereómeros. Condiciones de SFC: columna Chirapak AD-H (SFC) 5 μm , 250x30 mm; eluyente: dióxido de carbono / etanol 7:3; presión: 135 bar; temperatura del eluyente: 38 $^{\circ}\text{C}$, temperatura de ciclón 40 $^{\circ}\text{C}$; flujo: 125 ml/min; detección UV a 210 nm.

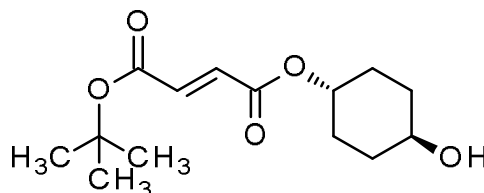
5 El primer pico ($R_t = 1,02$ min) se recogió y evaporó. Este material se disolvió en DCM, se filtró sobre una capa de tierra diatomácea y finalmente se evaporó. Rendimiento: 845 mg del compuesto del título. La estereoquímica se asignó por comparación con el (1*r*,4*r*)-isómero auténtico preparado a partir de *trans*-ciclohexano-1,4-diol puro (intermedio 44A).

10 LC-MS (método 4): $R_t = 2,68$ min; MS (ESIpos): $m/z = 288$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,467 (16,00), 1,549 (0,57), 1,559 (0,73), 1,580 (0,45), 1,590 (0,58), 4,513 (0,84), 4,523 (0,83), 6,650 (2,12), 6,655 (2,11).

15 **Intermedio 44A.**

***terc*-Butil *trans*-4-hidroxiciclohexil (2*E*)-but-2-enodioato**



20 De la separación por SFC preparativa descrita en el intermedio 43A, se recogió el segundo pico ($R_t = 2,09$ min). Este material se disolvió en DCM, se filtró sobre una capa de tierra diatomácea y finalmente se evaporó. Rendimiento: 365 mg del compuesto del título.

25 La estereoquímica se asignó por comparación con el material preparado independientemente usando *trans*-1,4-ciclohexanediol comercialmente disponible (CAS RN 6995-79-5):

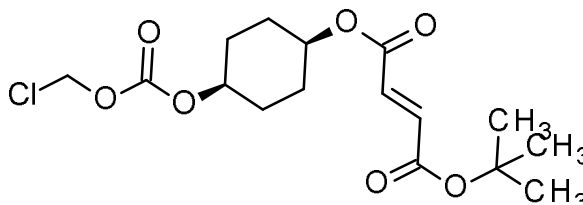
Se disolvió *trans*-ciclohexano-1,4-diol (CAS RN 6995-79-5, 1,00 g, 8,61 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (900 μL , 5,2 mmol) en THF (20 ml) y una solución de *terc*-Butil-(2*E*)-4-cloro-4-oxobut-2-enoato (Intermedio 1A, 328 mg, 1,72 mmol) en THF (5 ml) se agregó lentamente. Finalmente, se inactivó la reacción mediante adición de agua y se extrajo con 3 porciones de DCM. Los extractos orgánicos combinado se secaron sobre sulfato de sodio, se evaporaron y purificaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente ciclohexano – ciclohexano / acetato de etilo 1:1). Se aislaron 214 mg (46 % de rendimiento).

35 LC-MS (método 4): $R_t = 2,63$ min; MS (ESIpos): $m/z = 288$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,280 (0,56), 1,303 (0,62), 1,417 (0,73), 1,458 (16,00), 1,788 (0,54), 1,795 (0,57), 1,814 (0,49), 1,821 (0,46), 1,879 (0,57), 1,886 (0,55), 1,804 (0,50), 4,567 (1,04), 4,575 (0,81), 4,732 (0,42), 5,750 (0,62), 6,633 (2,89).

40 **Intermedio 45A.**

***terc*-Butil *cis*-4-[(clorometoxi)carbonil]oxi)ciclohexil (2*E*)-but-2-enodioato**



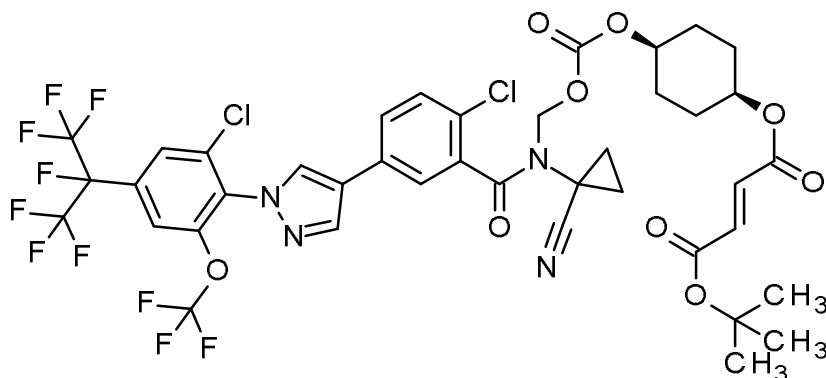
45 *Cis*-4-hidroxiciclohexil (2*E*)-but-2-enodioato de *terc*-butilo (Intermedio 43A, 210 mg, 777 μmol) se disolvió en piridina (5,0 ml), se agregó carbonoclorhidrato de clorometilo (100 μl , 1,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Luego, el solvente se destiló, el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y posteriormente se lavó con agua y 3 porciones de salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio y se evaporó. El producto

50 bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de ciclohexano - ciclohexano acetato de etilo 4:1). Se aislaron 198 mg (100 % de pureza, 70 % de rendimiento) del compuesto del título.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶) δ [ppm]: 1,466 (16,00), 1,736 (0,43), 1,749 (0,66), 1,758 (0,83), 1,767 (0,71), 1,785 (0,78), 1,796 (0,83), 1,811 (0,60), 5,801 (3,59), 6,675 (4,24).

Intermedio 46A.

5 **terc-Butil cis-4-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il]benzoil)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]ciclohexil (2E)-but-2-enodioato**



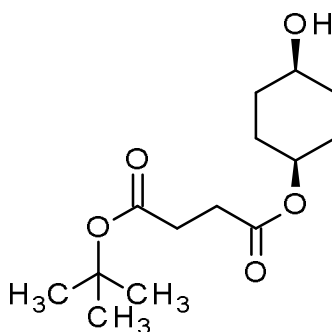
10 2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}-N-(1-cianociclopropil)benzamida (275 mg, 424 μmol) se disolvió en THF seco (8 ml). La mezcla se enfrió hasta -45 °C en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (1,4 ml, solución de 0,50 M en tolueno, 680 μmol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a -45 °C. Luego, se agregó una solución de yoduro de sodio (32 mg, 212 μmol) y *cis*-4-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]ciclohexilo de *terc*-butilo (2*E*)-but-2-enodioato (intermedio 45A, 231 mg, 636 μmol) en THF (3 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con 3 porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μm, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 325 mg (100 % de pureza, 79 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 2): R_t = 1,55 min; MS (ESIpos): m/z = 975 [M+H]⁺

25 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶) δ [ppm]: 1,452 (16,00), 1,691 (0,88), 1,762 (0,44), 3,518 (0,87), 6,653 (2,33), 7,802 (0,68), 7,823 (0,57), 8,196 (0,66), 8,453 (0,46), 8,776 (0,42).

Intermedio 47A.

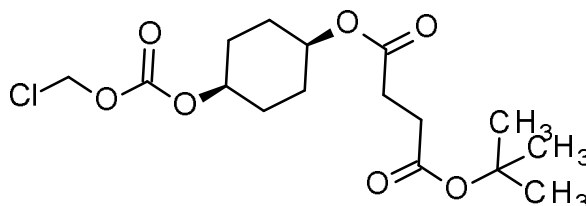
30 **terc-Butil *cis*-4-hidroxiciclohexil butanodioato**



35 Se disolvió *terc*-Butil *cis*-4-hidroxiciclohexil (2*E*)-but-2-enodioato (intermedio 43A, 210 mg, 777 μmol) en etanol (10 ml) y se hidrogenó a presión ambiente y temperatura ambiente en presencia de 10% de paladio sobre carbón activado (41 mg, 39 μmol) durante 90 min. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de tierra diatomácea y se evaporó. El compuesto del título (167 mg, 79 % de rendimiento) se utilizó sin purificación adicional.

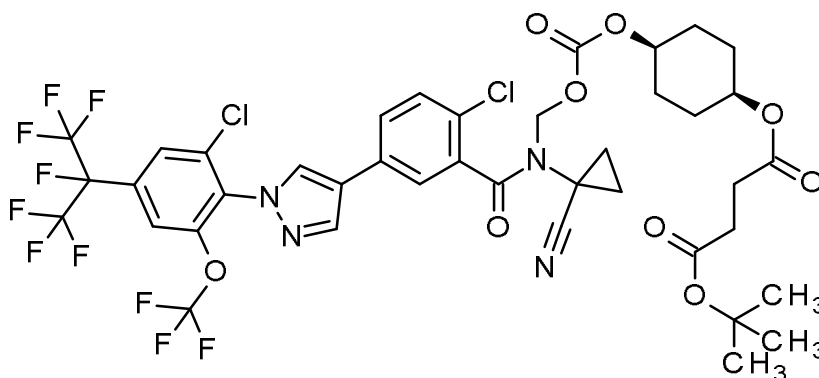
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶) δ [ppm]: 1,384 (16,00), 1,504 (0,69), 1,522 (1,45), 2,444 (0,40), 4,477 (0,80), 4,487 (0,80).

40 Intermedio 48A.

terc-Butil cis-4-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]ciclohexil butanodioato

- 5 *Cis*-4-hidroxiciclohexil butanodioato de *terc*-butilo (Intermedio 47A, 165 mg, 606 μ mol) se disolvió en piridina (7,0 ml), se agregó carbonoclorhidrato de clorometilo (58 μ l, 0,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Luego, el solvente se destiló, el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y posteriormente se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante
- 10 180 mg (100 % de pureza, 81 % de rendimiento) del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,382 (16,00), 1,664 (0,50), 1,679 (0,78), 1,691 (0,67), 1,702 (0,47), 1,743 (0,47), 1,760 (0,73), 1,772 (0,70), 2,454 (0,42), 2,457 (0,40), 2,461 (0,65), 2,469 (1,10), 2,479 (1,14), 5,894 (3,54).

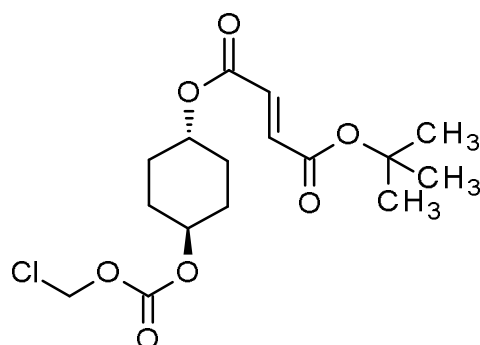
15 **Intermedio 49A.****terc-Butil cis-4-[[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}]benzoil)(1-cianociclopropil)amino] metoxi]carbonil]oxi]ciclohexil butanodioato**

- 20 2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}-N-(1-cianociclopropil)benzamida (267 mg, 411 μ mol) se disolvió en THF seco (8 ml). La mezcla se enfrió hasta -45 $^{\circ}\text{C}$ en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (1,1 ml, solución de 0,50 M en tolueno, 530 μ mol)
- 25 se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a -45 $^{\circ}\text{C}$. Luego, se agregó una solución de yoduro de sodio (31 mg, 206 μ mol) y *cis*-4-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]ciclohexilo de *terc*-butilo (*2E*)-but-2-enodioato (intermedio 48A, 180 mg, 493 μ mol) en THF (3 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con 3 porciones de acetato de etilo. Los
- 30 extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 90:10- \rightarrow 5:95). Se obtuvieron 277 mg (100 % de pureza, 69 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): R_t = 5,30 min; MS (ESIpos): m/z = 977 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 35 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,356 (1,04), 1,369 (16,00), 1,633 (0,73), 1,662 (0,71), 1,761 (0,41), 2,442 (0,57), 2,449 (0,80), 2,462 (0,85), 2,470 (0,60), 2,476 (0,50), 7,800 (0,68), 7,834 (0,56), 8,208 (0,62), 8,212 (0,61), 8,448 (0,44), 8,772 (0,42).

40 **Intermedio 50A.****terc-Butil trans-4-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]ciclohexil (*2E*)-but-2-enodioato**

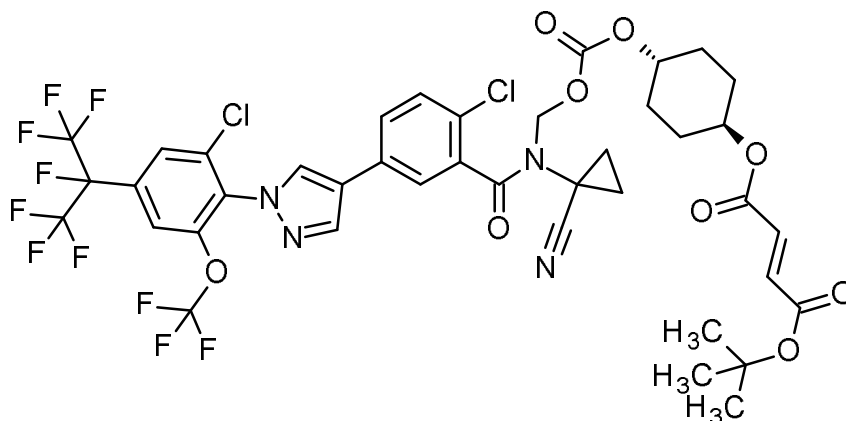


5 *trans*-4-hidroxiciclohexil (2*E*)-but-2-enodioato de *terc*-butilo (Intermedio 44A, 210 mg, 777 μ mol) se disolvió en piridina (3,0 ml), se agregó carbonoclorhidrato de clorometilo (120 μ l, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego, el solvente se destiló, el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y posteriormente se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de ciclohexano - ciclohexano acetato de etilo 4:1). Se aislaron 237 mg (84 % de rendimiento) del compuesto del título.

10 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,463 (16,00), 1,599 (0,86), 1,615 (0,87), 1,881 (0,42), 5,896 (3,73), 6,663 (4,43).

Intermedio 51A.

15 *trans*-4-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]benzoil)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]ciclohexil (2*E*)-but-2-enodioato de *terc*-butilo



20 2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(1-cianociclopropil)benzamida (162 mg, 250 μ mol) se disolvió en THF seco (8 ml). La mezcla se enfrió hasta -45 $^{\circ}\text{C}$ en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (800 μ L, solución de 0,50 M en tolueno, 400 μ mol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a -45 $^{\circ}\text{C}$. Luego, se agregó una solución de yoduro de sodio (19 mg, 125 μ mol) y *trans*-4-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]ciclohexilo de *terc*-butilo (2*E*)-but-2-enodioato (intermedio 50A, 136 mg, 375 μ mol) en THF (3 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con 3 porciones de acetato de etilo.

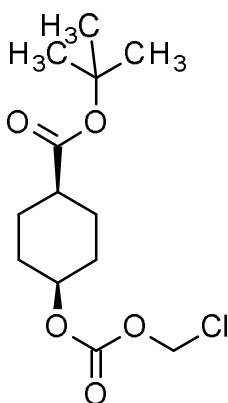
25 Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 90:10- \rightarrow 5:95). Se obtuvieron 197 mg (81 % de teoría) del compuesto del título.

30 LC-MS (método 4): R_t = 5,49 min; MS (ESIpos): m/z = 975 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,459 (16,00), 1,502 (0,48), 3,392 (0,44), 5,757 (0,95), 6,641 (1,72), 7,804 (0,56), 7,929 (0,58), 8,206 (0,69), 8,461 (0,55), 8,779 (0,53).

Intermedio 52A.

Cis-4-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]ciclohexano-1-carboxilatode *terc*-butilo

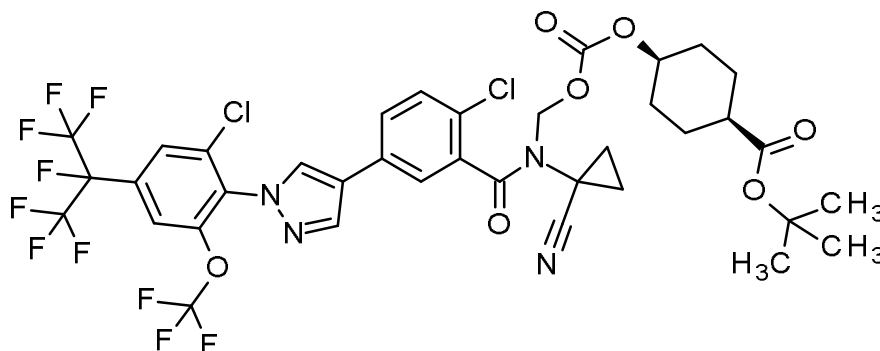


5 *Cis*-4-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS-RN 931110-79-1, 401 mg, 2,00 mmol) se disolvió en piridina (6,5 ml), se agregó carbonoclorhidrato de clorometilo (300 μ l, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego, el solvente se destiló, el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y posteriormente se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de ciclohexano - ciclohexano acetato de etilo 4:1). Se aislaron 478 mg (82 % de rendimiento) del compuesto del título.

10 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,397 (16,00), 1,639 (0,63), 1,646 (0,61), 1,654 (0,51), 5,887 (3,63).

Intermedio 53A.

15 ***Cis*-4-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]benzoi] (1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]ciclohexano-1-carboxilato de *terc*-butilo**



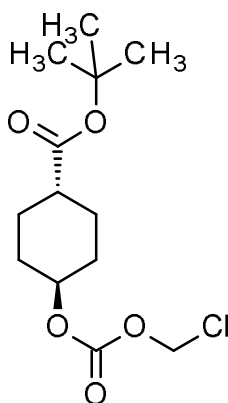
20 2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(1-cianociclopropil)benzamida (162 mg, 250 μ mol) se disolvió en THF seco (8 ml). La mezcla se enfrió hasta -45 °C en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (800 μ L, solución de 0,50 M en tolueno, 400 μ mol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a -45 °C. Luego, se agregó una solución de yoduro de sodio (19 mg, 125 μ mol) y *cis*-4-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]ciclohexano-1-carboxilato de *terc*-butilo (2*E*)-but-1-enodioato (intermedio 52A, 110 mg, 375 μ mol) en THF (3 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con 3 porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 196 mg (87 % de teoría) del compuesto del título.

30 LC-MS (método 4): R_t = 5,41 min; MS (ESIpos): m/z = 905 [M+H] $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,234 (0,49), 1,358 (0,50), 1,375 (16,00), 1,395 (0,47), 1,400 (0,55), 1,591 (0,91), 1,605 (0,84), 1,660 (0,56), 1,762 (0,59), 7,813 (0,87), 7,932 (1,04), 8,209 (1,16), 8,452 (0,78), 8,777 (0,76).

Intermedio 54A.

***Trans*-4-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]ciclohexano-1-carboxilato de *terc*-butilo**

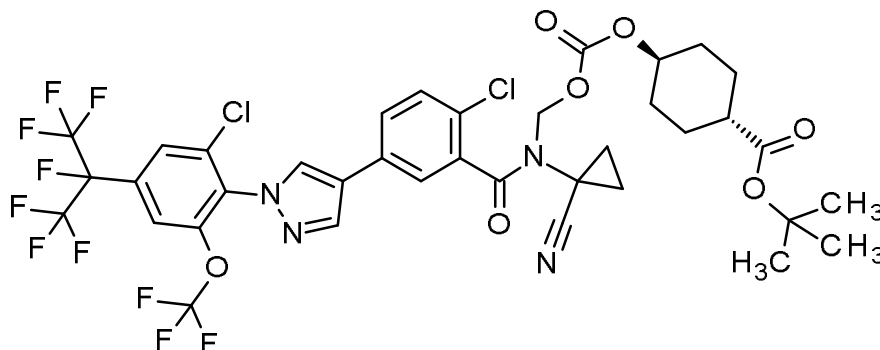


5 *Trans*-4-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de *terc*-butilo (CAS-RN 869193-57-7, 401 mg, 2,00 mmol) se disolvió en piridina (6,5 ml), se agregó carbonoclorhidrato de clorometilo (300 μ l, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego, el solvente se destiló, el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y posteriormente se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de ciclohexano - ciclohexano acetato de etilo 4:1). Se aislaron 500 mg (85 % de rendimiento) del compuesto del título.

10 1 H-NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,389 (16,00), 1,413 (0,58), 1,429 (1,06), 1,446 (0,66), 1,984 (0,44), 5,881 (3,82).

Intermedio 55A.

15 ***Trans*-4-(((2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il)benzoi(1-cianociclopropil)amino]metoxi)carbonil)oxi]ciclohexano-1-carboxilato de *terc*-butilo**



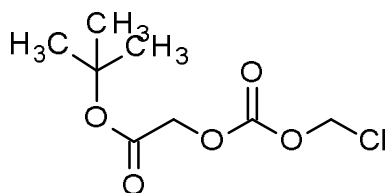
20 2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-(1-cianociclopropil)benzamida (162 mg, 250 μ mol) se disolvió en THF seco (8 ml). La mezcla se enfrió hasta -45 $^{\circ}$ C en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (800 μ L, solución de 0,50 M en tolueno, 400 μ mol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a -45 $^{\circ}$ C. Luego, se agregó una solución de yoduro de sodio (19 mg, 125 μ mol) y *trans*-4-(((clorometoxi)carbonil)oxi]ciclohexano-1-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio 54A, 110 mg, 375 μ mol) en THF (3 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con 3 porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 90:10- \rightarrow 5:95). Se obtuvieron 191 mg (98 % de pureza, 82 % de teoría) del compuesto del título.

30 LC-MS (método 4): R_t = 5,44 min; MS (ESIpos): m/z = 905 [M+H] $^+$

35 1 H-NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,129 (0,53), 1,257 (0,72), 1,391 (13,61), 1,407 (2,06), 1,780 (0,74), 1,847 (0,61), 2,564 (16,00), 7,620 (0,48), 7,634 (0,53), 7,806 (0,79), 7,827 (0,56), 7,842 (0,50), 7,957 (1,20), 8,234 (1,26), 8,478 (0,93), 8,801 (0,92).

Intermedio 56A.

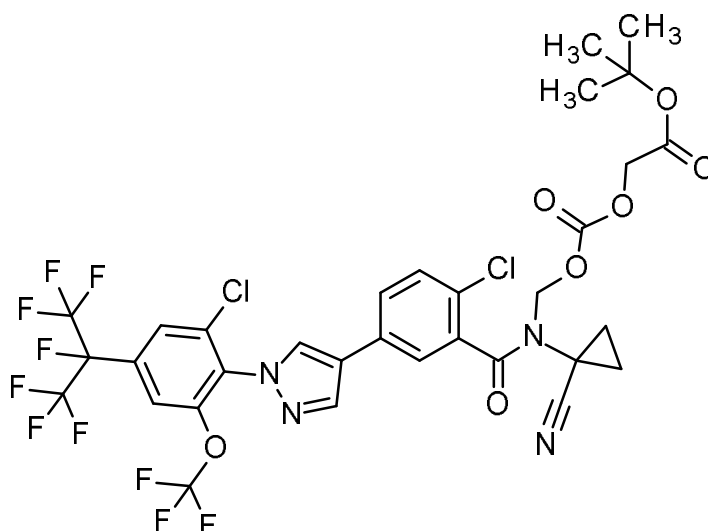
(((Clorometoxi)carbonil)oxi]acetato de *terc*-butilo



- 5 Hidroxiacetato de *tert*-butilo (CAS-RN 50595-15-8, 264 mg, 2,00 mmol) se disolvió en piridina (6,5 ml), se agregó carbonoclorhidrato de clorometilo (300 μ l, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Luego, el solvente se destiló, el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y posteriormente se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de ciclohexano - ciclohexano acetato de etilo 4:1). Se aislaron 430 mg (89 % de pureza, 85 % de rendimiento) del compuesto del título.
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,426 (2,11), 1,431 (16,00), 4,688 (3,87), 5,946 (4,12).

Intermedio 57A.

- 15 [({(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}benzoil)(1-cianociclopropil)amino]metoxi)carbonil)oxi]acetato de *tert*-butilo



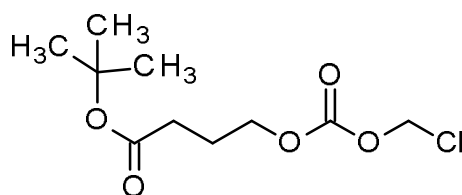
- 20 2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}-N-(1-cianociclopropil)benzamida (162 mg, 250 μ mol) se disolvió en THF seco (8 ml). La mezcla se enfrió hasta $-45\text{ }^\circ\text{C}$ en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (800 μ L, solución de 0,50 M en tolueno, 400 μ mol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a $-45\text{ }^\circ\text{C}$. Luego, se agregó una solución de yoduro de sodio (19 mg, 125 μ mol) y {[clorometoxi]carbonil)oxi]acetato de *tert*-butilo (2E)-but-1-enodioato (intermedio 56A, 84,2 mg, 375 μ mol) en THF (3 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con 3 porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 90:10- \rightarrow 5:95) del compuesto del título se obtuvieron. Se aislaron 120 mg (57 % de rendimiento).

30 LC-MS (método 4): R_t = 4,99 min; MS (ESIpos): m/z = 837 [M+H] $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0,022 (0,77), 1,235 (1,70), 1,357 (10,57), 1,364 (16,00), 1,417 (1,30), 1,504 (0,42), 1,767 (1,65), 2,184 (0,68), 4,491 (3,15), 6,872 (0,44), 7,604 (0,89), 7,618 (0,98), 7,782 (1,45), 7,813 (1,01), 7,826 (0,95), 7,939 (2,92), 8,214 (3,08), 8,440 (5,00), 8,760 (1,98).

Intermedio 58A

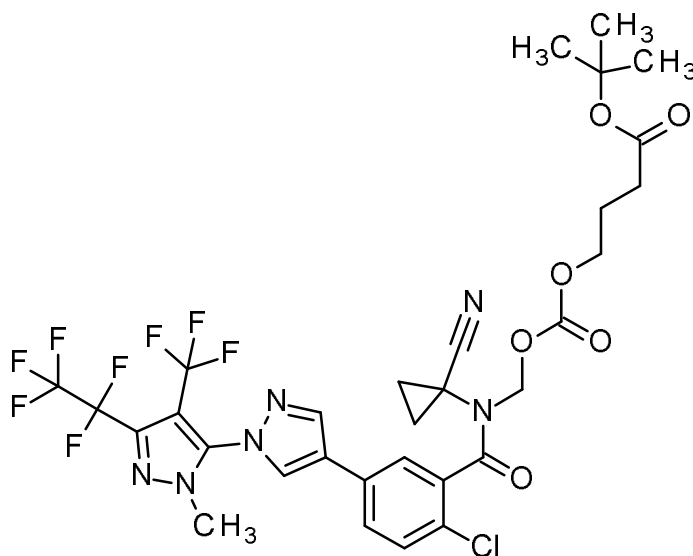
4-{{[Clorometoxi]carbonil)oxi}butanoato de *tert*-butilo



4-Hidroxibutanoato de *terc*-butilo (CAS RN 59854-12-5, 250 mg, 1,56 mmol) se disolvió en piridina (5,1 ml). Esta solución se enfrió a 0 °C, se agregó carbonoclorhidrato de clorometilo (240 µL, 2,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego el solvente se destiló, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó posteriormente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de ciclohexano - ciclohexano acetato de etilo 4:1). Se aislaron 263 mg (67 % de rendimiento) del compuesto del título. ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: 1,400 (16,00), 1,836 (0,69), 1,847 (1,06), 1,859 (0,73), 2,271 (0,87), 2,283 (1,65), 2,295 (0,78), 4,185 (0,85), 4,196 (1,73), 4,207 (0,83), 5,890 (3,93).

Intermedio 59A.

4-[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]butanoato de *terc*-butilo



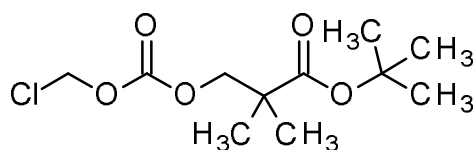
2-Cloro-*N*-(1-cianociclopropil)-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzamida (292 mg, 528 µmol) se disolvió en THF seco (16 ml). La mezcla se enfrió hasta -45 °C en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (1,6 ml, solución de 0,50 M en tolueno, 840 µmol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a -45 °C. Luego, se agregó una solución de yoduro de sodio (39,5 mg, 264 µmol) y 4-[[[clorometoxi]carbonil]oxi]butanoato de *terc*-butilo (intermedio 58A, 160 mg, 633 µmol) en THF (5,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 µm, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01% en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 231 mg (100 % de pureza, 57 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): *R*_t = 4,80 min; MS (ESIpos): *m/z* = 769 [M+H]⁺

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: 1,367 (16,00), 1,754 (1,69), 1,764 (1,54), 2,074 (1,78), 2,204 (0,77), 2,216 (1,32), 2,228 (0,72), 3,824 (7,66), 4,021 (0,65), 7,616 (0,65), 7,629 (0,72), 7,825 (1,06), 7,849 (0,68), 7,863 (0,64), 8,566 (1,34), 8,842 (1,30).

Intermedio 60A.

3-[[[Clorometoxi]carbonil]oxi]-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo

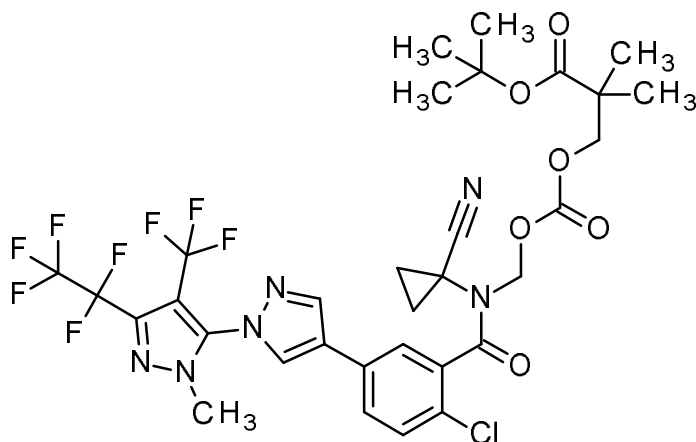


3-Hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo (CAS RN 25307-76-0, 348 mg, 2,00 mmol) se disolvió en piridina (7,0 ml). Esta solución se enfrió a 0 °C, se agregó carbonoclorhidrato de clorometilo (240 μ L, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego el solvente se destiló, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó posteriormente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de ciclohexano - ciclohexano acetato de etilo). Se aislaron 258 mg (48 % de rendimiento) del compuesto del título.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: 1,118 (9,71), 1,371 (0,81), 1,378 (16,00), 4,194

Intermedio 61A.

3-[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo



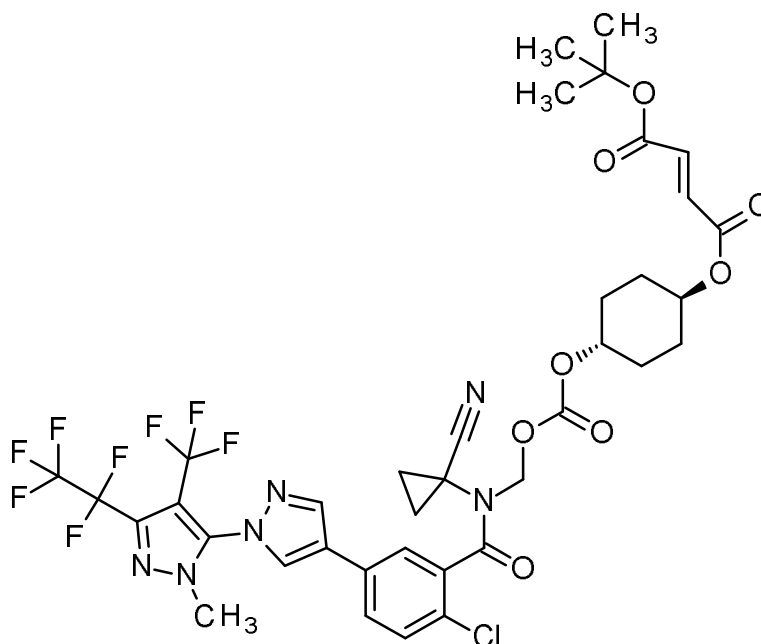
2-Cloro-*N*-(1-cianociclopropil)-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzamida (262 mg, 475 μ mol) se disolvió en THF seco (15 ml). La mezcla se enfrió hasta -45 °C en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (1,5 ml, solución de 0,50 M en tolueno, 760 μ mol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a -45 °C. Luego, se agregó una solución de yoduro de sodio (35,6 mg, 237 μ mol) y 3-[[[clorometoxi]carbonil]oxi]-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo (intermedio 60A, 190 mg, 712 μ mol) en THF (5,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01% en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 166 mg (91 % de pureza, 41 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): R_t = 5,02 min; MS (ESIpos): m/z = 727 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: -0,022 (0,59), -0,008 (3,30), 0,008 (3,41), 1,044 (9,00), 1,095 (2,59), 1,109 (0,96), 1,235 (0,98), 1,306 (1,20), 1,329 (16,00), 1,370 (5,59), 1,379 (2,07), 1,484 (0,42), 1,758 (1,21), 2,524 (1,26), 3,824 (11,37), 4,024 (1,01), 4,069 (0,85), 7,613 (0,75), 7,633 (0,91), 7,826 (1,30), 7,846 (1,05), 7,868 (0,89), 8,560 (1,75), 8,815 (1,78).

Intermedio 62A.

Trans-4-[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]ciclohexil (2*E*)-but-2-enodioato de *terc*-butilo

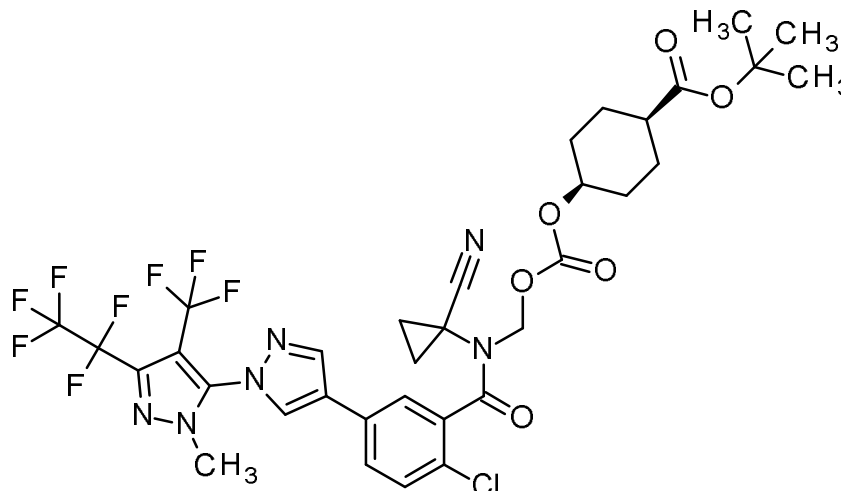


2-Cloro-*N*-(1-cianociclopropil)-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzamida (203 mg, 368 μ mol) se disolvió en THF seco (9 ml). La mezcla se enfrió hasta -45 °C en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (1,1 ml, solución de 0,50 M en tolueno, 590 μ mol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a -45 °C. Luego, se agregó una solución de yoduro de sodio (27,5 mg, 184 μ mol) y (1*r*,4*r*)-4-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]ciclohexilo (2*E*)-but-2-enodioato de terc-butilo (intermedio 50A, 200 mg, 551 μ mol) en THF (4,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01% en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 206 mg (100 % de pureza, 64 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): R_t = 5,12 min; MS (ESIpos): m/z = 879 $[M+H]^+$ 1 H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0,008 (0,60), 0,008 (0,70), 1,157 (0,55), 1,175 (1,11), 1,193 (0,57), 1,234 (0,40), 1,458 (16,00), 1,504 (0,55), 1,767 (0,41), 1,856 (0,44), 1,988 (2,03), 3,823 (3,34), 4,021 (0,47), 4,039 (0,47), 6,638 (1,73), 7,840 (0,56), 8,579 (0,55), 8,844 (0,53).

Intermedio 63A.

***Tans*-4-[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]ciclohexano-1-carboxilato de terc-butilo**



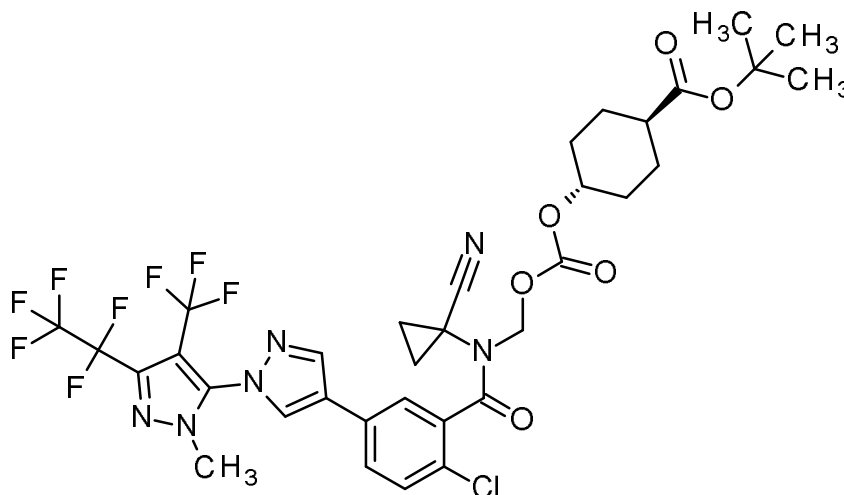
2-Cloro-*N*-(1-cianociclopropil)-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzamida (315 mg, 569 μmol) se disolvió en THF seco (16 ml). La mezcla se enfrió hasta $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (1,8 ml, solución de 0,50 M en tolueno, 910 μmol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Luego, se agregó una solución de yoduro de sodio (42,7mg, 285 μmol) y (1*s*,4*s*)-4-[[clorometoxi]carbonil]oxi]ciclohexano-1-carboxilato de *terc*-butilo (2*E*)-but-1-enodioato (intermedio 52A, 250 mg, 854 μmol) en THF (5,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μm , gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01% en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 311 mg (98 % de pureza, 66 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): $R_t = 5,08\text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 809\text{ [M+H]}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,357 (1,18), 1,379 (16,00), 1,590 (0,86), 1,767 (0,56), 2,075 (1,06), 3,826 (5,33), 7,612 (0,43), 7,627 (0,48), 7,851 (1,16), 7,861 (0,58), 8,574 (0,95), 8,848 (0,92).

Intermedio 64A.

***Trans*-4-[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]ciclohexano-1-carboxilato de *terc*-butilo**



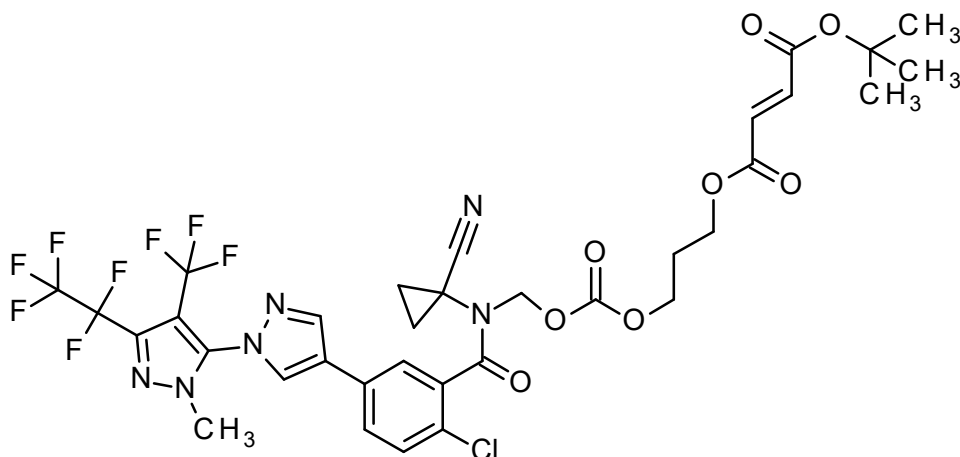
2-Cloro-*N*-(1-cianociclopropil)-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzamida (189 mg, 342 μmol) se disolvió en THF seco (11 ml). La mezcla se enfrió hasta $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (1,1 ml, solución de 0,50 M en tolueno, 550 μmol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Luego, se agregó una solución de yoduro de sodio (25,6 mg, 171 μmol) y (1*r*,4*r*)-4-[[clorometoxi]carbonil]oxi]ciclohexano-1-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio 54A, 150 mg, 512 μmol) en THF (3,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μm , gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01% en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 201 mg (100 % de pureza, 73 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): $R_t = 5,07\text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 809\text{ [M+H]}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,234 (0,53), 1,335 (0,85), 1,358 (1,57), 1,370 (16,00), 1,765 (0,75), 1,824 (0,66), 2,075 (6,04), 3,370 (0,40), 3,828 (6,58), 7,623 (0,61), 7,637 (0,71), 7,827 (0,96), 7,850 (0,62), 7,865 (0,59), 8,579 (1,25), 8,847 (1,22).

Intermedio 65A.

3-[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]propil (2*E*)-but-2-enodioato de *terc*-butilo



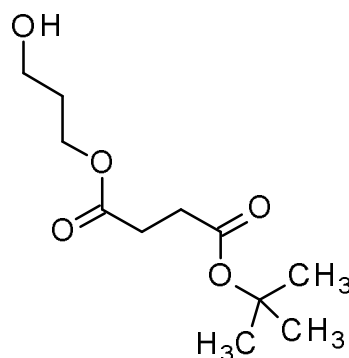
2-Cloro-*N*-(1-cianociclopropil)-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzamida (228 mg, 413 μ mol) se disolvió en THF seco (16 ml). La mezcla se enfrió hasta -45 °C en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (1,3 ml, solución de 0,50 M en tolueno, 660 μ mol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a -45 °C. Luego, se agregó una solución de yoduro de sodio (31,0 mg, 207 μ mol) y 3-[[clorometoxi]carbonil]oxi]propil (*2E*)-but-2-enodioato de *terc*-butilo (intermedio 6A, 200 mg, 620 μ mol) en THF (4,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01% en ambos eluyentes, 90:10- \rightarrow 5:95). Se obtuvieron 202 mg (100 % de pureza, 58 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): R_t = 4,85 min; MS (ESIpos): m/z = 783 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: 1,450 (16,00), 1,760 (0,45), 1,926 (0,42), 2,073 (0,68), 3,820 (3,80), 4,138 (0,56), 4,154 (0,67), 6,643 (1,46), 7,830 (0,49), 7,842 (0,41), 8,559 (0,63), 8,835 (0,60).

Intermedio 66A.

3-hidroxipropil butanodioato de *terc*-butilo

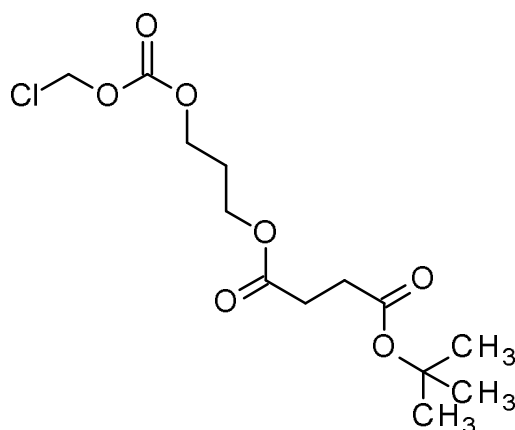


3-hidroxipropil (*2E*)-but-2-enodioato de *terc*-butilo (intermedio 5A, 450 mg, 1,95 mmol) se disolvió en etanol (10 ml) bajo una atmósfera de argón. Se agregó paladio sobre carbón al 10 % (41,6 mg, 39,1 μ mol) y la mezcla se hidrogenó durante la noche a presión ambiente y temperatura ambiente. Luego el catalizador se retiró por filtración sobre una capa de tierra diatomácea y el solvente se destiló. Se obtuvieron 430 mg (95 % de rendimiento) del compuesto del título.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: 1,384 (16,00), 1,685 (0,76), 1,701 (1,19), 1,717 (0,80), 2,438 (0,52), 2,440 (0,48), 2,445 (0,66), 2,453 (0,95), 2,454 (1,08), 2,467 (1,04), 2,477 (0,61), 2,484 (0,54), 3,427 (0,41), 3,443 (0,93), 3,456 (0,92), 4,049 (0,78), 4,065 (1,59), 4,082 (0,75), 4,484 (0,42), 4,496 (0,85).

Intermedio 67A.

3-[[clorometoxi]carbonil]oxi]propil butanodioato de *terc*-butilo



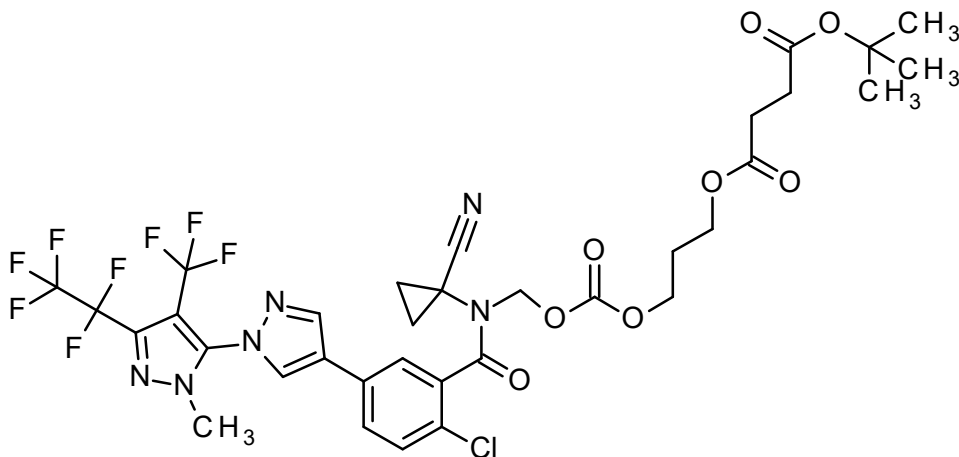
3-hidroxipropil butanodioato de *tert*-butilo (intermedio 66A, 120 mg, 517 μmol) se disolvió en piridina (4,0 ml). Esta solución se enfrió a 0 °C, se agregó carbonoclorhidrato de clorometilo (69 μl , 770 μmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego el solvente se destiló, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó posteriormente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de ciclohexano - ciclohexano acetato de etilo 4:1). Se aislaron 144 mg (100 % de pureza, 86 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): $R_t = 3,09$ min; MS (ESIpos): $m/z = 151$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,381 (16,00), 1,931 (0,71), 1,947 (1,08), 1,963 (0,73), 2,450 (0,62), 2,456 (0,65), 2,466 (1,08), 2,482 (1,11), 4,073 (0,74), 4,089 (1,51), 4,105 (0,72), 4,235 (0,76), 4,251 (1,58), 4,267 (0,75), 5,894 (3,71).

Intermedio 68A.

3-[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-H-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoi](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]propil butanodioato de *tert*-butilo



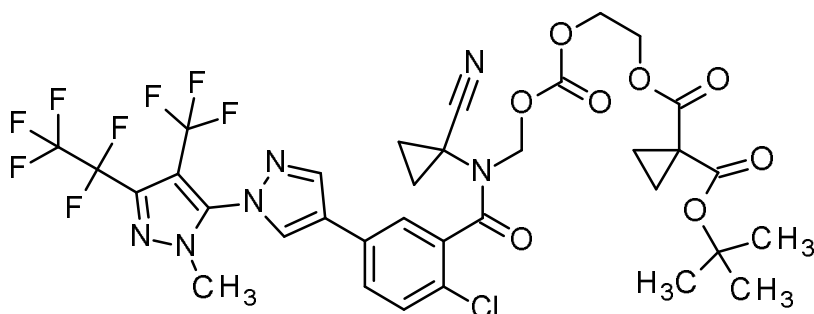
2-Cloro-*N*-(1-cianociclopropil)-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-H-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzamida (159 mg, 287 μmol) se disolvió en THF seco (9 ml). La mezcla se enfrió hasta -45 °C en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (900 l, solución de 0,50 M en tolueno, 460 μmol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a -45 °C. Luego, se agregó una solución de yoduro de sodio (21,5 mg, 144 μmol) y 3-[[[clorometoxi]carbonil]oxi]propil butanodioato de *tert*-butilo (intermedio 67A, 140 mg, 431 μmol) en THF (2,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μm , gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01% en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 196 mg (100 % de pureza, 81 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): $R_t = 4,71$ min; MS (ESIpos): $m/z = 841$ $[M+H]^+$

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶) δ [ppm]: 1,030 (6,03), 1,045 (6,10), 1,360 (16,00), 1,761 (0,67), 1,842 (0,45), 1,857 (0,64), 1,872 (0,48), 2,086 (2,40), 2,437 (1,36), 2,451 (1,24), 3,757 (0,42), 3,772 (0,56), 3,788 (0,43), 3,821 (5,60), 4,011 (0,50), 4,026 (0,88), 4,042 (0,56), 4,086 (0,65), 7,635 (0,47), 7,832 (0,72), 7,843 (0,60), 7,865 (0,43), 8,563 (0,91), 8,837 (0,91).

Intermedio 69A.

1-{2-[[{2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-H-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoi}(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]etil} ciclopropano-1,1-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo



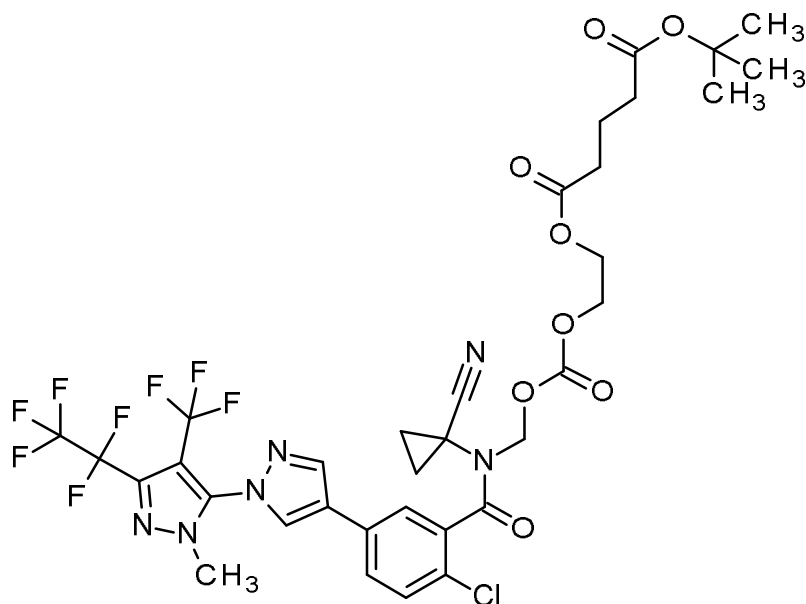
2-Cloro-*N*-(1-cianociclopropil)-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzamida (171 mg, 310 μmol) se disolvió en THF seco (8 ml). La mezcla se enfrió hasta -45 °C en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (910 l, solución de 0,50 M en tolueno, 500 μmol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a -45 °C. Luego, se agregó una solución de yoduro de sodio (27,9 mg, 186 μmol) y 1-(2-[[clorometoxi]carbonil]oxi]etil) ciclopropano-1,1-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (intermedio 40A, 150 mg, 465 μmol) en THF (3,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μm, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01% en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 180 mg (86 % de pureza, 60 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): R_t = 4,77 min; MS (ESIpos): m/z = 783 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶) δ [ppm]: 1,157 (0,80), 1,175 (1,60), 1,193 (0,88), 1,249 (6,35), 1,358 (16,00), 1,760 (1,22), 1,988 (2,93), 2,073 (1,87), 3,820 (11,25), 4,021 (0,72), 4,038 (0,73), 4,236 (3,37), 7,614 (0,71), 7,636 (0,88), 7,831 (1,26), 7,849 (0,99), 7,871 (0,84), 8,561 (1,70), 8,834 (1,60).

Intermedio 70A.

2-[[{2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoi}(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]etil pentanodioato de *terc*-butilo



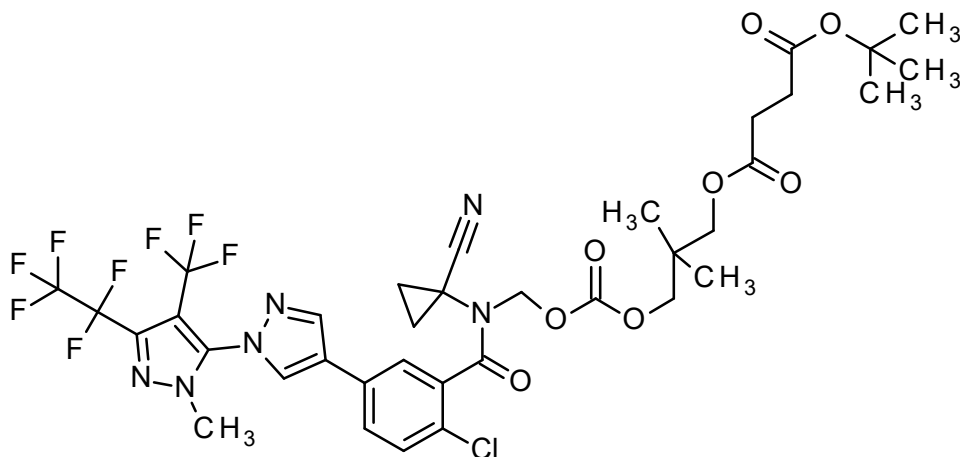
2-Cloro-*N*-(1-cianociclopropil)-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzamida (238 mg, 431 μmol) se disolvió en THF seco (12 ml). La mezcla se enfrió hasta $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (1,4 ml, solución de 0,50 M en tolueno, 690 μmol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Luego, se agregó una solución de yoduro de sodio (32,3 mg, 216 μmol) y 2-[[clorometoxi]carbonil]oxi]etil pentanodioato de *tert*-butilo (intermedio 37A, 210 mg, 647 μmol) en THF (4,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μm , gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01% en ambos eluyentes, 90:10- \rightarrow 5:95). Se obtuvieron 201 mg (66 % de pureza, 37 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): $R_t = 4,75\text{ min}$; MS (ESIpos): $m/z = 785\text{ [M+H]}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,373 (16,00), 1,668 (0,43), 1,687 (0,62), 1,705 (0,49), 1,761 (0,42), 2,180 (0,44), 2,198 (0,82), 2,216 (0,44), 2,295 (0,59), 3,821 (3,64), 4,177 (0,53), 7,834 (0,44), 8,559 (0,60), 8,836 (0,55).

Intermedio 71A.

3-[[{2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil}(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]-2,2-dimetilpropil butanodioato de *tert*-butilo



2-Cloro-*N*-(1-cianociclopropil)-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzamida (261 mg, 472 μmol) se disolvió en THF seco (12 ml). La mezcla se enfrió hasta $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (1,4 ml, solución de 0,50 M en tolueno, 760 μmol) se agregó gota a gota y la

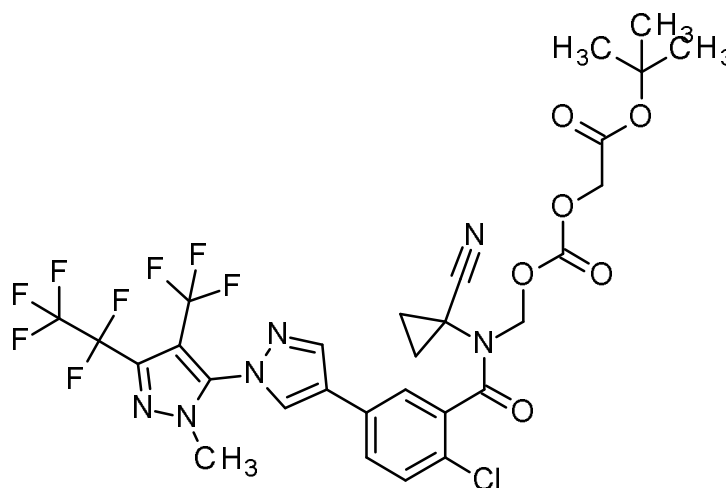
mezcla se agitó durante 30 min. a -45 °C. Luego, se agregó una solución de yoduro de sodio (35,4 mg, 236 µmol) y 3-[[[clorometoxi]carbonil]oxi]-2,2-dimetilpropil butanoato de *terc*-butilo (intermedio 14A, 250 mg, 709 µmol) en THF (4,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 µm, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01% en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 349 mg (100 % de pureza, 85 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): $R_t = 4,98$ min; MS (ESIpos): $m/z = 868$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶) δ [ppm]: 0,851 (1,90), 1,175 (0,72), 1,355 (7,00), 1,988 (1,27), 2,444 (0,47), 2,466 (0,44), 2,523 (0,41), 3,318 (16,00), 3,321 (15,00), 3,785 (0,54), 3,822 (2,61), 7,842 (0,55).

Intermedio 72A.

[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-H-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]acetato de *terc*-butilo



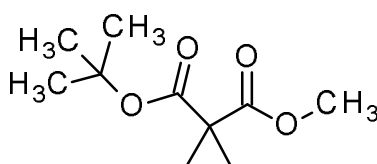
2-Cloro-*N*-(1-cianociclopropil)-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzamida (246 mg, 445 µmol) se disolvió en THF seco (13 ml). La mezcla se enfrió hasta -45 °C en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (1,8 ml, solución de 0,50 M en tolueno, 710 µmol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a -45 °C. Luego, se agregó una solución de yoduro de sodio (33,4 mg, 223 µmol) y [[[clorometoxi]carbonil]oxi]acetato de *terc*-butilo (intermedio 56A, 150 mg, 668 µmol) en THF (4,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 µm, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01% en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 230 mg (100 % de pureza, 70 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): $R_t = 4,65$ min; MS (ESIpos): $m/z = 685$ [M+H]⁺

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d⁶) δ [ppm]: 1,365 (16,00), 1,430 (1,20), 1,772 (1,41), 2,075 (0,41), 3,295 (0,63), 3,823 (13,60), 4,502 (3,21), 7,628 (0,89), 7,642 (0,99), 7,825 (1,45), 7,855 (0,91), 7,868 (0,87), 8,558 (3,53), 8,829 (2,26).

Intermedio 73A.

1-metil ciclopropano-1,1-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo



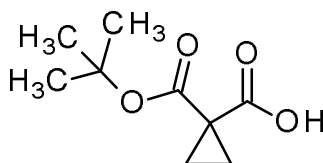
A una solución de metil malonato de *terc*-butilo (CAS-RN: [42726-73-8](#), 35,00 g, 200,92 mmol) en *N,N*-

dimetilformamida (350 ml), se agregaron 1-bromo-2-cloroetano (40 ml, 401,84 mmol), carbonato de potasio (69,42 g, 502,30 mmol) y tetrafluoroborato de 1-butil-3-metil-1*H*-imidazol-3-io (11,15 g, 50,32 mmol) con agitación a temperatura ambiente. Después de agitar a durante 48 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua (800 ml) y se extrajo con éter dietílico (800 ml, tres veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (800 ml) y se extrajeron con salmuera (800 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar 40 g (60 % de pureza, 60 % de rendimiento) del compuesto del subtítulo como un aceite incoloro.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: 1,175 (0,54), 1,260 (0,47), 1,271 (2,24), 1,278 (2,26), 1,289 (0,47), 1,369 (0,41), 1,379 (0,40), 1,398 (16,00), 1,408 (13,59), 1,989 (1,01), 2,891 (0,41), 3,387 (2,76), 3,639 (4,45), 3,652 (5,98).

Intermedio 74A.

Acido 1-(*tert*-butoxicarbonil)ciclopropano-1-carboxílico

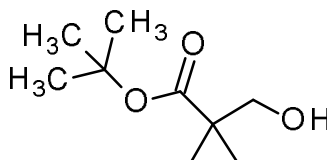


A una solución de 1-metil ciclopropano-1,1-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo (intermedio 73A, 40,00 g, 119,86 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (200 ml), metanol (100 ml) y agua (100 ml), se agregó hidróxido de litio monohidrato (10,06 g, 239,72 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego la mayoría de los solventes se retiraron por evaporación al vacío, el residuo se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con éter dietílico (200 ml, tres veces). La capa acuosa se acidificó hasta pH 2-3 con ácido clorhídrico 6 M helado y se extrajo con diclorometano (2,0 l, tres veces), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El residuo se concentró a presión reducida para dar 12,00 g (95% de pureza, 51% de rendimiento) del compuesto del subtítulo como un aceite incoloro.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: 1,202 (0,43), 1,213 (1,95), 1,223 (2,00), 1,233 (0,52), 1,397 (16,00).

Intermedio 75A.

1-(hidroximetil)ciclopropano-1-carboxilato de *tert*-butilo

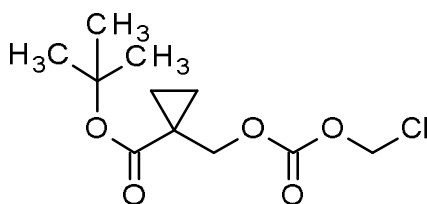


A una solución de ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)ciclopropano-1-carboxílico (Intermedio 74A, 12,80 g, 68,74 mmol) y trietilamina (13,91 g, 137,48 mmol) en tetrahidrofurano (160 ml), se agregó cloroformiato de isobutilo (11,74 g, 85,93 mmol) gota a gota con agitación a 0 °C. La agitación se mantuvo durante 1 h, luego la mezcla se filtró y lavó con tetrahidrofurano (20 ml). El filtrado se enfrió hasta 0 °C y luego se agregó una solución de borohidruro de sodio (5,20 g, 137,48 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con éter (100 ml), se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio saturado (200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (120 g, eluyente: éter de petróleo-acetato de etilo, 20:1) para dar 6,50 g (95 % de pureza, 52 % de rendimiento) del compuesto del título como un aceite incoloro.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: 0,785 (0,92), 0,794 (1,35), 0,805 (0,61), 0,911 (0,57), 0,922 (1,34), 0,931 (0,88), 0,945 (0,40), 1,375 (16,00), 1,398 (0,50), 3,502 (1,55), 3,521 (1,64), 4,499 (0,48), 4,518 (1,00), 4,538 (0,48), 5,760 (0,80).

Intermedio 76A.

2-(((Clorometoxi)carbonil]oxi)metil)-2-metilbutanoato de *tert*-butilo

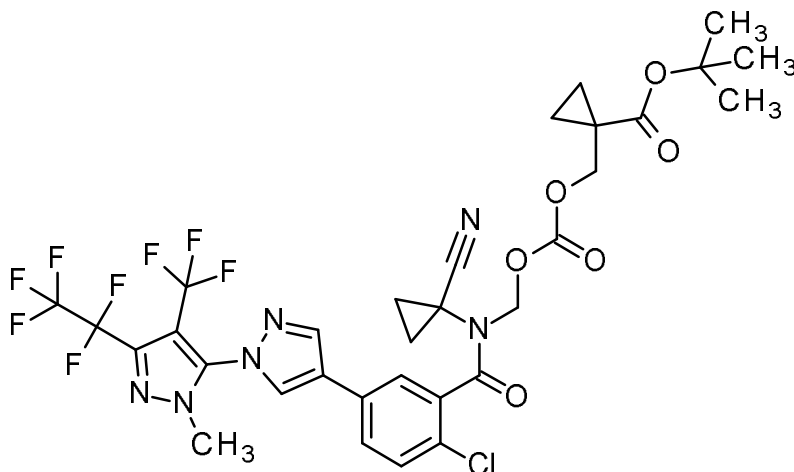


2-(hidroximetil)-2-metilbutanoato de *terc*-butilo (intermedio 75A, 377 mg, 2,00 mmol) se disolvió en piridina (6,5 ml) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se agregó carbonoclorhidrato de clorometilo (300 µL, 3,0 mmol) de una vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo (50 ml) se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (ciclohexano / acetato de etilo 4:1) para dar 440 mg (100 % de pureza, 78 % de rendimiento) del compuesto del título.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d⁶) δ [ppm]: 0,985 (0,51), 0,992 (1,36), 0,997 (1,36), 1,004 (0,54), 1,129 (0,63), 1,135 (1,42), 1,140 (1,22), 1,147 (0,40), 1,374 (16,00), 4,290 (3,28), 5,905 (3,83)

Intermedio 77A.

1-[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-H-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]metil]ciclopropano-1-carboxilato de *terc*-butilo



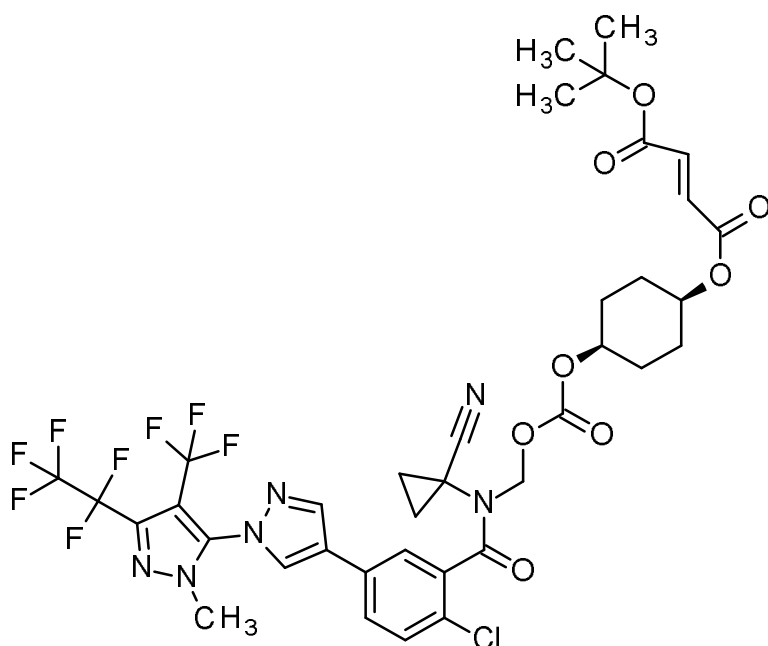
20 2-Cloro-*N*-(1-cianociclopropil)-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzamida (278 mg, 504 µmol) se disolvió en THF seco (16 ml). La mezcla se enfrió hasta -45 °C en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (1,6 ml, solución de 0,50 M en tolueno, 810 µmol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a -45 °C. Luego, se agregó una solución de yoduro de sodio (37,7 mg, 236 µmol) y 2-[[[clorometoxi]carbonil]oxi]metil]-2-metilbutanoato de *terc*-butilo (intermedio 76A, 200 mg, 756 µmol) en THF (5,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 µm, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01% en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 213 mg (100 % de pureza, 54 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): R_t = 4,87 min; MS (ESIpos): m/z = 781 [M+H]⁺

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d⁶) δ [ppm]: 0,913 (1,97), 1,085 (2,09), 1,235 (0,58), 1,318 (16,00), 1,368 (1,19), 1,761 (1,15), 2,075 (1,55), 3,374 (1,26), 3,824 (11,32), 4,118 (0,50), 4,154 (0,54), 7,619 (0,89), 7,633 (1,03), 7,844 (1,57), 7,852 (1,19), 7,866 (0,95), 8,568 (1,94), 8,838 (1,81).

Intermedio 78A.

40 *Trans*-4-[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]ciclohexil (*2E*)-but-2-enodioato de *terc*-butilo



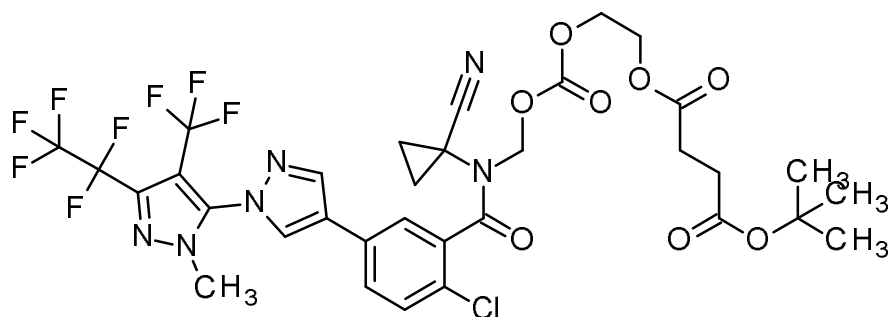
2-Cloro-*N*-(1-cianociclopropil)-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*]-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzamida (120 mg, 217 μ mol) se disolvió en THF seco (7 ml). La mezcla se enfrió hasta $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (800 μ L, solución de 0,50 M en tolueno, 350 μ mol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Luego, se agregó una solución de yoduro de sodio (19,5 mg, 130 μ mol) y (1*S*,4*S*)-4-[[[clorometoxi]carbonil]oxi]ciclohexilo (2*E*)-but-2-enodioato de *terc*-butilo (intermedio 45A, 118 mg, 326 μ mol) en THF (2,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01% en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 120 mg (100 % de pureza, 63 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): $R_t = 5,07$ min; MS (ESIpos): $m/z = 879$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: -0,022 (0,60), -0,008 (1,01), 0,008 (1,09), 1,234 (1,46), 1,356 (0,79), 1,457 (16,00), 1,685 (1,04), 1,767 (0,57), 2,073 (4,31), 2,086 (0,45), 3,816 (3,69), 6,652 (1,84), 7,843 (0,62), 8,572 (0,58), 8,847 (0,56).

20 **Intermedio 79A.**

2-[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*]-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]etil butanodioato de *terc*-butilo



2-Cloro-*N*-(1-cianociclopropil)-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*]-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzamida (111 mg, 200 μ mol) se disolvió en THF seco (6 ml). La mezcla se enfrió hasta $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (640 μ L, solución de 0,50 M en tolueno, 320 μ mol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Luego, se agregó una solución de yoduro de sodio (18 mg, 120 μ mol) y 2-[[[clorometoxi]carbonil]oxi]etil butanodioato de *terc*-butilo (intermedio 9A, 93 mg, 300 μ mol) en THF (2,0 ml), se

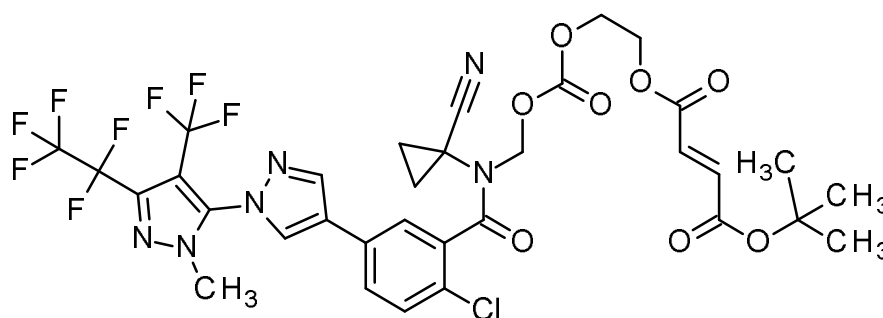
retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01% en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 132 mg (100 % de pureza, 80 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): $R_t = 4,75$ min; MS (ESIpos): $m/z = 827$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶) δ [ppm]: -0,008 (0,44), 0,008 (0,50), 1,235 (0,40), 1,356 (16,00), 1,385 (0,59), 1,763 (0,67), 2,416 (0,87), 2,431 (1,09), 2,459 (0,91), 2,474 (0,91), 3,441 (1,82), 4,184 (0,96), 4,212 (0,65), 7,615 (0,40), 7,636 (0,50), 7,838 (0,79), 7,868 (0,47), 8,562 (1,02), 8,837 (0,97).

Intermedio 80A.

- 15 **2-[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-H-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]etil (2E)-but-2-enodioato de terc-butilo**

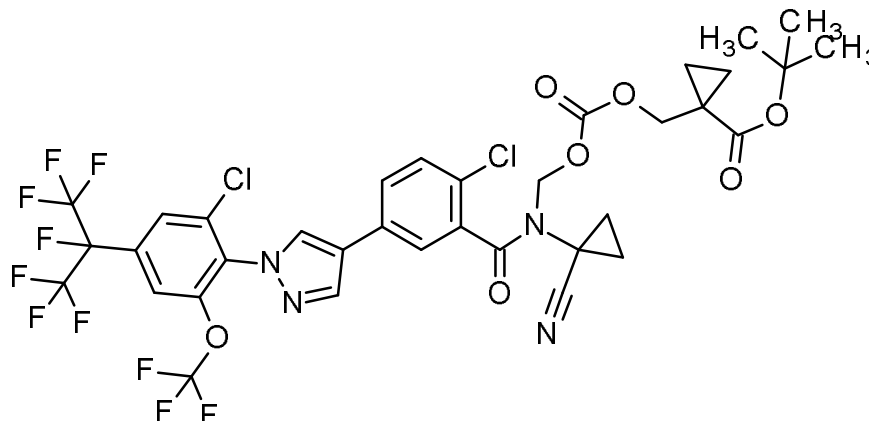


- 20 2-Cloro-N-(1-cianociclopropil)-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-H-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzamida (75,0 mg, 136 μ mol) se disolvió en THF seco (4 ml). La mezcla se enfrió hasta -45 °C en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (400 μ L, solución de 0,50 M en tolueno, 220 μ mol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a -45 °C. Luego, se agregó una solución de yoduro de sodio (10,2 mg, 67,8 μ mol) y 2-[[[clorometoxi]carbonil]oxi]etil (2E)-but-2-enodioato de terc-butilo (intermedio 3A, 62,8 mg, 204 μ mol) en THF (2,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01% en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 75,7 mg (100 % de pureza, 68 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): $R_t = 4,85$ min; MS (ESIpos): $m/z = 825$ [M+H]⁺

Intermedio 81A.

- 35 **1-[[[2-cloro-5-[1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il]benzoil](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]metil]ciclopropano-1-carboxilato de terc-butilo**



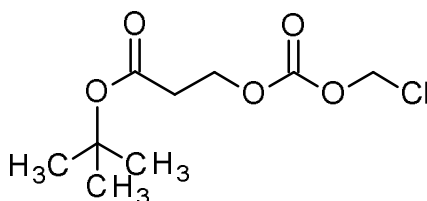
2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-(1-cianociclopropil)benzamida (162 mg, 250 μ mol) se disolvió en THF seco (6,0 ml). Esta solución se enfrió a -45 °C en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (800 μ L, solución de 0,50 M en tolueno, 400 μ mol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a -45 °C. Luego, se agregó yoduro de sodio (18,7 mg, 125 μ mol) y una solución de 2-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]metil]-2-metilbutanoato de *terc*-butilo (intermedio 76A, 105 mg, 375 μ mol) en THF (2,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. La mezcla de reacción se evaporó. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01% en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 205 mg (100 % de pureza, 93 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): R_t = 5,25 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 920 [M-H]⁻

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: 0,913 (1,92), 1,078 (2,08), 1,162 (1,60), 1,176 (3,19), 1,190 (1,66), 1,234 (0,56), 1,313 (16,00), 1,357 (4,37), 1,757 (1,28), 1,990 (5,95), 2,185 (0,49), 4,009 (0,50), 4,023 (1,43), 4,038 (1,42), 4,052 (0,51), 4,120 (0,57), 4,150 (0,59), 7,596 (0,82), 7,612 (0,98), 7,809 (2,54), 7,826 (0,98), 7,943 (2,24), 8,220 (2,52), 8,454 (2,00), 8,772 (1,80).

Intermedio 82A.

3-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]propanoato de *terc*-butilo

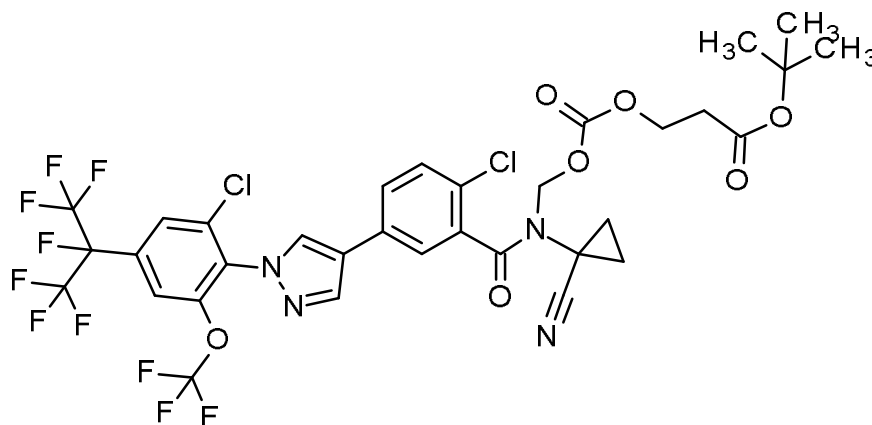


3-Hidroxipropanoato de *terc*-butilo (CAS-RN: 59854-11-4, 590 μ l, 4,0 mmol) se disolvió en piridina (13,0 ml) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se agregó carbonoclorhidrato de clorometilo (610 μ L, 6,0 mmol) de una vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml) y se secó en sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano / acetato de etilo 4:1) para dar 768 mg (80 % de teoría) del compuesto del título.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: 1,402 (16,00), 2,619 (0,78), 2,631 (1,48), 2,643 (0,80), 4,337 (0,80), 4,349 (1,48), 4,361 (0,77), 5,897 (3,97).

Intermedio 83A.

3-[[[2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]-*N*-(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]propanoato de *terc*-butilo



2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-(1-cianociclopropil)benzamida (162 mg, 250 μ mol) se disolvió en THF seco (6,0 ml). Esta solución se enfrió a -45 °C en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (800 μ L, solución de 0,50 M en tolueno, 400 μ mol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a -45 °C. Luego, se agregó yoduro de sodio (18,7 mg, 125 μ mol) y una solución de 3-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]propanoato de *terc*-butilo (intermedio 82A, 89,5 mg, 375

μmol) en THF (2,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. La mezcla de reacción se evaporó. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μm, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01% en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 198 mg (100 % de pureza, 93 % de rendimiento) del compuesto del título.

5

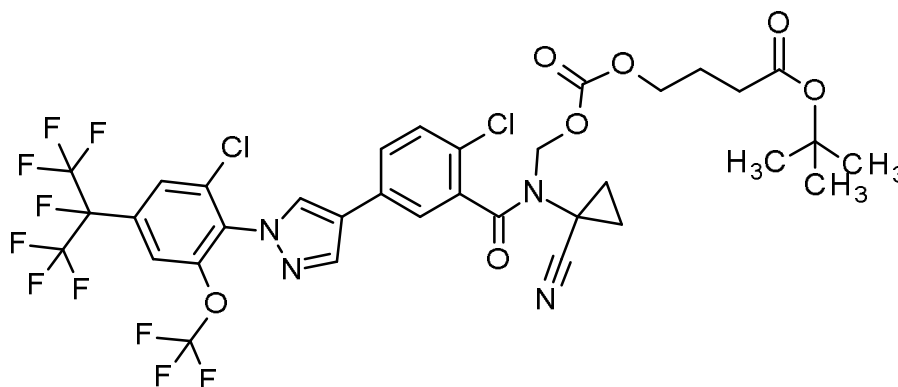
LC-MS (método 4): $R_t = 5,10$ min; MS (ESI^{neg}): $m/z = 849$ [M-H]⁻

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: 1,234 (0,54), 1,360 (16,00), 1,757 (1,05), 2,077 (0,83), 2,184 (0,45), 2,524 (0,86), 4,181 (0,62), 7,596 (0,68), 7,613 (0,79), 7,785 (1,08), 7,813 (0,76), 7,830 (0,70), 7,942 (1,84), 8,217 (2,09), 8,220 (2,05), 8,451 (1,54), 8,771 (1,42).

10

Intermedio 84A.

15 **4-[[{[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]benzoil)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]butanoato de *tert*-butilo**



20 2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-(1-cianociclopropil)benzamida (162 mg, 250 μmol) se disolvió en THF seco (6,0 ml). Esta solución se enfrió a -45 °C en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (800 μL, solución de 0,50 M en tolueno, 400 μmol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a -45 °C. Luego, se agregó yoduro de sodio (18,7 mg, 125 μmol) y una solución de 4-[[{clorometoxi]carbonil]oxi]butanoato de *tert*-butilo (intermedio 58A, 94,8 mg, 375 μmol) en THF (2,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 min.

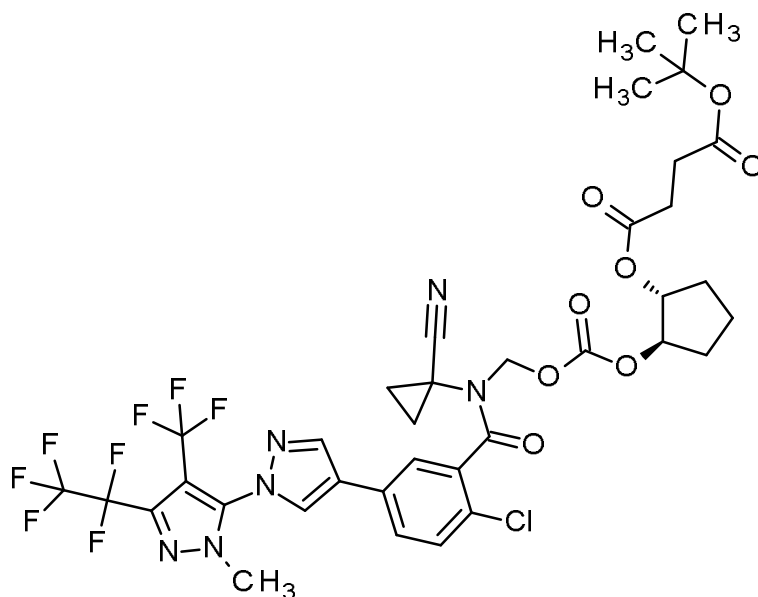
25 La mezcla de reacción se evaporó. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μm, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01% en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 196 mg (100 % de pureza, 91 % de rendimiento) del compuesto del título.

30 LC-MS (método 4): $R_t = 5,19$ min; MS (ESI^{pos}): $m/z = 865$ [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: 1,234 (0,53), 1,365 (16,00), 1,756 (1,66), 2,202 (0,65), 2,216 (1,11), 2,231 (0,61), 4,023 (0,62), 7,592 (0,54), 7,609 (0,63), 7,789 (0,91), 7,807 (0,65), 7,823 (0,56), 7,941 (1,34), 8,216 (1,50), 8,451 (1,18), 8,779 (1,11).

35 **Intermedio 85A.**

(1*R*,2*R*)-2-[[{[(2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]ciclopentil butanodioato de *tert*-butilo



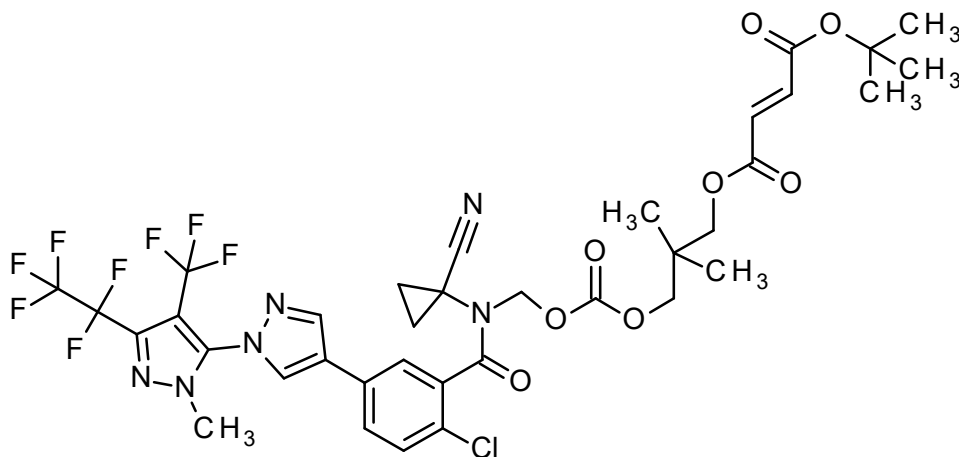
2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-(1-cianociclopropil)benzamida (105 mg, 190 μ mol) se disolvió en THF seco (6,0 ml). Esta solución se enfrió a -45 °C en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (600 μ L, solución de 0,50 M en tolueno, 300 μ mol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a -45 °C. Luego, se agregó yoduro de sodio (14,2 mg, 95 μ mol) y una solución de (1*R*,2*R*)-2-[[[(clorometoxi)carbonil]oxi]ciclopentil] butanodioato de *tert*-butilo (intermedio 34A, 100 mg, 285 μ mol) en THF (2,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01% en ambos eluyentes, 90:10- \rightarrow 5:95). Se obtuvieron 87,1 mg (95 % de pureza, 50 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): R_t = 5,05 min; MS (ESIpos): m/z = 867 [M+H]⁺

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: 1,236 (0,45), 1,357 (16,00), 1,382 (0,41), 1,655 (0,49), 1,757 (0,55), 2,085 (4,91), 2,183 (0,77), 2,423 (1,20), 2,438 (0,96), 2,500 (11,24), 3,821 (5,47), 5,746 (3,10), 6,871 (0,49), 7,832 (0,60), 7,843 (0,47), 8,556 (0,70), 8,826 (0,67).

20 Intermedio 86A.

3-[[{2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil}(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]-2,2-dimetilpropil (2*E*)-but-2-enodioato de *tert*-butilo



2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-(1-cianociclopropil)benzamida (210 mg, 380 μ mol) se disolvió en THF seco (10 ml). Esta solución se enfrió a -45 °C en

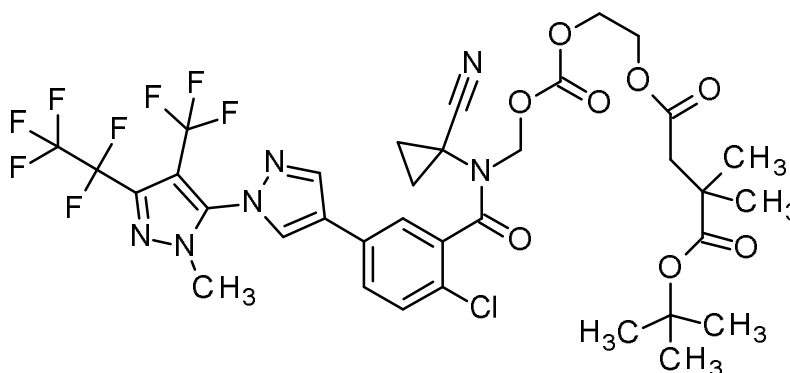
un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (900 μ L, solución de 0,50 M en tolueno, 600 μ mol) se agregó gota a gota y la mezcla se agitó durante 30 min. a -45 °C. Luego, se agregó yoduro de sodio (28,5 mg, 190 μ mol) y una solución de 3-[[clorometoxi]carbonil]oxi]-2,2-dimetilpropil (2E)-but-2-enodioato de *terc*-butilo (intermedio 12A, 200 mg, 570 μ mol) en THF (2,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01% en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 295 mg (100 % de pureza, 89 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): R_t = 5,12 min; MS (ESIpos): m/z = 811 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: -0,008 (0,93), 0,008 (1,01), 0,887 (2,51), 1,356 (1,22), 1,453 (16,00), 2,073 (5,27), 3,438 (1,10), 3,821 (3,53), 3,911 (1,18), 6,654 (1,00), 7,840 (0,73), 8,556 (0,55), 8,828 (0,50).

Intermedio 87A.

4-{2-[[{2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-H-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil}(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]etil} 2,2-dimetilbutanodioato de 1-*terc*-butilo



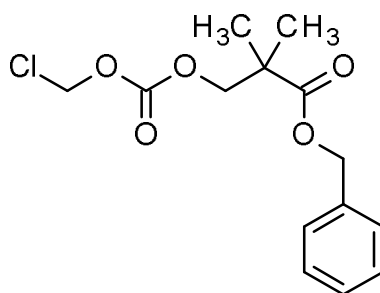
2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}-N-(1-cianociclopropil)benzamida (97,9 mg, 177 μ mol) se disolvió en THF seco (5,0 ml). Esta solución se enfrió a -45 °C en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (560 μ L, solución de 0,50 M en tolueno, 280 μ mol) se agregó gota a gota y se agitó durante 30 min. a -45 °C. Luego, se agregó yoduro de sodio (13,3 mg, 88,6 μ mol) y una solución de 4-(2-[[clorometoxi]carbonil]oxi)etil} 2,2-dimetilbutanodioato de *terc*-butilo (intermedio 29A, 90,0 mg, 266 μ mol) en THF (2,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó 4-(2-[[clorometoxi]carbonil]oxi)etil} 2,2-dimetilbutanodioato de 1-*terc*-butilo (intermedio 29A, 30,0 mg, 88,7 μ mol). La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01% en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 56,2 mg (100 % de pureza, 37 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): R_t = 4,93 min; MS (ESIpos): m/z = 855 [M+H]⁺

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: 1,143 (2,13), 1,228 (2,13), 1,239 (3,20), 1,912 (4,27), 2,392 (3,20), 2,430 (5,33), 2,619 (3,20), 2,660 (5,33), 3,338 (4,27), 3,353 (5,33), 3,362 (3,20), 3,388 (16,00), 3,494 (14,93), 3,512 (6,40), 7,023 (2,13), 7,108 (2,13), 7,193 (2,13).

Intermedio 88A.

3-[[clorometoxi]carbonil]oxi]-2,2-dimetilpropanoato de bencilo



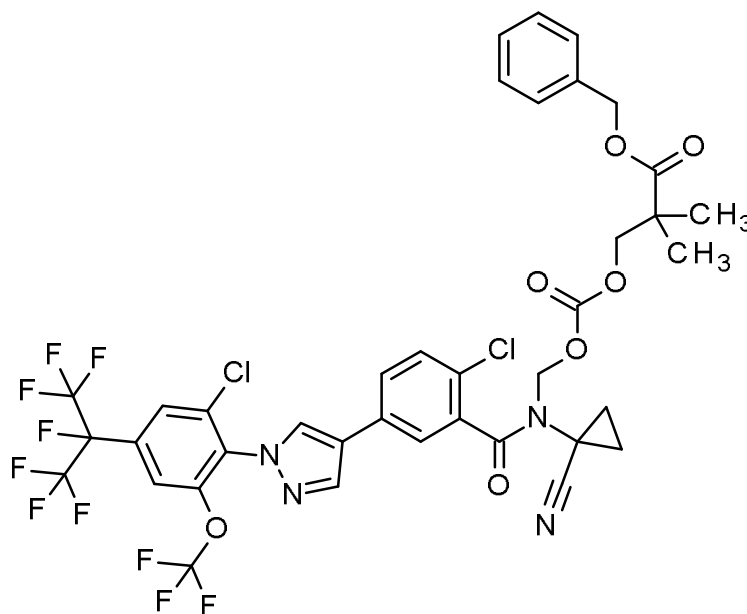
5 3-Hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de bencilo (CAS-RN: 17701-61-0, 417 mg, 2,00 mmol) se disolvió en piridina (7,5 ml) y la solución se enfrió hasta 0°C. Se agregó carbonoclorhidrato de clorometilo (270 µL, 3,0 mmol) de una vez y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se evaporó. El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo (50 ml) se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó. El producto bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (ciclohexano / acetato de etilo 5:1) para dar 230 mg (100 % de pureza, 38 % de rendimiento) del compuesto del título.

10 LC-MS (método 2): $R_t = 1,07$ min; MS (ESIpos): $m/z = 301$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶) δ [ppm]: -0,008 (0,53), 0,008 (0,63), 1,195 (16,00), 4,263 (5,41), 5,122 (4,61), 5,875 (6,25), 7,322 (1,17), 7,340 (2,99), 7,360 (1,79), 7,375 (1,15).

15 **Intermedio 89A.**

3-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il]benzoil)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]-2,2-dimetilpropanoato de bencilo



20

25 2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}-N-(1-cianociclopropil)benzamida (331 mg, 510 µmol) se disolvió en THF seco (15 ml). Esta solución se enfrió a -45 °C en un baño de acetona - hielo seco. Se agregó bis(trimetilsilil)amida de potasio (1,6 ml, solución de 0,50 M en tolueno, 820 µmol) gota a gota y se agregó a 30 min. a -45 °C. Luego se agregó yoduro de sodio (38,2 mg, 255 µmol) y una solución de 3-[[[clorometoxi]carbonil]oxi]-2,2-dimetilpropanoato de bencilo (intermedio 88A, 230 mg, 765 µmol) en THF (2 ml), el baño de hielo seco se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 µm, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01% en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 435 mg (99 % de pureza, 92 % de rendimiento) del compuesto del título.

30

LC-MS (método 3): $R_t = 2,72$ min; MS (ESIpos): $m/z = 913$ [M+H]⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶) δ [ppm]: -0,008

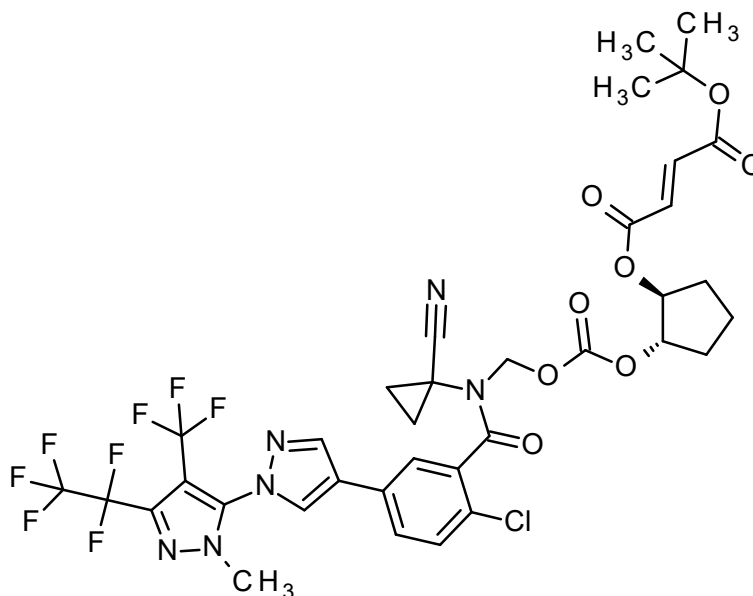
(3,58), 0,008 (2,47), 1,122 (16,00), 1,157 (2,02), 1,175 (2,57), 1,193 (1,74), 1,235 (1,44), 1,356 (3,95), 1,490 (0,69), 1,644 (0,62), 1,754 (2,39), 1,988 (2,13), 2,184 (0,50), 2,328 (0,69), 2,524 (2,36), 2,670 (0,76), 4,021 (0,56), 4,039 (0,62), 4,098 (2,12), 5,070 (6,65), 5,240 (0,53), 5,374 (0,55), 7,301 (7,10), 7,313 (5,22), 7,328 (3,15), 7,579 (1,35), 7,600 (1,58), 7,772 (2,32), 7,800 (1,93), 7,820 (1,60), 7,934 (3,98), 8,206 (4,50), 8,422 (4,34), 8,704 (4,44).

5

Intermedio 90A.

(1S,2S)-2-[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-H-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]ciclopentil (2E)-but-2-enodioato de *terc*-butilo

10



2-Cloro-5-[1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il]-N-(1-cianociclopropil)benzamida (87,1 mg, 157 μ mol) se disolvió en THF seco (6,0 ml). Esta solución se enfrió a -45 °C en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (600 μ L, solución de 0,50 M en tolueno, 250 μ mol) se agregó gota a gota y se agregó 30 min. a -45 °C. Luego, se agregó yoduro de sodio (11,8 mg, 78,7 μ mol) y una solución de (1S,2S)-2-[[clorometoxi]carbonil]oxi]ciclopentil (2E)-but-2-enodioato de *terc*-butilo (intermedio 32A, 82,4 mg, 236 μ mol) en THF (2,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01% en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 57,6 mg (42 % de rendimiento) del compuesto del título.

15

20

LC-MS (método 4): R_t = 5,19 min; MS (ESIpos): m/z = 809 [M+H]⁺

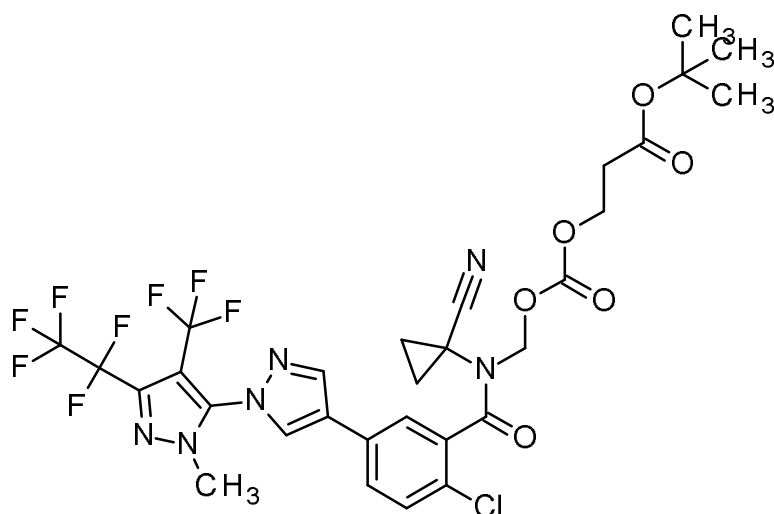
25

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0,008 (0,41), 0,008 (0,46), 1,235 (0,76), 1,356 (3,04), 1,447 (16,00), 1,462 (1,49), 1,675 (0,48), 1,759 (0,52), 2,183 (0,41), 3,820 (4,01), 5,754 (4,57), 6,622 (0,82), 6,632 (0,97), 7,839 (0,85), 8,557 (0,59), 8,831 (0,57).

30

Intermedio 91A.

3-[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-H-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]propanoato de *terc*-butilo



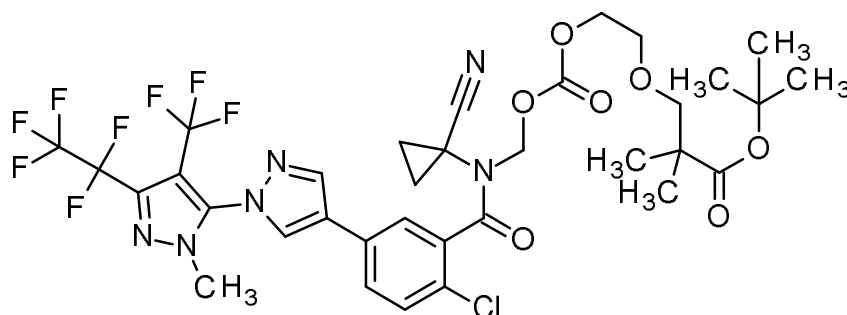
5 2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}-N-(1-cianociclopropil)benzamida (276 mg, 500 μmol) se disolvió en THF seco (12,0 ml). Esta solución se enfrió a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (1,6 ml, solución de 0,50 M en tolueno, 800 μmol) se agregó gota a gota y se agitó durante 30 min. a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Luego, se agregó yoduro de sodio (37,5 mg, 250 μmol) y una solución de 3-[[clorometoxi]carbonil]oxi]propanoato de *terc*-butilo (intermedio 82A, 179 mg, 750 μmol) en THF (4 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μm , gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01% en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 254 mg (100 % de pureza, 67 % de rendimiento) del compuesto del título.

15 LC-MS (método 4): $R_t = 4,70$ min; MS (ESIpos): $m/z = 699$ [M+H]⁺

¹H-NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,365 (16,00), 1,758 (1,31), 2,071 (4,24), 3,822 (11,81), 4,183 (0,88), 7,616 (0,74), 7,630 (0,85), 7,818 (1,23), 7,854 (0,94), 7,868 (0,93), 8,556 (1,65), 8,827 (1,62).

20 Intermedio 92A.

1-{2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'H-[1,3'-bipirazol]-4-il]fenil}-2-(1-cianociclopropil)-11,11-dimetil-1,5-dioxo-4,6,9-trioxa-2-azadodecan-12-oato de *terc*-butilo



25 2-Cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}-N-(1-cianociclopropil)benzamida (138 mg, 250 μmol) se disolvió en THF seco (5,5 ml). Esta solución se enfrió a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un baño de acetona - hielo seco. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (650 μL , solución de 0,50 M en tolueno, 330 μmol) se agregó gota a gota y se agitó durante 30 min. a $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$. Luego, se agregó yoduro de sodio (18,7 mg, 125 μmol) y una solución de 3-(2-[[clorometoxi]carbonil]oxi]etoxi)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo (intermedio 23A, 93,2 mg, 300 μmol) en THF (2,0 ml), se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μm , gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01% en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 110 mg (100 % de pureza, 53 % de rendimiento) del compuesto del título.

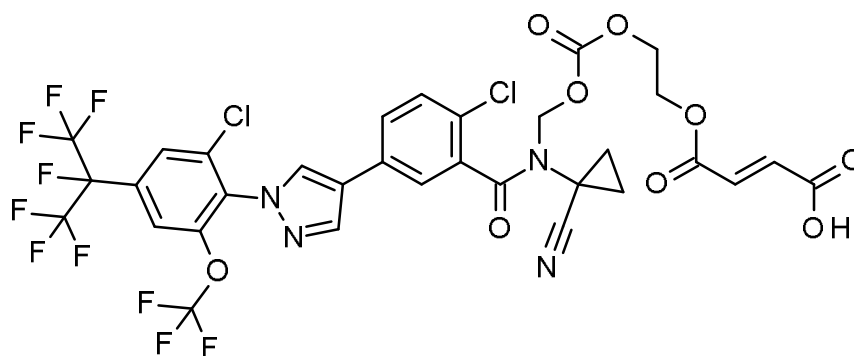
35 LC-MS (método 4): $R_t = 5,15$ min; MS (ESIpos): $m/z = 771$ [M+H-C₄H₈]⁺

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d⁶) δ [ppm]: 0,005 (0,68), 1,001 (10,40), 1,041 (2,96), 1,043 (3,10), 1,236 (0,57), 1,335 (16,00), 1,357 (6,04), 1,374 (4,82), 1,376 (3,88), 1,755 (1,20), 2,183 (0,59), 2,515 (0,76), 2,518 (0,74), 2,521 (0,68), 3,267 (0,76), 3,271 (0,48), 3,329 (3,16), 3,359 (0,65), 3,369 (0,78), 3,376 (0,59), 3,537 (1,72), 3,819 (14,82), 4,113 (0,87), 5,247 (0,59), 7,614 (0,74), 7,628 (0,87), 7,815 (1,24), 7,850 (0,87), 7,863 (0,83), 8,552 (1,72), 8,826 (1,63).

Síntesis de los ejemplos de compuestos de acuerdo con la presente invención

Compuesto de Ejemplo 1

Ácido (11E)-1-(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}benzoil)(1-cianociclopropil)amino]metoxi} carbonil)oxi]etil (2E)-but-2-enodioato de *tert*-butilo (intermedio 4A, 105 mg, 114 μmol)



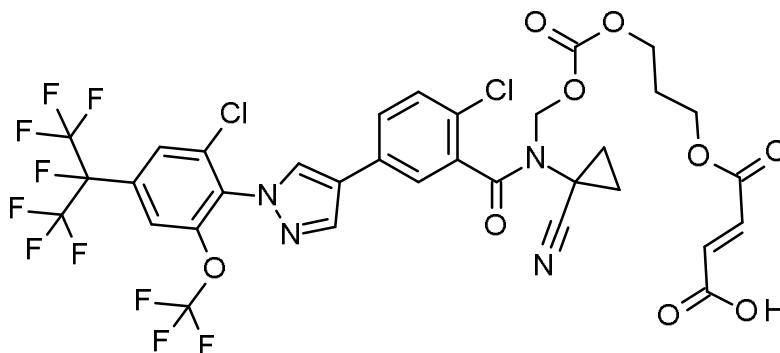
se disolvió en TFA al 30 % en DCM (11 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μm de gradiente de acetonitrilo-agua con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 10:90->95:5) y eventualmente por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluida consecutivamente con ciclohexano, ciclohexano / acetato de etilo 4:1, acetato de etilo y por último acetato de etilo / metanol 10:1. El compuesto del título se aisló en un rendimiento de 56 mg (57% de teoría).

LC-MS (método 2): R_t = 1,26 min; MS (ESIpos): m/z = 865 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶) δ [ppm]: -0,149 (1,74), -0,008 (16,00), 0,008 (11,78), 0,146 (1,48), 0,853 (0,63), 1,183 (0,78), 1,235 (3,59), 1,259 (1,56), 1,298 (0,78), 1,337 (0,81), 1,352 (0,85), 1,504 (1,96), 1,643 (1,89), 1,756 (6,78), 2,328 (1,41), 2,367 (1,07), 2,670 (1,44), 2,710 (0,96), 4,311 (11,48), 5,273 (1,44), 5,409 (1,48), 6,621 (1,48), 6,661 (10,11), 6,675 (13,67), 6,715 (2,04), 7,583 (3,30), 7,603 (4,07), 7,799 (9,78), 7,823 (4,70), 7,928 (11,37), 8,204 (11,96), 8,441 (10,78), 8,764 (7,52), 11,201 (0,52), 13,223 (1,63).

Compuesto de Ejemplo 2

Ácido (12E)-1-(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}benzoil)(1-cianociclopropil)amino] metoxi} carbonil)oxi]propil (2E)-but-2-enodioato de *tert*-butilo (intermedio 7A, 60,0 mg, 64,1 μmol)



se disolvió en TFA al 30 % en DCM (3,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Los volátiles

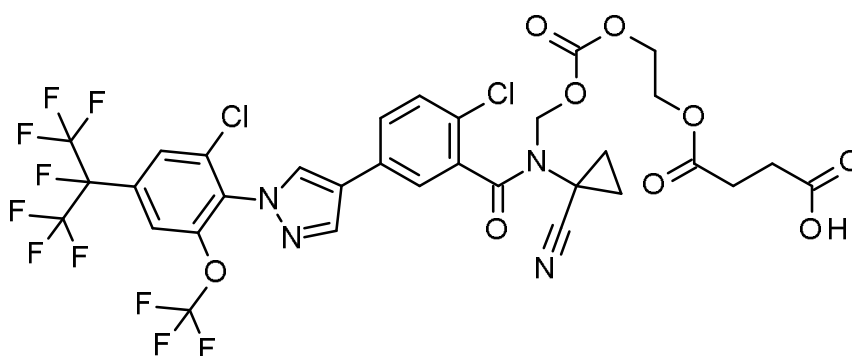
se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m de gradiente de acetonitrilo-agua con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 10:90->95:5). Se obtuvieron 38,0 mg (64 % de rendimiento) del compuesto del título.

5 LC-MS (método 4): $R_t = 4,34$ min; MS (ESIpos): $m/z = 879$ [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d⁶) δ [ppm]: -0,120 (0,56), 1,235 (1,78), 1,490 (2,29), 1,655 (1,95), 1,756 (8,08), 1,930 (7,19), 2,363 (1,39), 2,637 (1,28), 4,123 (6,58), 4,159 (10,37), 5,254 (1,56), 5,405 (1,67), 6,638 (1,90), 6,670 (15,33), 6,679 (16,00), 6,710 (2,01), 7,589 (4,40), 7,605 (5,24), 7,790 (8,59), 7,803 (6,63), 7,820 (5,30), 7,927 (13,60), 8,201 (15,00), 8,443 (10,98), 8,766 (9,59), 13,209 (0,78).

Compuesto de Ejemplo 3

15 **Ácido 1-(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}fenil)-2-(1-cianociclopropil)-1,5,10-trioxo-4,6,9-trioxa-2-azatridecan-13-oico**



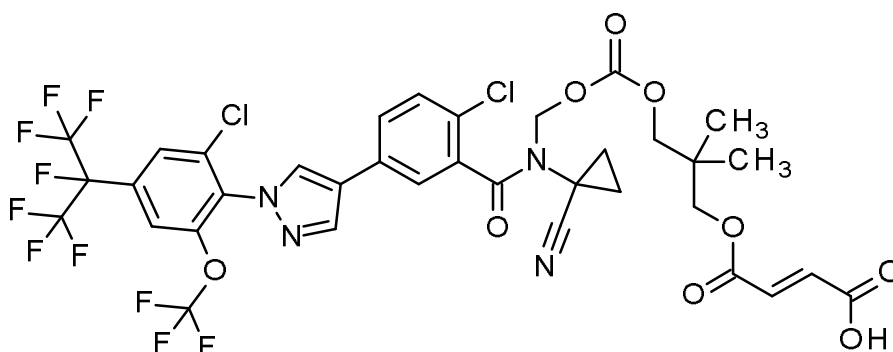
20 2-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}benzoil)(1-cianociclopropil)amino] metoxi]carbonil]oxi]etil butanodioato de *terc*-butilo (intermedio 10A, 100 mg, 108 μ mol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (5,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m de gradiente de acetonitrilo-agua con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 10:90->95:5). Se obtuvieron 78,0 mg (95 % de pureza, 79 % de rendimiento) del compuesto del título.

25 LC-MS (método 4): $R_t = 4,20$ min; MS (ESIpos): $m/z = 867$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶) δ [ppm]: -0,149 (0,42), -0,022 (0,86), -0,008 (3,63), 0,008 (2,88), 1,235 (1,93), 1,513 (2,33), 1,647 (2,07), 1,761 (8,31), 2,323 (0,89), 2,328 (1,12), 2,367 (1,10), 2,441 (11,63), 2,454 (15,22), 2,473 (12,55), 2,670 (1,10), 2,710 (0,99), 3,540 (1,05), 3,552 (0,99), 3,566 (0,78), 4,018 (0,47), 4,030 (0,44), 4,183 (11,61), 4,363 (0,89), 5,279 (1,65), 5,403 (1,75), 7,556 (0,44), 7,592 (4,26), 7,612 (5,25), 7,758 (0,84), 7,801 (11,92), 7,824 (5,73), 7,936 (14,56), 8,209 (16,00), 8,213 (15,61), 8,446 (12,94), 8,770 (10,75), 12,198 (0,81).

Compuesto de Ejemplo 4

35 **Ácido (12E)-1-(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}fenil)-2-(1-cianociclopropil)-8,8-dimetil-1,5,11-trioxo-4,6,10-trioxa-2-azatetradec-12-en-14-oico**



40 3-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}benzoil)(1-

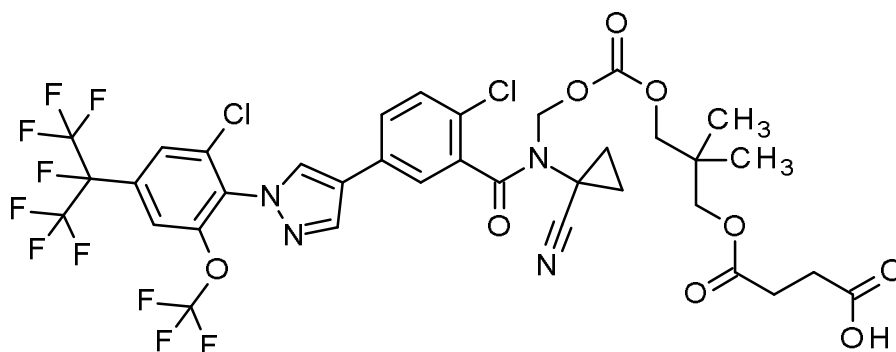
5 cianociclopropil)amino] metoxi]carbonil]oxi]-2,2-dimetilpropil (2E)-but-2-enodioato de *tert*-butilo (intermedio 13A, 298 mg, 309 μ mol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 25 min. Los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m de gradiente de acetonitrilo-agua con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 10:90->95:5). Se obtuvieron 204 mg (100 % de pureza, 73 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): R_t = 4,60 min; MS (ESIpos): m/z = 907 [M+H]⁺

10 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶) δ [ppm]: -0,008 (2,25), 0,888 (16,00), 1,235 (0,89), 1,751 (2,55), 2,073 (13,35), 2,328 (1,35), 2,367 (0,82), 2,670 (1,53), 2,710 (0,97), 3,915 (7,86), 5,399 (0,64), 6,688 (12,63), 7,577 (1,40), 7,599 (1,79), 7,800 (3,96), 7,930 (4,29), 8,203 (5,10), 8,439 (4,13), 8,753 (3,27), 13,206 (1,89).

Compuesto de Ejemplo 5

15 **Ácido 1-(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}fenil)-2-(1-cianociclopropil)-8,8-dimetil-1,5,11-trioxa-4,6,10-trioxa-2-azatetradecan-14-oico**



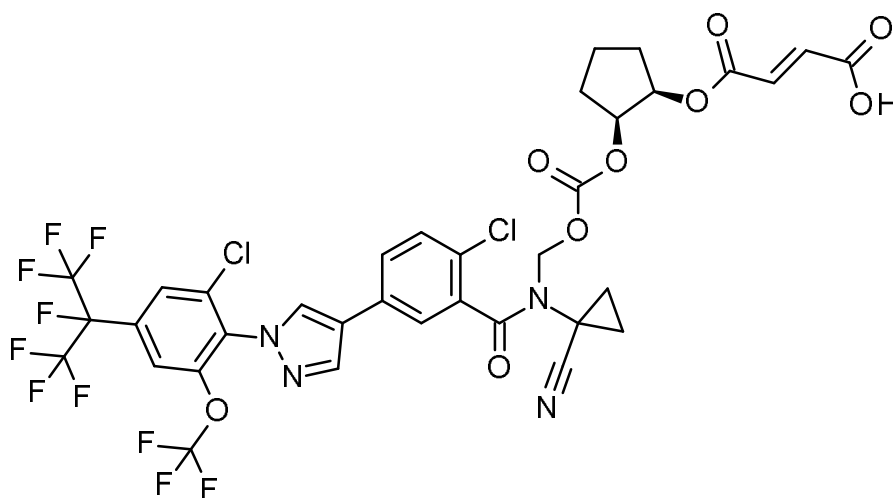
20 3-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}benzoil)(1-cianociclopropil)amino] metoxi]carbonil]oxi]-2,2-dimetilpropil butanodioato de *tert*-butilo (intermedio 15A, 325 mg, 337 μ mol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (16 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m de gradiente de acetonitrilo-agua con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 10:90->95:5). Se obtuvieron 237 mg (77 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): R_t = 4,54 min; MS (ESIpos): m/z = 909 [M+H]⁺

30 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶) δ [ppm]: -0,008 (2,76), 0,008 (1,95), 0,848 (16,00), 1,234 (0,49), 1,501 (0,70), 1,757 (2,59), 2,073 (8,11), 2,328 (1,65), 2,366 (1,08), 2,463 (4,81), 2,670 (1,68), 2,710 (1,05), 3,784 (4,59), 3,867 (2,84), 5,404 (0,59), 7,585 (1,35), 7,606 (1,62), 7,803 (4,27), 7,938 (4,38), 8,210 (5,05), 8,443 (3,68), 8,760 (3,19), 12,197 (2,14).

Compuesto de Ejemplo 6

35 **Ácido (2E)-4-((rel 1R,2S)-2-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}benzoil)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]ciclopentil]oxi)-4-oxobut-2-enoico**



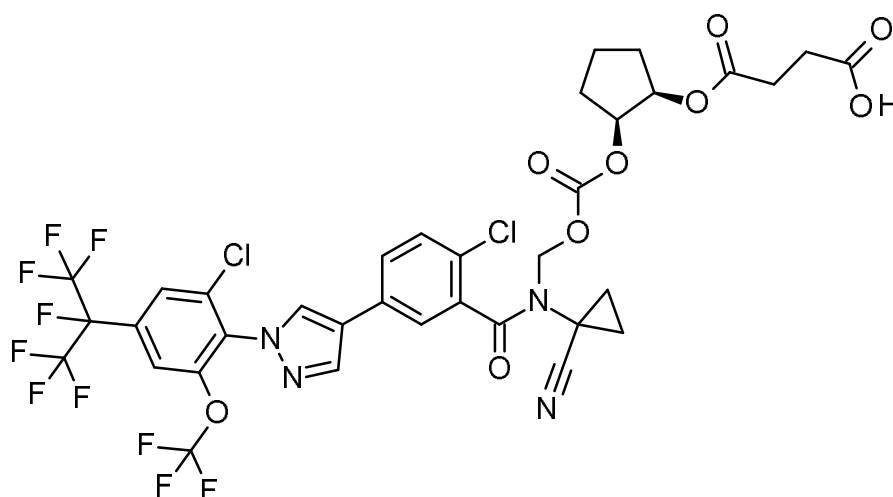
(rel 1*R*,2*S*)-2-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}benzoil)(1-cianociclopropil)amino] metoxi]carbonil)oxi]ciclopentil (2*E*)-but-2-enodioato de *terc*-butilo (intermedio 18A, 455 mg, 473 μ mol) se disolvió en DCM (10 ml) y se agregó TFA (1,8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m de gradiente de acetonitrilo-agua con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 10:90->95:5). Se obtuvieron 135 mg (100 % de pureza, 32 % de rendimiento) del compuesto del título.

10 LC-MS (método 2): $R_t = 1,34$ min; MS (ESIpos): $m/z = 905$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: -0,149 (0,57), -0,008 (4,30), 0,008 (3,38), 0,146 (0,39), 1,029 (0,75), 1,235 (1,80), 1,459 (3,38), 1,547 (4,12), 1,742 (13,68), 1,958 (4,30), 2,073 (1,10), 2,328 (1,36), 2,367 (1,71), 2,524 (4,08), 2,671 (1,36), 2,711 (1,58), 4,944 (3,59), 5,110 (4,82), 5,244 (1,75), 6,632 (10,43), 7,568 (4,34), 7,587 (5,35), 7,790 (15,30), 7,810 (6,44), 7,934 (14,73), 8,209 (16,00), 8,432 (15,39), 8,741 (9,60), 13,189 (2,81).

Compuesto de Ejemplo 7

20 **Ácido 4-((rel 1*R*,2*S*)-2-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}benzoil)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil)oxi]ciclopentil)oxi)-4-oxobutanoico**



25 (rel 1*R*,2*S*)-2-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}benzoil)(1-cianociclopropil)amino] metoxi]carbonil)oxi]ciclopentil butanodioato de *terc*-butilo (intermedio 20A, 515 mg, 534 μ mol) se disolvió en DCM (10 ml) y se agregó TFA (2,1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m de gradiente de acetonitrilo-agua con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 10:90->95:5). Se obtuvieron 300 mg (98 % de pureza, 61 % de rendimiento) del compuesto del título.

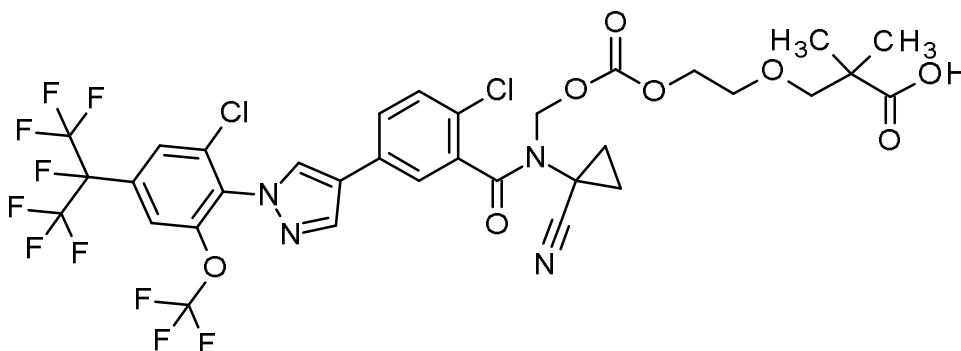
30

LC-MS (método 3): $R_t = 2,41$ min; MS (ESIpos): $m/z = 907$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,008 (1,23), 0,008 (1,36), 1,218 (1,44), 1,235 (0,94), 1,283 (3,94), 1,509 (4,09), 1,628 (4,47), 1,693 (5,07), 1,758 (8,98), 1,908 (4,09), 2,074 (2,64), 2,671 (0,76), 2,711 (0,65), 4,874 (2,93), 4,996 (3,70), 5,277 (1,31), 7,588 (4,05), 7,609 (5,11), 7,802 (12,66), 7,820 (6,24), 7,936 (13,33), 8,211 (14,70), 8,405 (0,96), 8,444 (11,48), 8,759 (9,61), 12,165 (16,00).

Compuesto de Ejemplo 8

Ácido 1-(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}fenil)-2-(1-cianociclopropil)-11,11-dimetil-1,5-dioxo-4,6,9-trioxa-2-azadodecan-12-oico



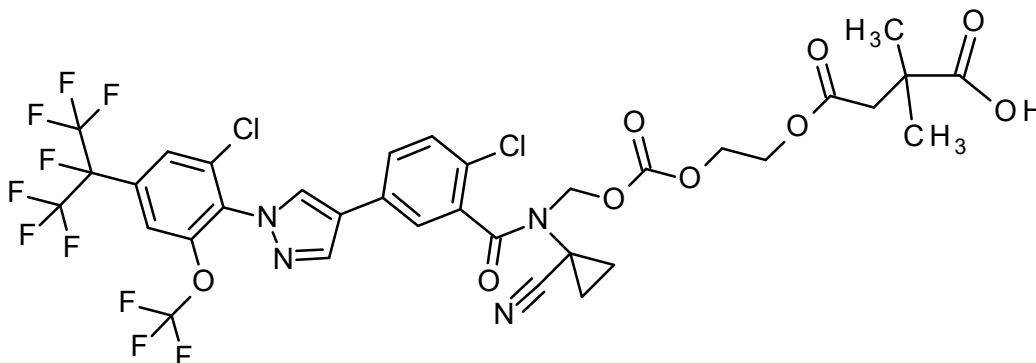
15 1-(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}fenil)-2-(1-cianociclopropil)-11,11-dimetil-1,5-dioxo-4,6,9-trioxa-2-azadodecan-12-oato de *tert*-butilo (intermedio 24A, 195 mg, 211 μmol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (10 ml) y se agitó por 5 min a temperatura ambiente. Los volátiles se evaporaron al vacío a temperatura ambiente. El residuo se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μm , gradiente de acetonitrilo- agua con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 10:90->95:5). Se aislaron 152 mg (83 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): $R_t = 4,57$ min; MS (ESIpos): $m/z = 867$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,027 (5,86), 1,758 (0,71), 3,340 (16,00), 3,360 (2,50), 3,546 (0,85), 4,115 (0,46), 7,611 (0,45), 7,794 (0,72), 7,802 (0,70), 7,824 (0,46), 7,937 (1,16), 8,213 (1,28), 8,444 (1,07), 8,768 (0,88).

Compuesto de Ejemplo 9

Ácido 1-(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}fenil)-2-(1-cianociclopropil)-12,12-dimetil-1,5,10-trioxa-4,6,9-trioxa-2-azatridecan-13-oico



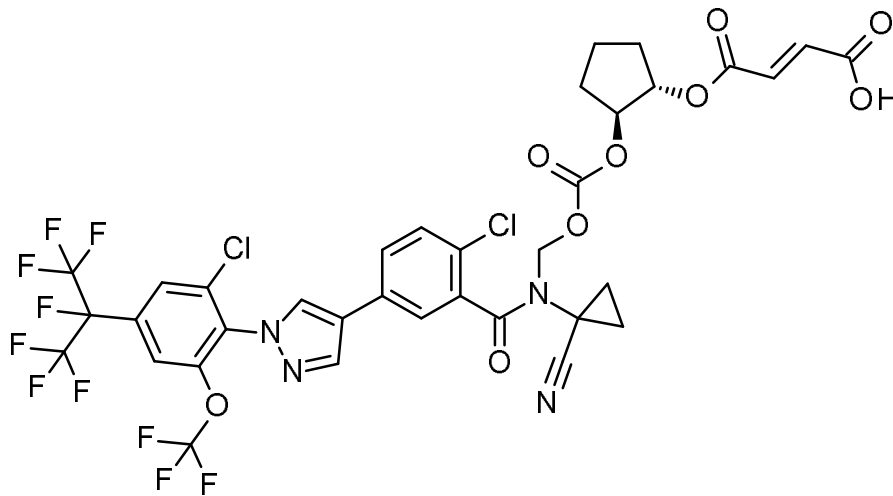
35 4-{2-[[[2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}benzoil](1-cianociclopropil)amino] metoxi]carbonil]oxi]etil] 2,2-dimetilbutanodioato de 1-*tert*-butilo (intermedio 30A, 310 mg, 100 % de pureza, 326 μmol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (16 ml) y se agitó por 10 min a temperatura ambiente. Los volátiles se evaporaron y el residuo se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μm , gradiente de acetonitrilo-agua con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 10:90->95:5). Se obtuvieron 207 mg (71 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): $R_t = 4,43$ min; MS (ESIpos): $m/z = 895$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,120 (0,63), -0,007 (7,27), 0,006 (4,39), 0,116 (0,58), 1,127 (16,00), 1,168 (1,12), 1,512 (0,48), 1,660 (0,43), 1,760 (1,88), 2,362 (0,42), 2,636 (0,45), 3,541 (1,40), 4,157 (2,46), 4,200 (1,25), 7,593 (1,01), 7,609 (1,16), 7,793 (1,88), 7,805 (1,58), 7,822 (1,24), 7,935 (3,31), 8,208 (3,72), 8,441 (2,73), 8,769 (2,32).

Compuesto de Ejemplo 10

10 **Ácido** (2*E*)-4-(((1*S*,2*S*)-2-(((2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}benzoil)(1-cianociclopropil)amino]metoxi)carbonil)oxi]ciclopentil)oxi)-4-oxobut-2-enoico



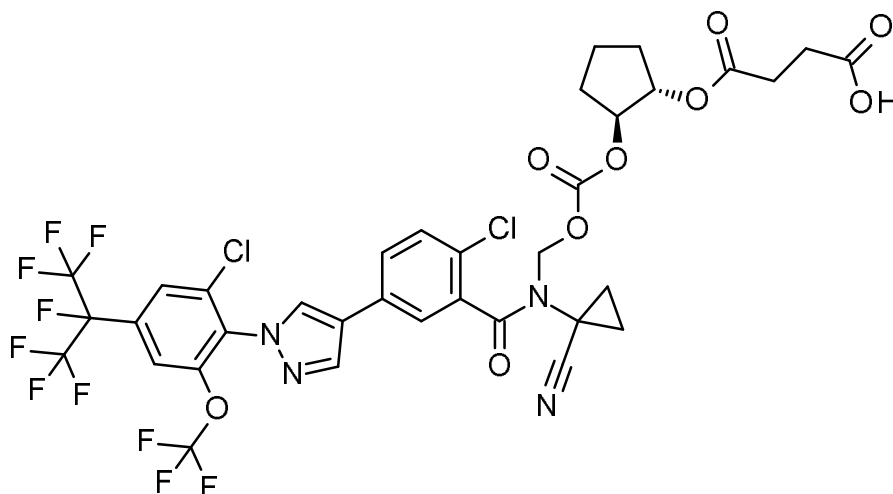
15 (1*S*,2*S*)-2-(((2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}benzoil)(1-cianociclopropil)amino] metoxi)carbonil)oxi]ciclopentil (2*E*)-but-2-enodioato de *tert*-butilo (intermedio 33A, 120 mg, 125 μmol) se disolvió en DCM (5,0 ml) y se agregó TFA (480 μL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, se agregaron otros 480 μL de TFA y se siguió agitando durante 45 min. El solvente se destiló a temperatura ambiente al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μm , gradiente de acetonitrilo- agua con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 10:90->95:5). Se obtuvieron 58,0 mg (51 % de rendimiento) del compuesto del título.

25 LC-MS (método 3): $R_t = 2,46$ min; MS (ESIpos): $m/z = 905$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,149 (1,27), -0,008 (9,64), 0,008 (10,30), 0,146 (1,15), 1,141 (1,33), 1,235 (2,85), 1,465 (2,61), 1,501 (2,30), 1,673 (8,42), 1,754 (9,70), 2,025 (4,55), 2,328 (1,70), 2,367 (2,36), 2,670 (1,64), 2,710 (2,36), 4,883 (3,33), 5,067 (4,30), 5,277 (1,45), 5,384 (1,39), 6,583 (5,09), 6,622 (13,39), 6,669 (16,00), 6,709 (6,00), 7,583 (4,00), 7,603 (4,97), 7,799 (14,30), 7,820 (5,82), 7,931 (12,73), 8,204 (13,94), 8,442 (13,33), 8,762 (9,27), 13,231 (1,45).

Compuesto de Ejemplo 11

35 **Ácido** 4-(((1*S*,2*S*)-2-(((2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}benzoil)(1-cianociclopropil)amino]metoxi)carbonil)oxi]ciclopentil)oxi)-4-oxobutanoico



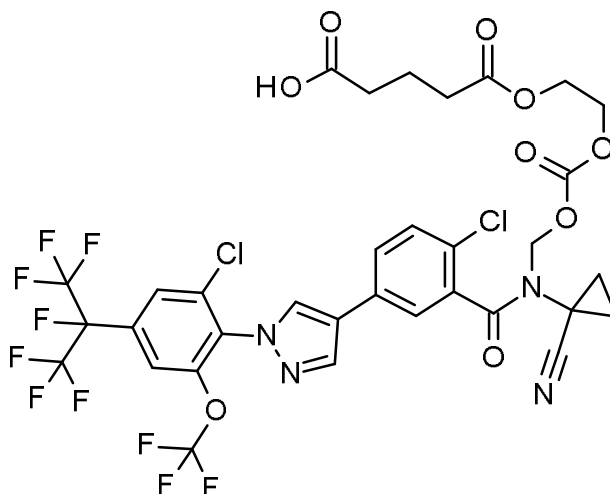
(1S,2S)-2-(((2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}benzoil)(1-cianociclopropil)amino) metoxi)carbonil)oxi]ciclopentil butanodioato de *terc*-butilo (intermedio 35A, 100 mg, 104 μ mol) se disolvió en DCM (5,0 ml) y se agregó TFA (1,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego los volátiles se evaporaron a temperatura ambiente al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m, gradiente de acetonitrilo- agua con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 10:90->95:5). Se obtuvieron 66 mg (70 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 3): R_t = 2,41 min; MS (ESIpos): m/z = 907 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: -0,008 (2,67), 0,008 (3,56), 1,235 (0,89), 1,567 (2,67), 1,646 (4,44), 1,755 (4,44), 1,953 (2,67), 2,330 (1,78), 2,368 (2,67), 2,445 (16,00), 2,672 (1,78), 2,712 (1,78), 3,071 (0,89), 3,105 (0,89), 3,229 (1,78), 3,489 (0,89), 3,643 (0,89), 3,664 (0,89), 4,279 (0,89), 4,791 (1,78), 4,955 (2,67), 5,389 (0,89), 7,585 (2,67), 7,606 (2,67), 7,799 (6,22), 7,823 (2,67), 7,936 (7,11), 8,209 (8,00), 8,442 (6,22), 8,759 (5,33).

Compuesto de Ejemplo 12

Ácido 1-(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}fenil)-2-(1-cianociclopropil)-1,5,10-trioxa-4,6,9-trioxa-2-azatetradecan-14-oico



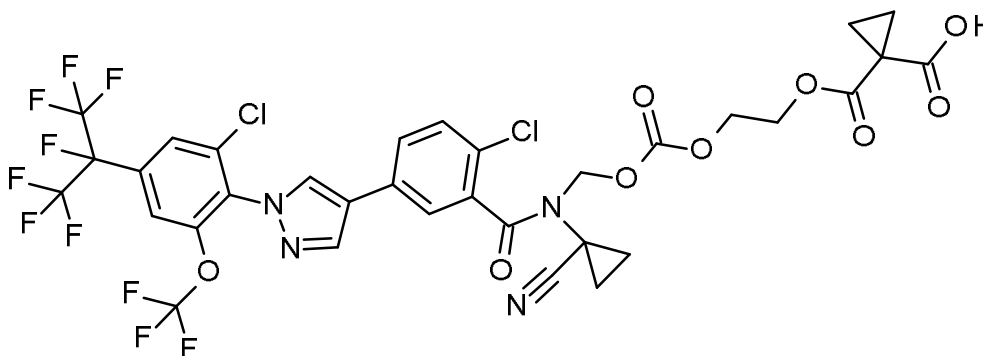
2-(((2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il}benzoil)(1-cianociclopropil)amino) metoxi)carbonil)oxi]etil pentanodioato de *terc*-butilo (intermedio 38A, 150 mg, 160 μ mol) se disolvió en DCM (5,0 ml) y se agregó TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, luego los volátiles se evaporaron a temperatura ambiente al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m, gradiente de acetonitrilo- agua con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 10:90->95:5). Se obtuvieron 79 mg (56 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 3): R_t = 2,34 min; MS (ESIpos): m/z = 881 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶) δ [ppm]: -0,149 (0,83), 0,008 (6,71), 0,146 (0,91), 1,044 (0,61), 1,235 (1,59), 1,508 (2,69), 1,681 (9,25), 1,699 (12,06), 1,718 (9,78), 1,756 (7,51), 2,073 (4,51), 2,203 (8,87), 2,221 (16,00), 2,240 (7,85), 2,293 (6,10), 2,311 (10,65), 2,328 (7,70), 2,366 (1,97), 2,670 (1,97), 2,709 (1,67), 3,409 (8,80), 4,177 (9,52), 4,216 (6,26), 4,590 (0,76), 5,175 (1,21), 5,272 (1,52), 5,404 (1,71), 7,557 (1,25), 7,588 (4,09), 7,608 (5,04), 7,757 (2,35), 7,794 (8,95), 7,823 (5,12), 7,935 (13,95), 8,209 (15,32), 8,442 (11,79), 8,767 (9,21), 12,058 (1,97).

Compuesto de Ejemplo 13

- 10 **Ácido 1-[10-(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il]fenil)-9-(1-cianociclopropil)-6,10-dioxo-2,5,7-trioxa-9-azadecanano-1-ol]ciclopropano-1-carboxílico**



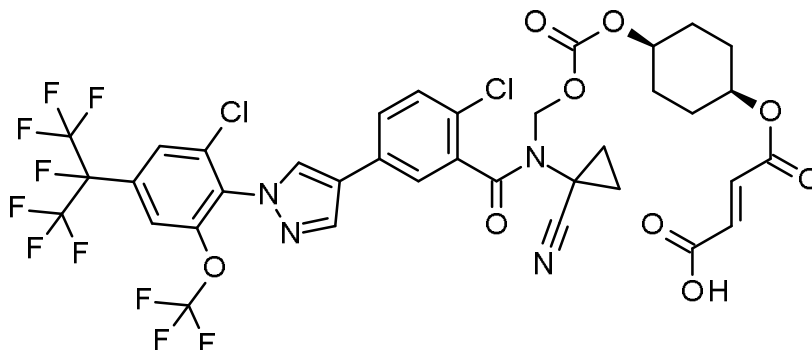
- 15 1-{2-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il]benzoil}(1-cianociclopropil)amino] metoxi]carbonil]oxi]etil} ciclopropano-1,1-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (intermedio 41 A, 570 mg, 609 μmol) se disolvió en DCM (10 ml) y se agregó TFA (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, luego los volátiles se evaporaron a temperatura ambiente al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μm, gradiente de acetonitrilo-agua con TFA al 0,01 % en ambos eluyentes, 10:90->95:5). Se obtuvieron 365 mg (66 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 3): R_t = 2,39 min; MS (ESIpos): m/z = 879 [M+H]⁺

- 25 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶) δ [ppm]: 1,280 (16,00), 1,505 (0,86), 1,648 (0,73), 1,762 (2,91), 2,073 (0,50), 2,328 (0,52), 2,670 (0,53), 4,226 (6,88), 5,277 (0,61), 5,395 (0,64), 7,591 (1,44), 7,611 (1,82), 7,802 (3,23), 7,826 (1,95), 7,936 (5,09), 8,212 (5,51), 8,446 (4,38), 8,767 (3,48), 12,780 (0,99).

Compuesto de Ejemplo 14

- 30 **Ácido (2E)-4-({*cis*-4-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il]benzoil}(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]ciclohexil)oxi)-4-oxobut-2-enoico**



- 35 *cis*-4-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il]benzoil}(1-cianociclopropil)amino] metoxi]carbonil]oxi]ciclohexil (2E)-but-2-enodioato de *terc*-butilo (intermedio 46A, 320 mg, 328 μmol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (16 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 min. El solvente se destiló, el residuo se absorbió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μm de acetonitrilo:agua + TFA al 0,01% 10:90->95:5). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y liofilizaron para dar 215 mg (71 % de rendimiento) del compuesto del título.

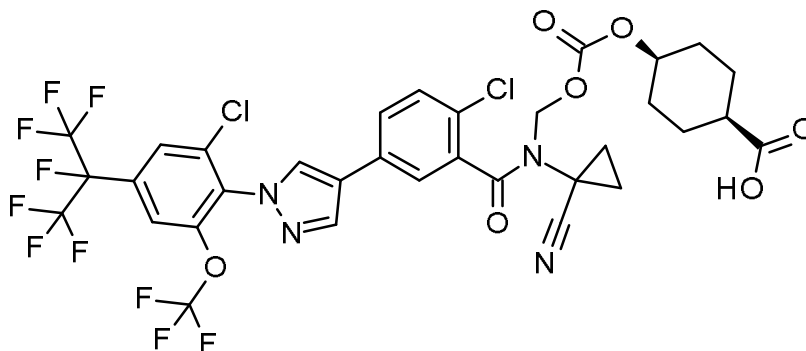
µm de acetonitrilo:agua + TFA al 0,01% 10:90->95:5). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y liofilizaron para dar 133 mg (73 % de teoría) del compuesto del título.

LC-MS método 4): $R_t = 4,56$ min; MS (ESIpos): $m/z = 919$ [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0,007 (3,06), 0,006 (2,21), 1,234 (0,72), 1,511 (9,00), 1,654 (2,19), 1,766 (7,12), 1,860 (7,44), 2,365 (0,55), 2,639 (0,54), 4,561 (3,25), 4,806 (3,40), 5,262 (1,65), 5,408 (1,74), 6,636 (2,45), 6,668 (15,70), 6,679 (16,00), 6,710 (2,42), 7,601 (5,00), 7,617 (5,79), 7,805 (13,70), 7,823 (5,29), 7,941 (10,76), 8,214 (12,49), 8,464 (10,82), 8,704 (0,47), 8,784 (10,72).

Compuesto de Ejemplo 17

Ácido *cis*-4-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il]benzoiil}(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]ciclohexano-1-carboxílico



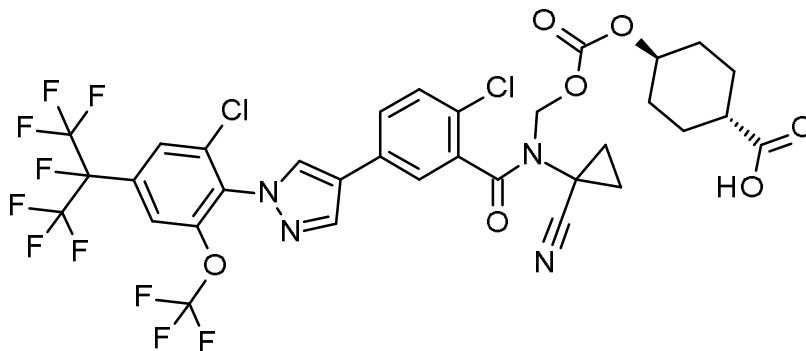
cis-4-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il]benzoiil}(1-cianociclopropil)amino] metoxi]carbonil]oxi]ciclohexano-1-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 53A, 190 mg, 210 µmol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (19 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El solvente se destiló, el residuo se absorbió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 µm de acetonitrilo:agua + TFA al 0,01% 10:90->95:5). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y liofilizaron para dar 110 mg (62 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): $R_t = 4,47$ min; MS (ESIpos): $m/z = 849$ [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0,022 (0,83), 0,006 (1,66), 1,234 (1,39), 1,275 (0,53), 1,491 (2,58), 1,605 (16,00), 1,648 (8,81), 1,673 (8,69), 1,763 (9,17), 2,297 (3,65), 2,361 (0,73), 2,638 (0,56), 4,637 (4,73), 4,805 (0,50), 5,252 (1,82), 5,392 (1,89), 7,589 (5,24), 7,607 (5,98), 7,814 (13,64), 7,944 (13,72), 8,217 (15,39), 8,457 (12,23), 8,776 (11,73), 12,133 (0,48).

Compuesto de Ejemplo 18

Ácido *trans*-4-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il]benzoiil}(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]ciclohexano-1-carboxílico



trans-4-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il]benzoiil}(1-cianociclopropil)amino] metoxi]carbonil]oxi]ciclohexano-1-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 55A, 189 mg, 209 µmol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (19 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El solvente se destiló, el residuo se absorbió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 µm

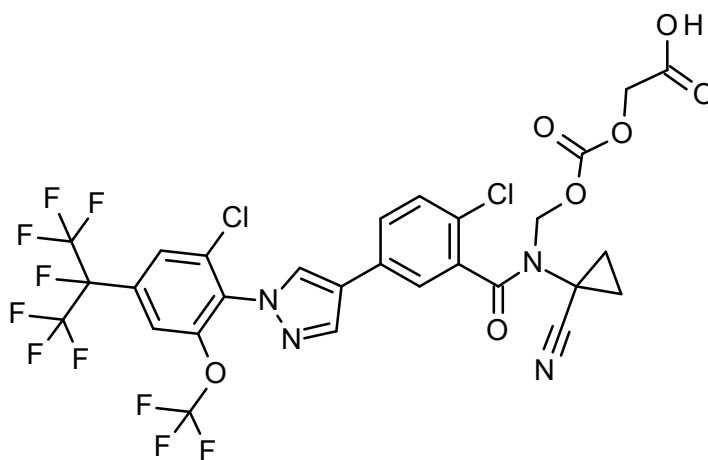
de acetonitrilo:agua + TFA al 0,01% 10:90->95:5). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y liofilizaron para dar 121 mg (94 % de pureza, 64 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): $R_t = 4,48$ min; MS (ESIpos): $m/z = 849$ $[M+H]^+$

5 1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0,022 (0,75), 0,005 (1,63), 1,190 (0,66), 1,234 (1,15), 1,360 (8,78), 1,454 (2,90), 1,659 (2,14), 1,759 (9,21), 1,863 (8,45), 2,033 (0,88), 2,075 (1,12), 2,167 (3,86), 2,387 (1,15), 2,426 (1,45), 2,518 (3,02), 2,521 (3,23), 2,524 (3,17), 2,615 (1,03), 2,655 (1,09), 4,398 (3,71), 4,573 (0,54), 5,241 (1,96), 5,389 (2,05), 7,563 (0,69), 7,577 (1,03), 7,599 (6,37), 7,613 (7,00), 7,760 (1,39), 7,785 (10,20), 7,806 (6,97), 7,820 (6,13),
10 7,940 (14,97), 8,215 (16,00), 8,454 (13,74), 8,778 (13,13), 12,109 (0,78).

Compuesto de Ejemplo 19

15 **Ácido** [(((2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il)benzoi]l)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil)oxi]acético



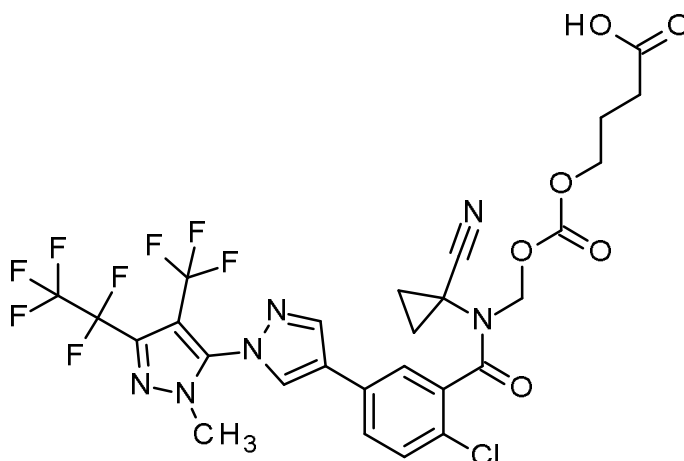
20 [(((2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il)benzoi]l)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil)oxi]acetato de *tert*-butilo (intermedio 57A, 115 mg, 137 μ mol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (19 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El solvente se destiló, el residuo se absorbió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m de acetonitrilo:agua + TFA al 0,01% 10:90->95:5). Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y liofilizaron para dar 34,0 mg
25 (97 % de pureza, 31 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): $R_t = 4,18$ min; MS (ESIpos): $m/z = 781$ $[M+H]^+$

30 1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0,120 (1,08), 0,117 (0,99), 1,170 (0,48), 1,184 (0,97), 1,198 (0,48), 1,234 (0,97), 1,516 (2,26), 1,658 (1,97), 1,767 (9,02), 4,204 (0,50), 4,218 (0,54), 4,475 (1,18), 4,524 (16,00), 4,688 (1,39), 5,210 (0,93), 5,312 (1,82), 5,444 (1,93), 7,539 (0,44), 7,603 (4,58), 7,619 (5,41), 7,689 (0,62), 7,780 (7,71), 7,808 (5,37), 7,824 (4,85), 7,947 (14,20), 8,223 (15,38), 8,321 (0,39), 8,444 (15,83), 8,771 (12,83), 13,240 (1,08).

Ejemplo 20

35 **Ácido** 4-(((2-cloro-5-{2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-H-[1,3'-bipirazol]-4-il)benzoi]l)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil)oxi]butanoico



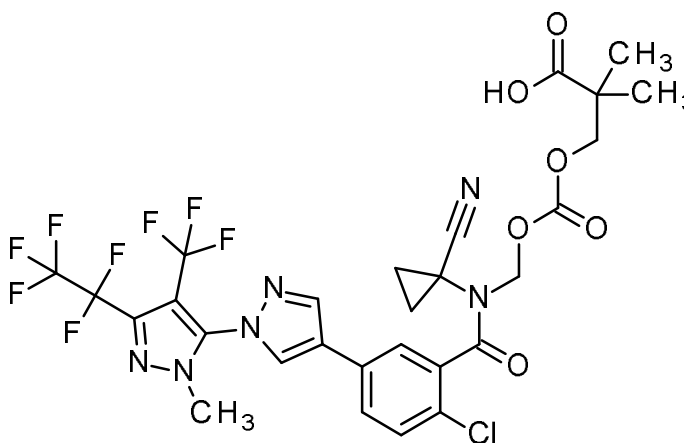
4-[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'H-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]butanoato de *terc*-butilo (intermedio 59A, 230 mg, 299 μ mol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 min. El solvente se destiló, el residuo se absorbió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m de acetonitrilo:agua + TFA al 0,01% 10:90->95:5). El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de ciclohexano - ciclohexano acetato de etilo 2:1-acetato de etilo metanol 80:20). Se aislaron 60,9 mg (100 % de pureza, 29 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): R_t = 3,89 min; MS (ESIpos): m/z = 713 [M+H]⁺

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: 1,500 (0,44), 1,760 (2,79), 2,242 (1,98), 3,820 (16,00), 4,037 (1,23), 7,613 (0,94), 7,627 (1,05), 7,825 (1,70), 7,843 (1,21), 7,858 (1,12), 8,557 (2,18), 8,830 (2,26).

Ejemplo 21

Ácido 3-[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'H-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]-2,2-dimetilpropanoico



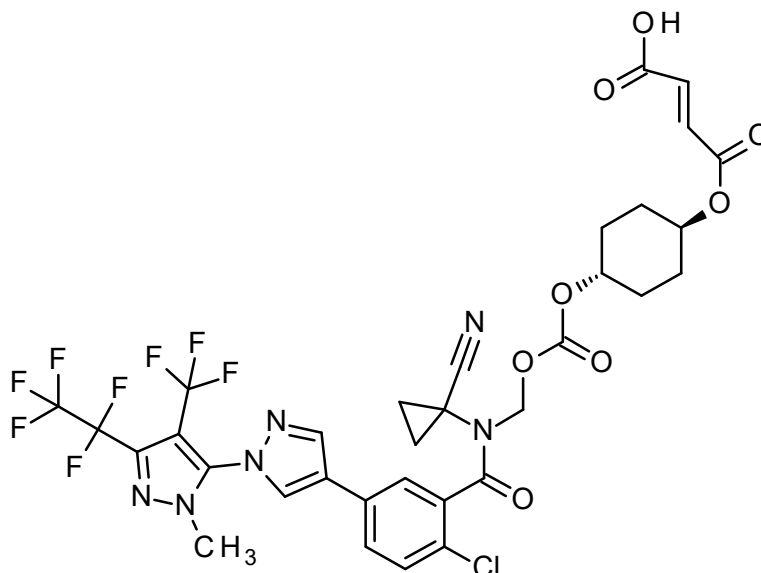
3-[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'H-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo (intermedio 61A, 160 mg, 204 μ mol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. El solvente se destiló, el residuo se absorbió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m de acetonitrilo:agua + TFA al 0,01% 10:90->95:5). Se aislaron 78,3 mg (100 % de pureza, 53 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): R_t = 4,10 min; MS (ESIpos): m/z = 727 [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: -0,008 (0,47), 0,008 (0,47), 1,034 (0,97), 1,064 (12,20), 1,145 (0,70), 1,493 (0,48), 1,644 (0,43), 1,762 (1,81), 2,524 (1,47), 3,823 (16,00), 4,035 (1,24), 7,612 (1,00), 7,632 (1,26), 7,841 (2,64), 7,864 (1,27), 8,564 (2,70), 8,828 (2,75).

Ejemplo 22

5 **Ácido *trans* (2E)-4-({-4-[[{2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'H-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoi] (1-cianociclopropil)amino]metoxi}carbonil)oxi]ciclohexil)oxi)-4-oxobut-2-enoico**



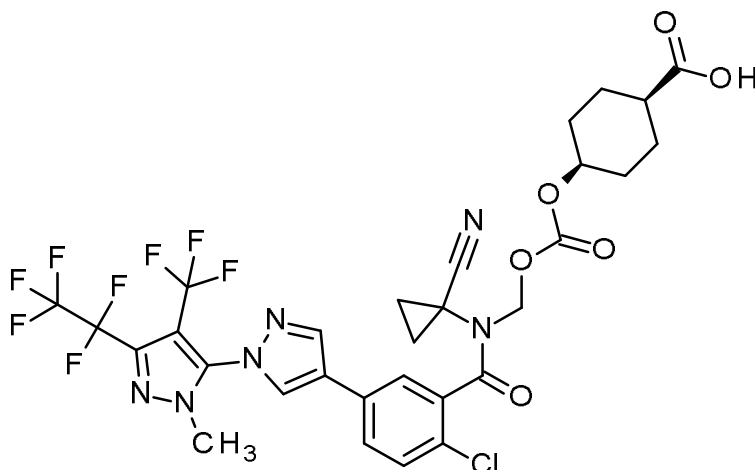
10 trans-4-([2-chloro-5-[2'-methyl-5'-(pentafluoroethyl)-4'-(trifluoromethyl)-2'H-[1,3'-bipirazol]-4-yl]benzoyl] (1-cianociclopropil)amino]metoxi}carbonil)oxi]ciclohexil)oxo-4-oxobut-2-enedioato de *tert*-butilo (intermedio 62A, 188 mg, 214 μ mol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El solvente se destiló, el residuo se absorbió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m de acetonitrilo:agua + TFA al 0,01% 10:90->95:5). Se aislaron 125 mg (100 % de pureza, 71 % de rendimiento).

15 LC-MS (método 4): $R_t = 4,11$ min; MS (ESIpos): $m/z = 823$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: -0,149 (1,71), 0,008 (16,00), 0,146 (1,67), 1,236 (1,47), 1,511 (6,79), 1,766 (5,25), 1,863 (5,63), 2,328 (0,85), 2,366 (1,19), 2,670 (1,02), 2,710 (1,26), 3,431 (8,97), 4,560 (2,15), 4,810 (2,39), 5,255 (1,16), 5,400 (1,19), 6,626 (1,16), 6,666 (10,85), 6,676 (11,39), 6,715 (1,23), 7,621 (3,17), 7,641 (3,92), 7,841 (7,23), 7,866 (3,72), 8,577 (7,03), 8,844 (7,03), 13,178 (0,89).

Ejemplo 23

25 **Ácido *cis*-4-([2-chloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'H-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoi] (1-cianociclopropil)amino]metoxi}carbonil)oxi]ciclohexano-1-carboxílico**



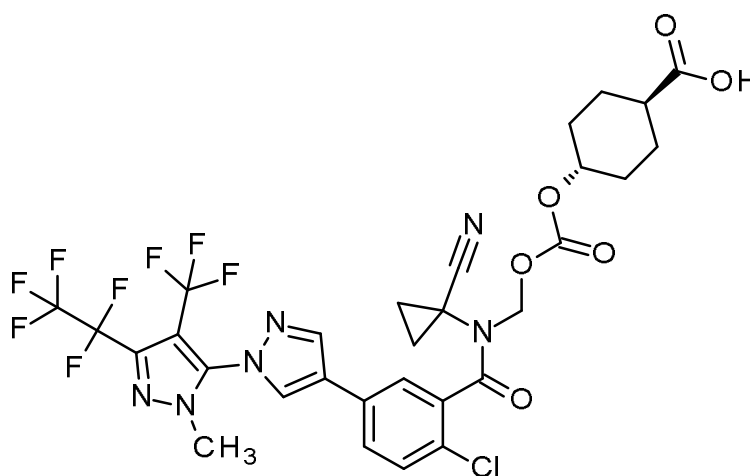
- 5 *cis*-4-[[[2-Cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-H-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]ciclohexano-1-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 63A, 300 mg, 371 μmol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El solvente se destiló, el residuo se absorbió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μm de acetonitrilo:agua + TFA al 0,01% 10:90->95:5). Se obtuvieron 51,4 mg (100 % de pureza, 18 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): $R_t = 4,07$ min; MS (ESIpos): $m/z = 753$ [M+H]⁺

- 10 ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d⁶) δ [ppm]: 1,489 (0,54), 1,609 (2,64), 1,643 (1,72), 1,677 (1,68), 1,767 (1,77), 2,301 (0,79), 3,824 (16,00), 4,636 (1,05), 5,399 (0,41), 7,613 (1,19), 7,628 (1,36), 7,849 (3,12), 8,573 (2,84), 8,842 (2,82).

Ejemplo 24

- 15 **Ácido *trans*-4-[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-H-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]ciclohexano-1-carboxílico**



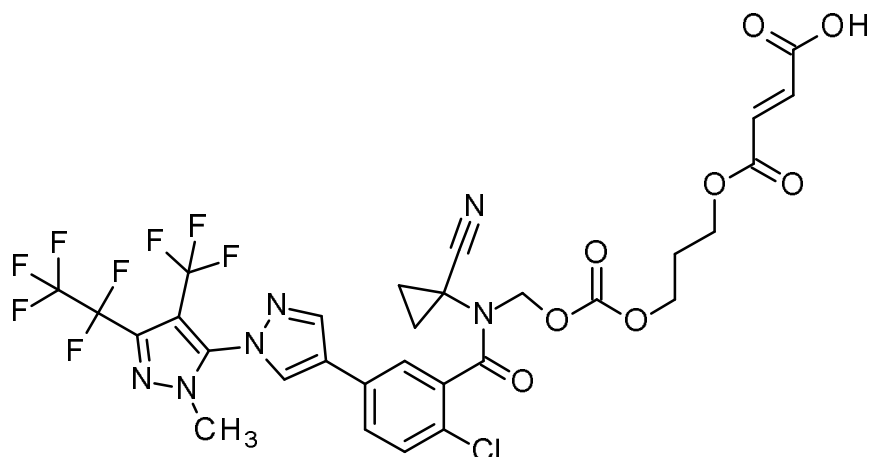
- 20 *trans*-4-[[[2-Cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-H-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]ciclohexano-1-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 64A, 200 mg, 247 μmol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. El solvente se destiló, el residuo se absorbió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μm de acetonitrilo:agua + TFA al 0,01% 10:90->95:5). Se obtuvieron 53,1 mg (100 % de pureza, 29 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): $R_t = 4,04$ min; MS (ESIpos): $m/z = 753$ [M+H]⁺

- 30 ¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d⁶) δ [ppm]: 1,360 (1,47), 1,461 (0,56), 1,655 (0,41), 1,763 (1,63), 1,861 (1,32), 2,172 (0,75), 3,823 (16,00), 4,393 (0,69), 7,624 (1,30), 7,638 (1,48), 7,825 (2,02), 7,847 (1,26), 7,863 (1,15), 8,576 (2,69), 8,845 (2,67).

Ejemplo 25

- 35 **Ácido (12E)-1-[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-H-[1,3'-bipirazol]-4-il]fenil]-2-(1-cianociclopropil)-1,5,11-trioxa-4,6,10-trioxa-2-azatetradec-12-en-14-oico**



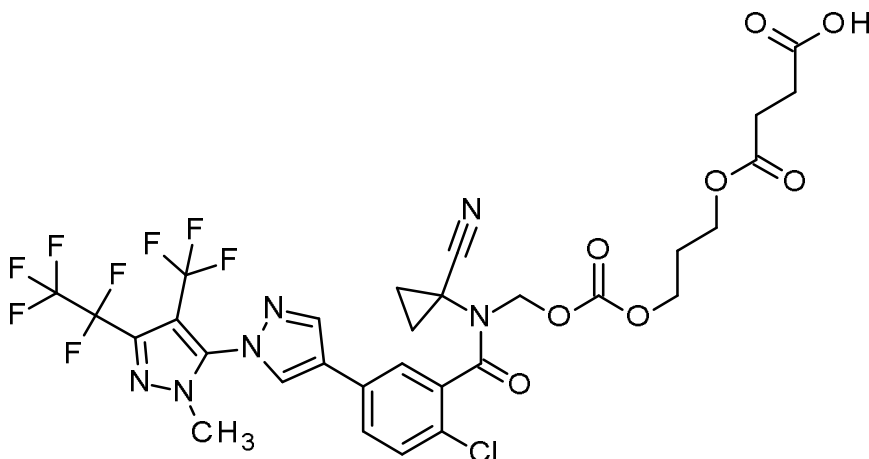
5 3-[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'H-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoi](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]propil (2E)-but-2-enedioato de *tert*-butilo (intermedio 65A, 200 mg, 238 μ mol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (12 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El solvente se destiló, el residuo se absorbió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m de acetonitrilo:agua + TFA al 0,01% 10:90->95:5). Se obtuvieron 8,10 mg (100 % de pureza, 4 % de rendimiento) del compuesto del título.

10 LC-MS (método 4): $R_t = 4,00$ min; MS (ESIpos): $m/z = 783$ [M+H]⁺

15 ¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0,120 (0,72), -0,007 (7,75), 0,006 (5,08), 0,116 (0,66), 1,225 (1,22), 1,236 (1,36), 1,259 (0,63), 1,285 (0,81), 1,297 (0,83), 1,337 (0,74), 1,494 (0,46), 1,760 (1,58), 1,908 (0,98), 1,917 (1,05), 1,929 (1,49), 1,941 (1,10), 2,040 (1,53), 2,358 (0,42), 2,362 (0,61), 2,365 (0,42), 2,518 (0,85), 2,522 (0,59), 2,632 (0,42), 2,635 (0,61), 2,639 (0,41), 3,820 (16,00), 4,124 (1,36), 4,144 (1,64), 4,156 (2,17), 6,622 (0,46), 6,653 (1,90), 6,674 (2,34), 6,706 (0,68), 7,612 (0,98), 7,628 (1,14), 7,829 (1,68), 7,843 (1,31), 7,860 (1,03), 8,560 (2,30), 8,834 (2,17).

20 Ejemplo 26

Ácido 1-[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'H-[1,3'-bipirazol]-4-il]fenil]-2-(1-cianociclopropil)-1,5,11-trioxo-4,6,10-trioxa-2-azatetradecan-14-oico



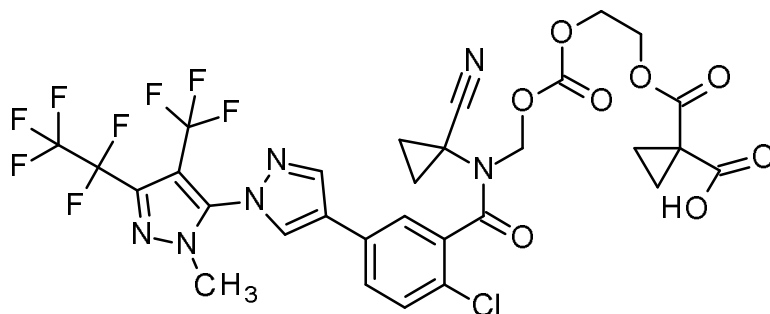
25 3-[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'H-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoi](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]propil butanodioato de *tert*-butilo (intermedio 68A, 190 mg, 226 μ mol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. El solvente se destiló, el residuo se absorbió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m de acetonitrilo:agua + TFA al 0,01% 10:90->95:5). Se obtuvieron 36,1 mg (100 % de pureza, 20 % de rendimiento) del compuesto del título.

30 LC-MS (método 4): $R_t = 3,96$ min; MS (ESIpos): $m/z = 785$ [M+H]⁺

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d⁶) δ [ppm]: 1,397 (0,45), 1,491 (0,52), 1,664 (0,46), 1,765 (1,77), 1,847 (1,27), 1,857 (1,82), 1,867 (1,36), 2,426 (0,45), 2,456 (3,27), 2,467 (3,22), 2,575 (0,52), 3,822 (16,00), 4,027 (2,34), 4,036 (1,52), 4,090 (1,44), 5,249 (0,40), 5,405 (0,42), 7,620 (1,13), 7,634 (1,29), 7,832 (1,98), 7,847 (1,31), 7,861 (1,22), 8,568 (2,47), 8,839 (2,62).

Ejemplo 27

Ácido 1-[10-{2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]fenil}-9-(1-cianociclopropil)-6,10-dioxo-2,5,7-trioxa-9-azadecan-1-oi]ciclopropano-1-carboxílico



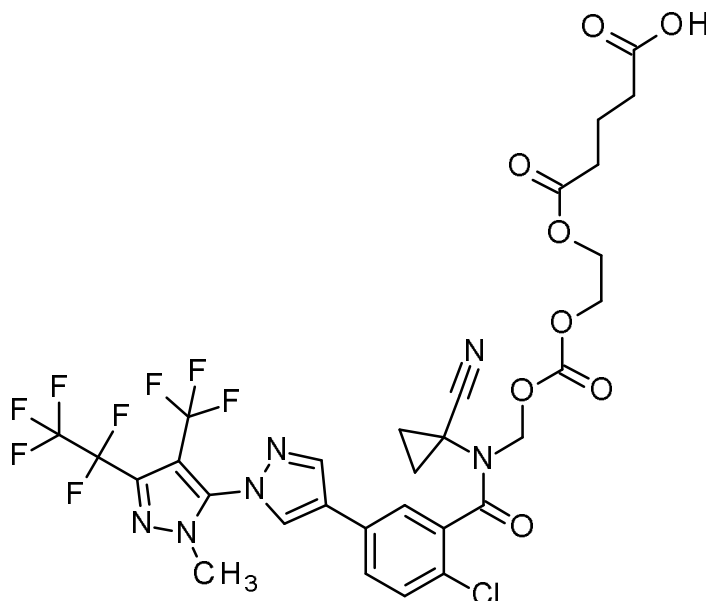
2-[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoi](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]etil etil(metil)propanodioato de *tert*-butilo (intermedio 69A, 167 mg, 195 μmol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. El solvente se destiló, el residuo se absorbió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μm de acetonitrilo:agua + TFA al 0,01% 10:90->95:5). Se obtuvieron 24,6 mg (100 % de pureza, 16 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): R_t = 4,03 min; MS (ESIpos): m/z = 783 [M+H]⁺

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d⁶) δ [ppm]: -0,120 (0,79), -0,006 (9,82), 0,006 (6,98), 0,117 (0,79), 1,280 (7,07), 1,397 (2,03), 1,492 (0,48), 1,646 (0,50), 1,765 (1,75), 2,362 (0,64), 2,635 (0,69), 3,545 (0,50), 3,820 (16,00), 4,227 (3,99), 5,886 (0,43), 7,616 (0,98), 7,633

Ejemplo 28

Ácido 1-[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]fenil]-2-(1-cianociclopropil)-1,5,10-trioxa-4,6,9-trioxa-2-azatetradecan-14-oico



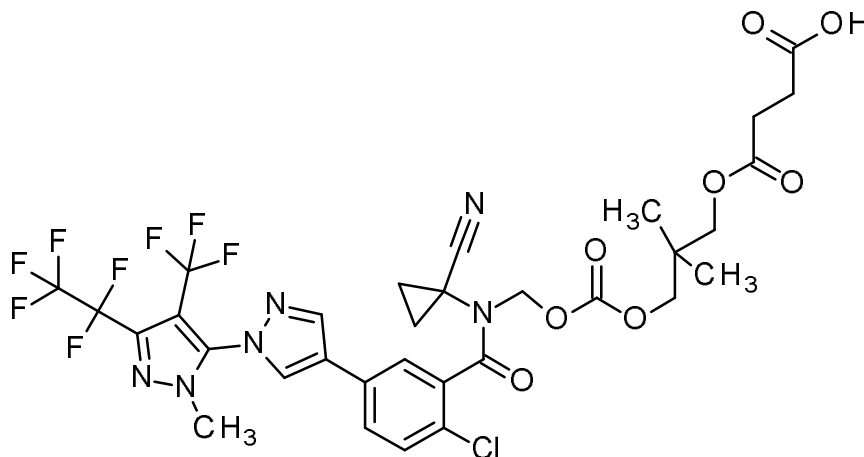
2-[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-H-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]etil pentanodioato de *terc*-butilo (intermedio 70A, 200 mg, 238 μ mol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (12 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. El solvente se destiló, el residuo se absorbió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m de acetonitrilo:agua + TFA al 0,01% 10:90->95:5). Se obtuvieron 131 mg (100 % de pureza, 70 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): $R_t = 3,84$ min; MS (ESIpos): $m/z = 785$ [M+H]⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶) δ [ppm]: 1,372 (0,41), 1,503 (0,58), 1,681 (1,89), 1,699 (2,52), 1,717 (1,98), 1,736 (1,17), 1,762 (1,78), 2,205 (1,76), 2,223 (3,23), 2,241 (1,68), 2,290 (1,30), 2,309 (2,32), 2,327 (1,62), 2,366 (0,46), 3,821 (16,00), 4,177 (2,15), 4,220 (1,47), 7,612 (0,96), 7,632 (1,15), 7,791 (0,40), 7,835 (2,02), 7,866 (1,14), 8,561 (2,51), 8,834 (2,41).

15 Ejemplo 29

Ácido 1-{2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-H-[1,3'-bipirazol]-4-il]fenil}-2-(1-cianociclopropil)-8,8-dimetil-1,5,11-trioxo-4,6,10-trioxa-2-azatetradecan-14-oico



20

3-[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-H-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]-2,2-dimetilpropil butanodioato de *terc*-butilo (intermedio 71A, 300 mg, 345 μ mol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (16 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El solvente se destiló, el residuo se absorbió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m de acetonitrilo:agua + TFA al 0,01% 10:90->95:5). Se obtuvieron 91,1 mg (100 % de pureza, 32 % de rendimiento) del compuesto del título.

25

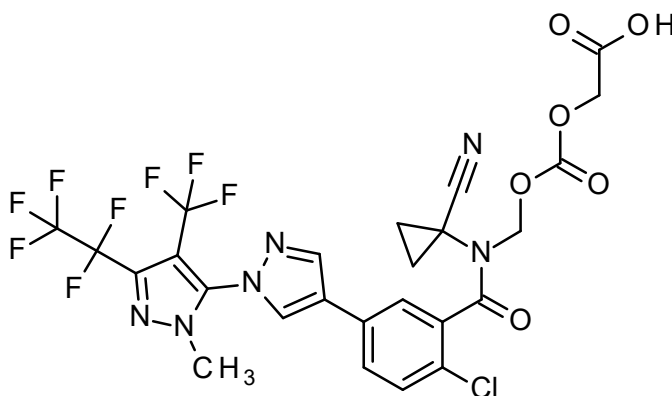
LC-MS (método 4): $R_t = 4,13$ min; MS (ESIpos): $m/z = 813$ [M+H]⁺

30

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d⁶) δ [ppm]: -0,008 (0,62), 0,008 (0,76), 0,851 (10,99), 0,934 (0,59), 1,500 (0,44), 1,762 (1,66), 2,463 (2,83), 3,785 (3,21), 3,822 (16,00), 3,866 (1,89), 7,610 (0,90), 7,631 (1,11), 7,842 (3,25), 7,860 (1,33), 8,563 (2,40), 8,831 (2,28).

35 Ejemplo 30

Ácido [[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-H-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]acético



5
10
15

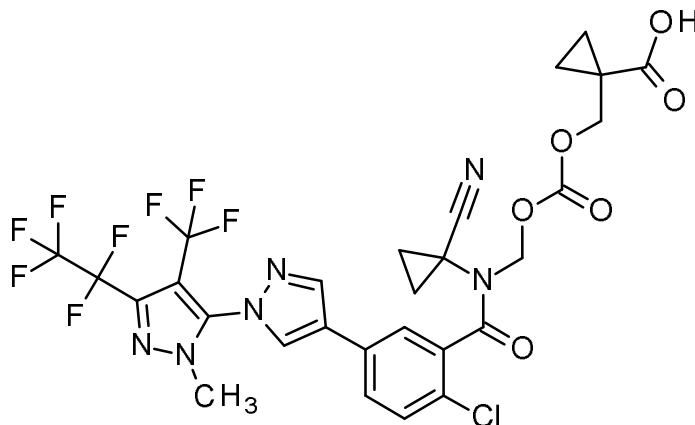
[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-H-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil)oxi]acetato de *terc*-butilo (intermedio 72A, 230 mg, 310 μ mol) se disolvi3 en TFA al 30 % en DCM (15 ml) y la mezcla se agiti3 a temperatura ambiente durante 10 min. El solvente se destil3, el residuo se absorbi3 en acetonitrilo y se purific3 por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m de acetonitrilo:agua + TFA al 0,01% 10:90->95:5). El producto bruto se purific3 mediante cromatograf3a ultrarr3pida en gel de s3lice (gradiente de ciclohexano - ciclohexano acetato de etilo 4:1). Se aislaron 45,3 mg (100 % de pureza, 21 % de rendimiento) del compuesto del t3tulo.

LC-MS (m3todo 4): R_t = 3,82 min; MS (ESI^{neg}): m/z = 683 [M-H]⁻

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: -0,008 (1,75), 0,008 (1,76), 1,512 (0,46), 1,682 (0,44), 1,766 (1,61), 2,328 (0,41), 2,524 (1,93), 2,670 (0,45), 3,818 (16,00), 3,906 (0,42), 4,533 (2,86), 7,621 (0,78), 7,643 (0,97), 7,815 (1,45), 7,846 (1,05), 7,869 (0,96), 8,551 (4,10), 8,569 (0,45), 8,824 (4,02).

Ejemplo 31

20 **3cido** 1-[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-H-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil)oxi]metil]ciclopropano-1-carboxilico



25
30

1-[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-H-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil)oxi]metil]ciclopropano-1-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio 77A, 210 mg, 269 μ mol) se disolvi3 en TFA al 30 % en DCM (9,0 ml) y la mezcla se agiti3 a temperatura ambiente durante 7 min. El solvente se destil3, el residuo se absorbi3 en acetonitrilo y se purific3 por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m de acetonitrilo:agua + TFA al 0,01% 10:90->95:5). El producto bruto se purific3 mediante cromatograf3a ultrarr3pida en gel de s3lice (gradiente de ciclohexano - ciclohexano acetato de etilo 4:1). Se aislaron 62 mg (100 % de pureza, 32 % de rendimiento) del compuesto del t3tulo.

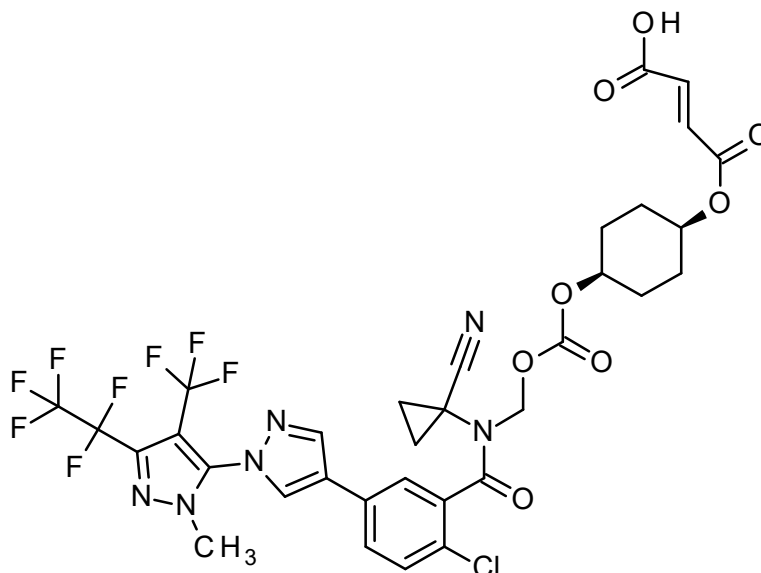
LC-MS (m3todo 4): R_t = 3,99 min; MS (ESI^{pos}): m/z = 725 [M+H]⁺

35
40

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: -0,008 (0,54), 0,008 (0,58), 0,921 (2,34), 1,117 (2,55), 1,491 (0,54), 1,659 (0,45), 1,759 (1,82), 3,823 (16,00), 4,153 (0,70), 7,613 (1,00), 7,634 (1,26), 7,833 (2,10), 7,864 (1,19), 8,565 (2,97), 8,835 (2,83).

Ejemplo 32

5 **Ácido** *cis*-(2*E*)-4-({4-(((2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil)(1-cianociclopropil)amino]metoxi)carbonil)oxi]ciclohexil)oxi)-4-oxobut-2-enoico



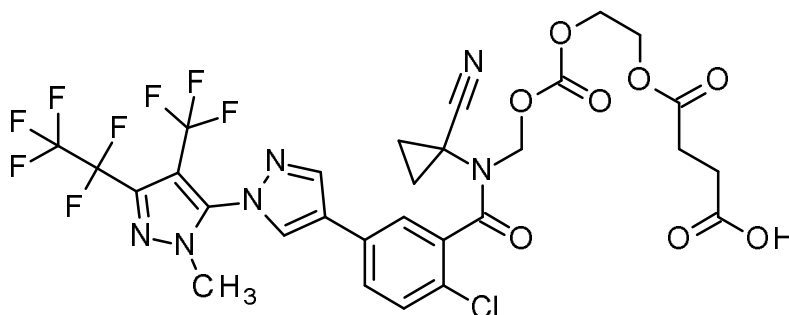
10 (1*S*,4*S*)-4-(((2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil)(1-cianociclopropil)amino]metoxi)carbonil)oxi]ciclohexil (2*E*)-but-2-enodioato de *tert*-butilo (intermedio 78A, 73 mg, 83 μ mol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (7,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El solvente se destiló, el residuo se absorbió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m de acetonitrilo:agua + TFA al 0,01% 10:90->95:5). Se aislaron 39,5 mg (100 % de pureza, 58 % de rendimiento) del compuesto del título.

15 LC-MS (método 4): R_t = 4,10 min; MS (ESIpos): m/z = 823 [M+H]⁺

20 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: -0,149 (0,40), -0,022 (0,42), -0,008 (3,14), 0,008 (3,57), 1,235 (0,86), 1,457 (0,99), 1,467 (0,55), 1,506 (0,53), 1,695 (4,74), 1,767 (2,39), 3,568 (0,44), 3,818 (16,00), 4,584 (0,83), 4,857 (0,94), 6,684 (5,76), 6,687 (5,79), 7,619 (1,04), 7,639 (1,25), 7,845 (3,70), 7,865 (1,33), 8,574 (2,46), 8,845 (2,38).

Ejemplo 33

25 **Ácido** 1-{2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]fenil}-2-(1-cianociclopropil)-1,5,10-trioxo-4,6,9-trioxa-2-azatridecan-13-oico



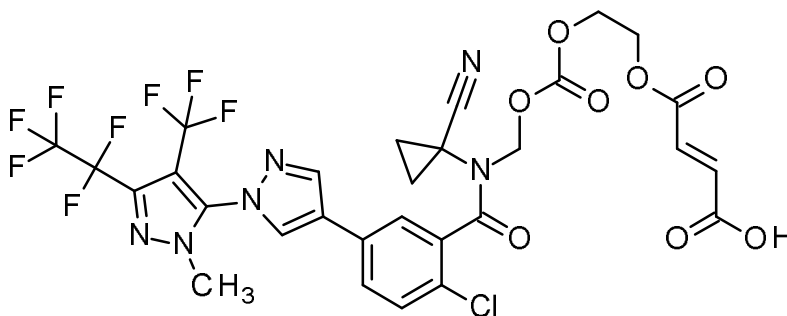
30 2-(((2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil)(1-cianociclopropil)amino]metoxi)carbonil)oxi]etil butanodioato de *tert*-butilo (intermedio 79A, 130 mg, 157 μ mol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (15,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El solvente se destiló, el residuo se absorbió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m de acetonitrilo:agua + TFA al 0,01% 10:90->95:5). Se aislaron 109 mg (95 % de pureza, 86 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): $R_t = 3,96$ min; MS (ESIpos): $m/z = 771$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,501 (0,48), 1,669 (0,43), 1,767 (1,73), 2,444 (2,28), 2,455 (3,01), 2,473 (2,80), 3,822 (16,00), 4,184 (2,35), 4,213 (1,52), 7,617 (0,96), 7,637 (1,19), 7,843 (2,31), 7,868 (1,18), 8,564 (2,63), 8,837 (2,53).

Ejemplo 34

10 **Ácido** (11*E*)-1-{2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]fenil}-2-(1-cianociclopropil)-1,5,10-trioxo-4,6,9-trioxa-2-azatridec-11-en-13-oico



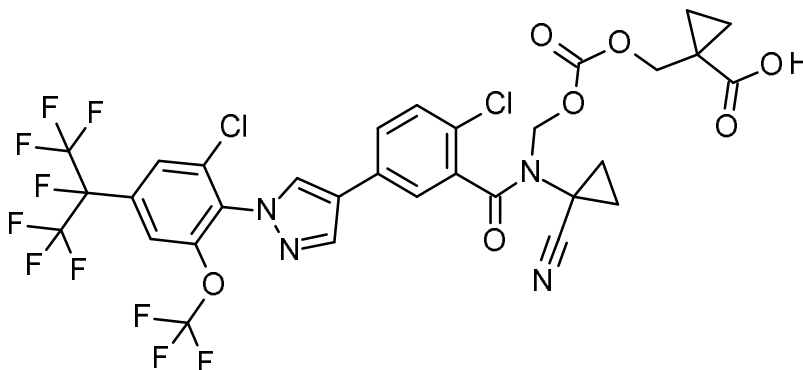
15 2-[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoi](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]etil (*E*)-but-2-enodioato de *terc*-butilo (intermedio 80A, 74,0 mg, 89,7 μmol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (7,4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. El solvente se destiló, el residuo se absorbió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μm de acetonitrilo:agua + TFA al 0,01% 10:90->95:5). Se aislaron 54,9 mg (94 % de pureza, 69 % de rendimiento) del compuesto del título.

20 LC-MS (método 4): $R_t = 4,01$ min; MS (ESIpos): $m/z = 769$ $[M+H]^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0,008 (1,28), 0,008 (1,19), 1,496 (0,55), 1,683 (0,50), 1,758 (1,64), 2,323 (0,73), 2,327 (1,00), 2,332 (0,77), 2,366 (0,89), 2,523 (3,51), 2,665 (0,68), 2,670 (0,93), 2,674 (0,71), 2,710 (0,75), 3,820 (16,00), 4,309 (3,05), 6,665 (2,39), 6,672 (2,67), 7,603 (1,09), 7,625 (1,12), 7,839 (2,55), 7,861 (1,12), 8,556 (2,62), 8,833 (2,23), 13,218 (0,52).

Ejemplo 35

30 **Ácido** 1-[[[2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]benzoi}(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]metil]ciclopropano-1-carboxílico



35 1-[[[2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]benzoi}(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]metil]ciclopropano-1-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio 81A, 200 mg, 228 μmol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (20,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El solvente se destiló, el residuo se absorbió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μm de acetonitrilo:agua + TFA al 0,01% 10:90->95:5). Se aislaron 135 mg (95 % de pureza, 68 % de rendimiento) del compuesto del título.

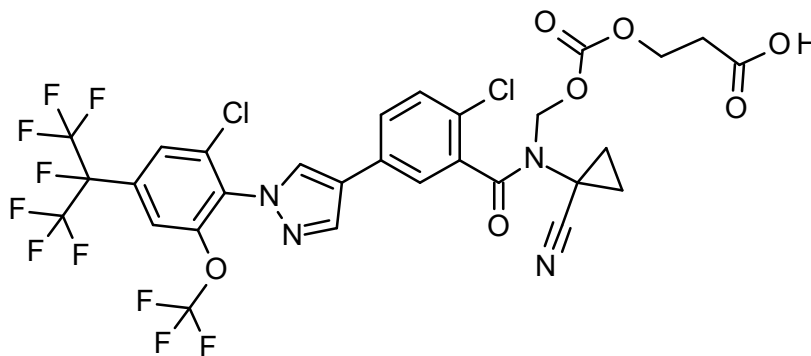
40

LC-MS (método 4): $R_t = 4,43$ min; MS (ESIpos): $m/z = 821$ $[M+H]^+$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0,008 (1,67), 0,921 (10,12), 1,114 (11,51), 1,186 (1,08), 1,234 (1,08), 1,501 (2,38), 1,640 (1,98), 1,754 (8,17), 2,328 (0,96), 2,367 (1,08), 2,670 (0,99), 2,711 (1,15), 4,167 (2,60), 4,275 (1,08), 5,265 (1,67), 5,395 (1,73), 7,589 (4,33), 7,609 (5,32), 7,795 (10,58), 7,820 (5,45), 7,935 (14,42), 8,210 (16,00), 8,446 (13,80), 8,763 (11,91), 12,471 (1,33).

Ejemplo 36

Ácido 3-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il]benzoil)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]propanoico



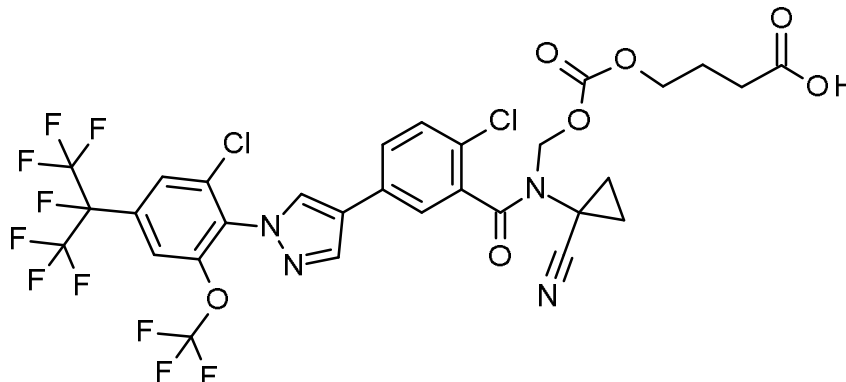
3-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il]benzoil)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]propanoato de *tert*-butilo (intermedio 83A, 192 mg, 225 μ mol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (19 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El solvente se destiló, el residuo se absorbió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m de acetonitrilo:agua + TFA al 0,01% 10:90- \rightarrow 95:5). Se aislaron 134 mg (100 % de pureza, 75 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): $R_t = 4,28$ min; MS (ESIpos): $m/z = 795$ $[M+H]^+$

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1,235 (0,79), 1,505 (2,52), 1,638 (2,12), 1,756 (8,75), 2,073 (12,12), 2,328 (0,62), 2,367 (0,65), 2,671 (1,31), 2,711 (0,76), 4,191 (5,65), 4,345 (0,86), 5,163 (0,47), 5,271 (1,76), 5,386 (1,85), 7,558 (0,47), 7,594 (4,25), 7,614 (5,32), 7,783 (7,52), 7,805 (6,74), 7,826 (5,60), 7,935 (14,80), 8,208 (16,00), 8,211 (15,98), 8,446 (13,07), 8,768 (12,06), 12,416 (1,42).

Ejemplo 37

Ácido 4-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il]benzoil)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]butanoico



4-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il]benzoil)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]butanoato de *tert*-butilo (intermedio 84A, 190 mg, 220 μ mol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (19 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El solvente se destiló, el residuo se absorbió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m de acetonitrilo:agua + TFA al

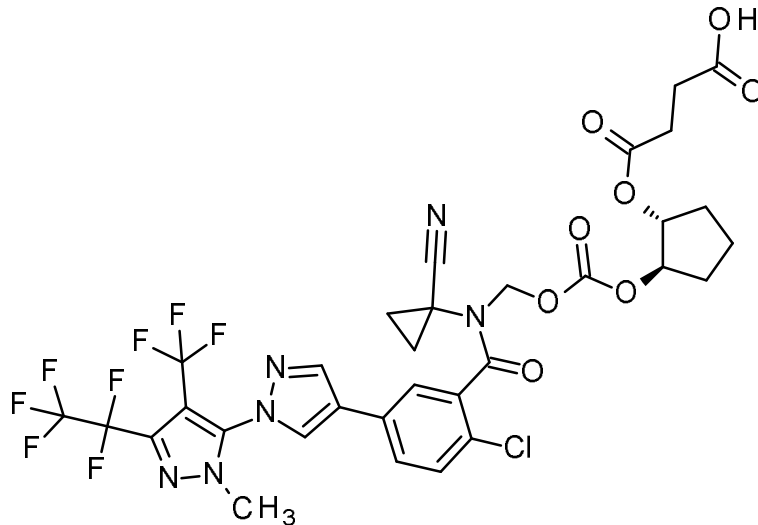
0,01% 10:90->95:5). Se aislaron 139 mg (96 % de pureza, 75 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): $R_t = 4,33$ min; MS (ESIpos): $m/z = 809$ $[M+H]^+$

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,234 (0,62), 1,508 (2,36), 1,639 (2,19), 1,755 (13,94), 1,768 (14,21), 2,226 (6,06), 2,244 (10,41), 2,261 (6,12), 2,329 (1,14), 2,367 (0,63), 2,671 (0,52), 2,711 (0,48), 4,036 (6,76), 4,185 (0,78), 5,257 (1,74), 5,380 (1,83), 7,590 (4,72), 7,610 (5,76), 7,793 (9,88), 7,822 (5,85), 7,935 (14,31), 8,209 (16,00), 8,446 (12,78), 8,770 (11,49), 12,122 (0,66).

10 **Ejemplo 38**

Ácido 4-(((1*R*,2*R*)-2-(((2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoi)(1-cianociclopropil)amino]metoxi)carbonil)oxi)ciclopentil)oxi)-4-oxobutanoico



15

(1*R*,2*R*)-2-(((2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoi)(1-cianociclopropil)amino]metoxi)carbonil)oxi)ciclopentil butanodioato de *terc*-butilo (intermedio 85A, 87,0 mg, 100 μmol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (8,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. El solvente se destiló, el residuo se absorbió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μm de acetonitrilo:agua + TFA al 0,01% 10:90->95:5). Se aislaron 32,3 mg (100 % de pureza, 40 % de rendimiento) del compuesto del título.

20

LC-MS (método 4): $R_t = 4,16$ min; MS (ESIpos): $m/z = 811$ $[M+H]^+$

25

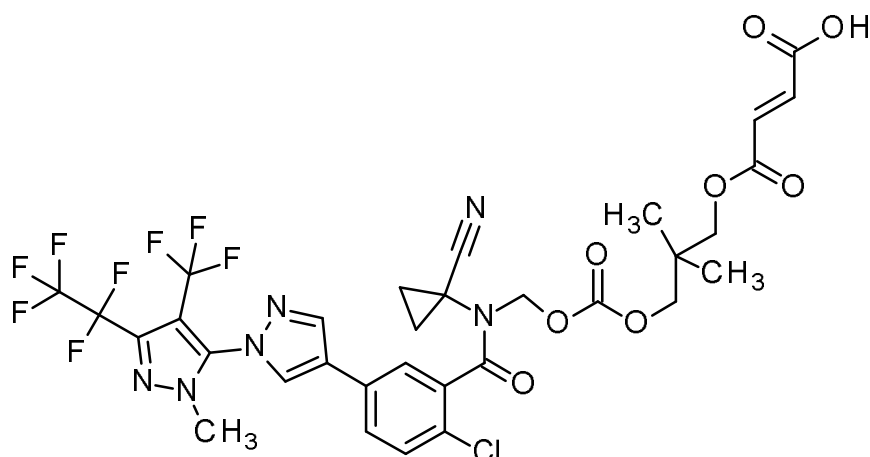
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,236 (0,46), 1,320 (0,89), 1,651 (1,39), 1,756 (1,73), 1,966 (0,89), 2,085 (0,46), 2,384 (1,39), 2,422 (2,03), 2,449 (4,39), 2,517 (2,36), 2,611 (0,93), 2,652 (0,84), 3,266 (2,32), 3,820 (16,00), 4,791 (0,68), 4,950 (0,89), 7,611 (0,93), 7,626 (1,10), 7,831 (1,60), 7,859 (1,14), 8,557 (1,90), 8,826 (1,90), 12,182 (0,84).

30

Ejemplo 39

Ácido (12*E*)-1-{2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]fenil}-2-(1-cianociclopropil)-8,8-dimetil-1,5,11-trioxo-4,6,10-trioxa-2-azatetradec-12-en-14-oico

35



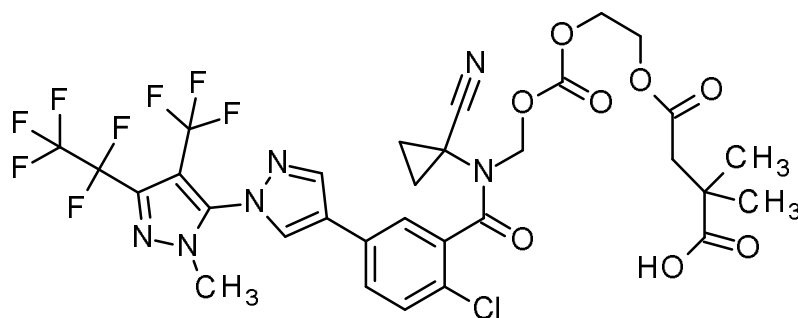
3-[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-H-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]-2,2-dimetilpropil (2E)-but-2-enodioato de *terc*-butilo (intermedio 86A, 280 mg, 323 μ mol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (16 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El solvente se destiló, el residuo se absorbió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m de acetonitrilo:agua + TFA al 0,01% 10:90->95:5). Se aislaron 88,2 mg (100 % de pureza, 34 % de rendimiento) del compuesto del título.

10 LC-MS (método 4): R_t = 4,18 min; MS (ESIpos): m/z = 811 [M+H]⁺

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0,892 (12,63), 0,925 (0,51), 0,982 (0,62), 1,379 (0,40), 1,483 (0,45), 1,668 (0,40), 1,759 (1,55), 2,521 (0,46), 3,823 (16,00), 3,915 (5,04), 6,687 (5,15), 7,604 (1,07), 7,619 (1,19), 7,843 (3,36), 7,854 (1,45), 8,561 (2,50), 8,830 (2,39).

15 **Ejemplo 40**

Ácido 1-[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-H-[1,3'-bipirazol]-4-il]fenil]-2-(1-cianociclopropil)-12,12-dimetil-1,5,10-trioxa-4,6,9-trioxa-2-azatridecan-13-oico



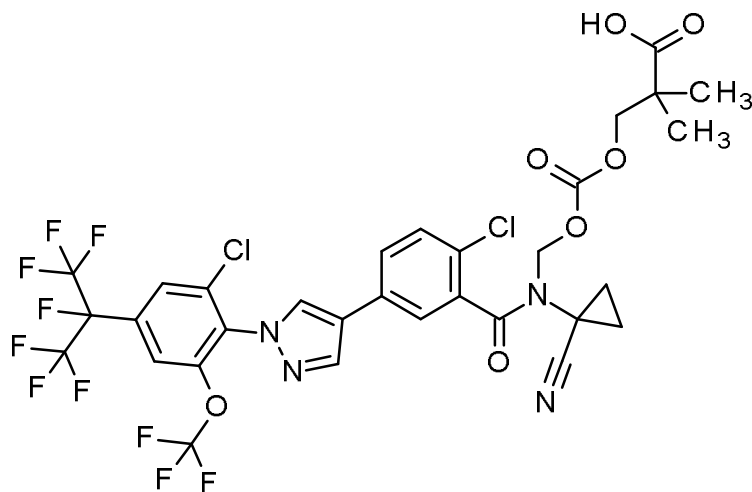
4-[2-[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-H-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]etil} 2,2-dimetilbutanodioato de *terc*-butilo (intermedio 87A, 55,3 mg, 64,7 μ mol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. El solvente se destiló, el residuo se absorbió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m de acetonitrilo:agua + TFA al 0,01% 10:90->95:5). Se aislaron 10,9mg (100 % de pureza, 21 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): R_t = 4,07 min; MS (ESIpos): m/z = 799 [M+H]⁺

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0,022 (0,51), 0,843 (0,46), 0,855 (0,88), 0,866 (0,41), 1,129 (14,61), 1,167 (0,78), 1,237 (3,81), 1,490 (0,53), 1,671 (0,42), 1,769 (1,56), 3,824 (16,00), 4,158 (2,44), 4,216 (0,82), 5,254 (0,41), 5,416 (0,41), 7,623 (1,28), 7,637 (1,49), 7,840 (2,01), 7,854 (1,28), 7,868 (1,12), 8,572 (2,76), 8,845 (2,61).

35 **Ejemplo 41**

Ácido 3-[[[2-cloro-5-[1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1H-pirazol-4-il]benzoil](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]-2,2-dimetilpropanoico



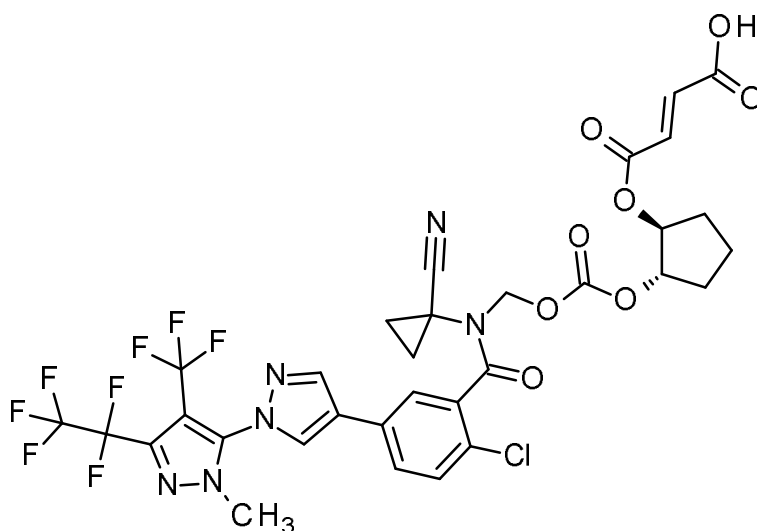
5 3-[[[(2-cloro-5-{1-[2-cloro-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il]benzoiil)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]-2,2-dimetilpropanoato de bencilo (intermedio 89A, 415 mg, 454 μ mol) se disolvió en acetato de etilo (200 ml) en una atmósfera de argón. Se agregó paladio sobre carbón al 10 % (22,0 mg) y la mezcla se hidrogenó durante 6 h a presión ambiente y temperatura ambiente. Luego el catalizador se retiró por filtración sobre una capa de tierra diatomácea y el solvente se destiló. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m, gradiente de agua-acetonitrilo con TFA al 0,01% en ambos eluyentes, 90:10->5:95). Se obtuvieron 299 mg (100 % de pureza, 80 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): $R_t = 4,54$ min; MS (ESIpos): $m/z = 823$ [M+H]⁺

15 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*⁶) δ [ppm]: 1,017 (4,00), 1,063 (16,00), 1,235 (0,82), 1,513 (0,87), 1,640 (0,77), 1,756 (3,11), 3,363 (1,74), 4,037 (1,81), 5,277 (0,68), 5,400 (0,59), 7,588 (1,42), 7,608 (1,78), 7,762 (0,76), 7,801 (4,81), 7,822 (2,28), 7,935 (4,90), 8,213 (5,67), 8,446 (4,01), 8,755 (4,30).

Ejemplo 42

20 **Ácido** (2*E*)-4-([[(1*S*,2*S*)-2-[[[[(2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*]-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoiil)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]ciclopentil]oxi)-4-oxobut-2-enoico



25 (1*S*,2*S*)-2-[[[[(2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*]-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoiil)(1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]ciclopentil (2*E*)-but-2-enodioato de *terc*-butilo (intermedio 90A, 57,6 mg, 66,6 μ mol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 min. El solvente se destiló, el residuo se absorbió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μ m de acetonitrilo:agua + TFA al 0,01% 10:90->95:5). Se aislaron 27,1 mg (100 % de pureza, 50 % de rendimiento) del

compuesto del título.

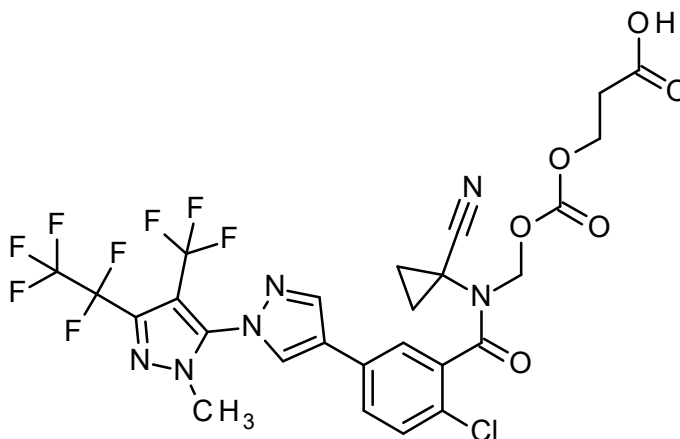
LC-MS (método 4): $R_t = 4,21$ min; MS (ESIpos): $m/z = 809$ $[M+H]^+$

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,236 (0,46), 1,494 (0,43), 1,643 (1,35), 1,694 (1,37), 1,756 (1,86), 2,033 (0,85), 2,070 (0,66), 2,572 (0,40), 3,820 (16,00), 4,884 (0,65), 5,065 (0,80), 6,612 (0,70), 6,638 (1,67), 6,674 (1,68), 6,699 (0,77), 7,606 (0,90), 7,619 (1,06), 7,835 (1,83), 7,856 (1,23), 8,554 (2,09), 8,825 (1,88).

Ejemplo 43

10

Ácido 3-[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-H-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]propanoico



15

3-[[[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-H-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzoil](1-cianociclopropil)amino]metoxi]carbonil]oxi]propanoato de *terc*-butilo (intermedio 91A, 250 mg, 331 μmol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (12 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 min. El solvente se destiló, el residuo se absorbió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μm de acetonitrilo:agua + TFA al 0,01% 10:90->95:5). El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente de ciclohexano:acetato de etilo 2:1-acetato de etilo metanol 4:1). Se aislaron 42,9 mg (100 % de pureza, 19 % de rendimiento) del compuesto del título. LC-MS (método 4): $R_t = 3,85$ min; MS (ESIpos): $m/z = 699$ $[M+H]^+$

20

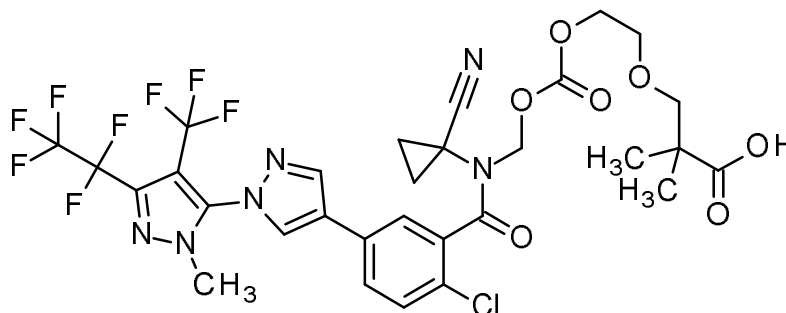
25

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1,494 (1,33), 1,650 (1,10), 1,759 (4,94), 2,085 (16,00), 2,344 (0,66), 2,355 (0,41), 2,384 (0,45), 2,423 (0,73), 2,613 (0,57), 2,652 (1,15), 3,421 (6,26), 3,598 (0,49), 3,608 (0,83), 3,619 (0,50), 3,697 (0,41), 3,807 (2,81), 4,191 (2,93), 4,348 (0,56), 5,259 (0,89), 5,393 (0,98), 7,618 (2,64), 7,631 (3,04), 7,787 (0,65), 7,820 (4,69), 7,850 (3,42), 7,864 (3,28), 8,557 (6,79), 8,830 (7,19), 12,411 (0,42).

Ejemplo 44

30

Ácido 1-[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-H-[1,3'-bipirazol]-4-il]fenil]-2-(1-cianociclopropil)-11,11-dimetil-1,5-dioxo-4,6,9-trioxa-2-azadodecan-12-oico



35

1-[2-cloro-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'-H-[1,3'-bipirazol]-4-il]fenil]-2-(1-cianociclopropil)-11,11-dimetil-1,5-dioxo-4,6,9-trioxa-2-azadodecan-12-oato de *terc*-butilo (intermedio 92A, 108 mg, 131 μmol) se disolvió en TFA al 30 % en DCM (11 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El solvente se destiló, el residuo se absorbió en acetonitrilo y se purificó por HPLC preparativa (RP C-18 10 μm de acetonitrilo:agua + TFA al

0,01% 10:90->95:5). Se aislaron 80,0 mg (100 % de pureza, 79 % de rendimiento) del compuesto del título.

LC-MS (método 4): $R_t = 4,24$ min; MS (ESIpos): $m/z = 771 [M+H]^+$

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0,005 (0,68), 1,029 (10,00), 1,076 (1,10), 1,760 (1,36), 2,515 (0,65), 2,518 (0,72), 2,521 (0,57), 2,572 (0,51), 3,391 (0,96), 3,548 (1,76), 3,819 (16,00), 4,119 (0,85), 7,615 (0,76), 7,628 (0,87), 7,826 (1,26), 7,847 (0,95), 7,861

10 **Ejemplos fisicoquímicos y biológicos: evaluación de la estabilidad del profármaco y liberación del compuesto original**

Preparación de la solución amortiguadora PBS pH 7,4: 90 g de cloruro de sodio, 13,61 g dihidrogenofosfato de potasio, 83,35 g de hidróxido de sodio acuoso 1M se disolvieron en agua. Se agregó más agua hasta un volumen total de 1 l. Esta solución se diluyó 1:10 con agua. Eventualmente, el pH se ajustó a pH 7,4 por la adición de ácido fosfórico.

Se usó solución amortiguadora de ácido cítrico pH 3,0: amortiguador de ácido cítrico comercialmente disponible (pH 3) de Fluka (art. No 31046) que contenía 8,47 g de ácido cítrico, 3,49 g de cloruro de sodio y 0,82 g de hidróxido de sodio.

20 **Ejemplos fisicoquímicos y biológicos**

Evaluación de la estabilidad del profármaco y liberación del compuesto original

25 Preparación de la solución amortiguadora PBS pH 7,4: 90 g de cloruro de sodio, 13,61 g dihidrogenofosfato de potasio, 83,35 g de hidróxido de sodio acuoso 1M se disolvieron en agua. Se agregó más agua hasta un volumen total de 1 l. Esta solución se diluyó 1:10 con agua. Eventualmente, el pH se ajustó a pH 7,4 por la adición de ácido fosfórico.

30 Se usó solución amortiguadora de ácido cítrico pH 3,0: amortiguador de ácido cítrico comercialmente disponible (pH 3) de Fluka (art. No 31046) que contenía 8,47 g de ácido cítrico, 3,49 g de cloruro de sodio y 0,82 g de hidróxido de sodio.

35 **Ejemplo biológico B1**

Medición de la solubilidad en amortiguador a pH 6,5

Se disuelven 2 - 4 mg del compuesto de prueba en DMSO para alcanzar una concentración de 50 g/l (solución A). A 10 μl de esta solución, se le agregan 960 μl de amortiguador PBS pH 6,5 (concentración final: 515 $\mu\text{g/l}$); la mezcla se agita durante 24 h a ta en una placa de 96 pocillos. Una alícuota se centrifuga a 42000 rpm durante 30 min. El sobrenadante se diluye con acetonitrilo/agua (8:2) 1:10 y 1:1000 resp. Estas muestras diluidas se analizan por LC-MSMS. Los resultados se proveen en la Tabla 0, a continuación.

45 Calibración: 10 μl de la solución A se diluyen con 823 μl de DMSO (concentración final: 600 $\mu\text{g/ml}$), que se diluye adicionalmente con acetonitrilo/agua 8:2 por un factor de 100 (provee la solución B).

La curva de calibración se obtiene de la solución B por dilución adicional con acetonitrilo/agua 8:2 con concentraciones objetivo de 1,2 -12 - 60 - 600 ng/ml e inyectando estas cuatro soluciones para medición de MS.

50 Optimización del método MS: La solución B se utiliza para la optimización del método MS.

Amortiguador PBS: 6,18 g de cloruro de sodio y 3,96 g de dihidrógenofosfato de sodio se disuelven en 1L de agua destilada, el pH se ajusta a 6,5 con hidróxido de sodio 1N.

55 **Condiciones de LC y MS:**

Optimización de LC-MSMS: Las siguientes configuraciones se usaron para optimización.

60 AB Sciex TRIPLE QUAD 4500, Agilent 1260 Infinity (G1312B), desgasificador (G4225A), horno de columna (G1316C y G1316A), sistema de inyección CTC Analytics PAL HTS-xt

Eluyente A: 0,5 ml de ácido fórmico, (50 % de resistencia)/ l agua, Eluyente B: 0,5 ml de ácido fórmico, (50 % de resistencia) / l acetonitrilo

65

ES 2 928 961 T3

	tiempo [min]	flujo [μ l/min]	% B
	0,00	200	70
	0,08	200	70
5	0,09	25	70
	0,60	25	70
	0,65	200	70
	1,10	200	70

10 Automuestreador: sin configuración de autoinyección adelante; columna: capilar acero inoxidable, temperatura del horno: 22 °C; velocidad de flujo: gradiente de flujo, volumen inyectado: 2 μ L.

Waters Quattro Micro MS, Agilent 1100 (G1312A), desgasificador (G1322A), horno de columna (G1316A), sistema de inyección HTS CTC Analytics PAL, eluyentes como antecede

	tiempo [min]	flujo [μ l/min]	% B
	0,00	250	70
15	1,50	250	70

20 Automuestreador con configuración de autoinyección adelante; columna: capilar acero inoxidable, temperatura del horno: 22 °C; velocidad de flujo: gradiente de flujo, volumen inyectado: 5 μ L.

Método MS: Análisis de inyección de flujo (FIA) para optimización („MS-OPTI“); modo de ionización ABSciex-MS: ESI-pos/neg, Waters-MS: ESI-pos

25 Método HPLC para cuantificación MSMS:

Las siguientes condiciones se usaron para cuantificación:
Eluyente A, B como antes

30 ABSciex-MS

	tiempo [min]	% A	% B
	0	90	10
	0,5	5	95
35	0,84	5	95
	0,85	90	10
	1,22	90	10

40 Automuestreador sin configuración de autoinyección adelante; columna: Waters OASIS HLB, 2,1 x 20 mm, 25 μ , temperatura de la columna: 30 °C, velocidad de flujo: 2,5 ml/min; volumen inyectado: 2 μ l, Divisor (antes de MS) 1:20.

Waters-MS

Gradiente como antes

45 Automuestreador con configuración de autoinyección adelante; columna: capilar acero inoxidable, columna: Waters OASIS HLB, 2,1 x 20 mm, 25 μ , temperatura de la columna: 30 °C, velocidad de flujo: 2,5 ml/min; volumen inyectado: 5 μ L, Divisor (antes de MS) 1:20, método MS: Monitoreo de reacción múltiple (MRM).

50 Tabla 0: Solubilidad de los compuestos de ejemplo a pH 6,5

Ejemplo n.º	mg/ml
1	5
2	4
3	6
4	2
5	2
6	4
7	3

(continuación)

Ejemplo n.º	mg/ml
8	1
9	5
10	3
11	2
12	3
13	7
14	19
15	1
16	2
17	2
18	3
19	42
20	212
21	136
22	17
23	50
24	57
25	98
26	96
27	147
28	76
29	35
30	398
31	168
32	41
35	8
36	16
37	7
38	37
39	43
40	43
41	4
42	38

Ejemplo biológico B2**5 Medición de la estabilidad de profármacos en amortiguador a pH 7,4**

Medición: 0,15 mg del compuesto de prueba se disolvieron en 0,1 ml de dimetilsulfóxido y 0,4 ml de acetonitrilo. Para una disolución completa, el recipiente de HPLC con la solución de muestra se agitó y se trató con ultrasonido. Luego se agregaron 1,0 ml de solución amortiguadora PBS pH 7,4 y la muestra se agitó en vórtex. La solución de muestra se analizó por HPLC (método 8) para determinar la cantidad de compuesto de prueba en un momento particular en un período de 24 h a 37 °C. Las áreas pico, dadas como porcentaje del área total, se usan para cuantificación. Además, la mezcla de reacción se analizó por el método 9 (HPLC-MS) en el punto de tiempo final.

Tabla 1: Estabilidad de los compuestos de ejemplo a pH 7,4

Compuesto de Ejemplo N.º	% de recuperación luego de 24 h
1	100
2	98
3	99
4	99
5	99
6	98
7	99
8	98
9	98
10	100
11	100
12	95
13	92
14	100
15	98
16	100
17	100
18	100
19	95
20	83
21	99
22	100
23	100
24	100
25	100
26	100
27	90
28	95
29	100
30	96
31	99
32	100
33	96
34	96
35	100
36	98
37	84
38	98
39	99
40	97

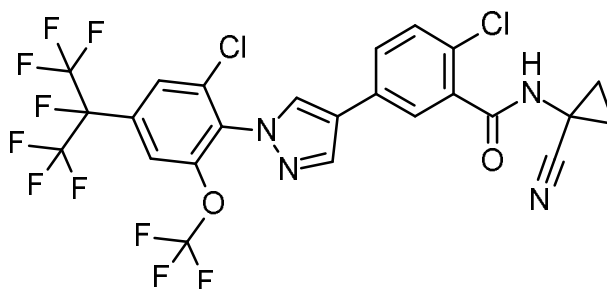
(continuación)

Compuesto de Ejemplo N.º	% de recuperación luego de 24 h
41	99
42	99
43	98

Ejemplo biológico B3**5 Medición de liberación del compuesto original en plasma de rata**

1 mg del compuesto de prueba se disolvió en 0,5 ml de acetonitrilo/dimetilsulfóxido 9:1. Para una disolución completa, el recipiente de HPLC se agitó y se trató con ultrasonido. Se agregaron 20 µl de esta solución a 1 ml de plasma de rata (plasma Li-heparina, rata Hannover-Janvier, RjHan macho) con agitación en vórtex a una temperatura de 37 °C. Se tomaron alícuotas (100 µL cada una) a 0,17, 0,5, 1, 1,5, 2 y 4 horas. Cada alícuota se transfirió a un recipiente que contenía 300 µL de amortiguador de ácido cítrico/ acetonitrilo/ a pH 3 8:2. Estas soluciones se centrifugaron a 5000 rpm durante 10 minutos. El sobrenadante se analizó por HPLC (Método 8) para determinar la cantidad de compuesto de prueba. Además, la mezcla de reacción se analizó por el método 9 (HPLC-MS) en el punto de tiempo final. Se monitorearon tanto la reducción de la concentración de profármaco como el aumento de la concentración del compuesto original. Todos los datos se dan como área porcentual de profármaco en t₀.

El compuesto original **A** significa 2-Clor-5-{1-[2-clor-4-(1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan-2-il)-6-(trifluorometoxi)fenil]-1*H*-pirazol-4-il}-*N*-(1-cianociclopropil)benzamida (CAS-RN 1771742-44-9).



El compuesto original **B** significa 2-cloro-*N*-(1-cianociclopropil)-5-[2'-metil-5'-(pentafluoroetil)-4'-(trifluorometil)-2'*H*-[1,3'-bipirazol]-4-il]benzamida (CAS-RN 1621436-41-6)

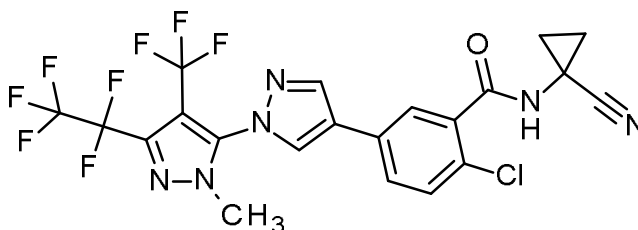


Tabla 2: Degradación de profármacos en plasma de rata y liberación de fármaco original.

Ejemplo n.º	% de recuperación de profármaco en diferentes puntos de tiempo						Fármaco original	% de fármaco original 4 h
	0,17 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	4 h		
1	12	0	0	0	0	0	A	74
2	26	0	0	0	0	0	A	73
3	37	0	0	0	0	0	A	104
4	0	0	0	0	0	0	A	99
5	0	0	0	0	0	0	A	102

(continuación)

Ejemplo n.º	% de recuperación de profármaco en diferentes puntos de tiempo						Fármaco original	% de fármaco original 4 h
	0,17 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	4 h		
6	49	33	22	19	7	0	A	78
7	44	27	12	0	0	0	A	99
8	30	0	0	0	0	0	A	110
9	26	0	0	0	0	0	A	99
10	50	7	0	0	0	0	A	76
11	74	41	18	10	0	0	A	101
12	9	0	0	0	0	0	A	107
14	0	0	0	0	0	0	A	99
15	0	0	0	0	0	0	A	102
16	37	13	0	0	0	0	A	92
17	41	16	6	0	0	0	A	100
18	78	52	33	23	16	5	A	95
19	97	97	96	96	94	95	A	10
21	0	0	0	0	0	0	B	114
22	35	0	0	0	0	0	B	74
23	0	0	0	0	0	0	B	102
24	65	41	22	12	0	0	B	100
25	9	0	0	0	0	0	B	72
26	36	0	0	0	0	0	B	101
28	0	0	0	0	0	0	B	99
29	0	0	0	0	0	0	B	103
30	96	95	93	88	89	70	B	29
31	5	0	0	0	0	0	B	101
32	0	0	0	0	0	0	B	100
33	26	0	0	0	0	0	B	102
34	25	0	0	0	0	0	B	64
35	63	29	10	3	0	0	A	99
36	90	78	67	56	48	28	A	75
38	36	18	0	0	0	0	B	104
39	0	0	0	0	0	0	B	81
40	0	0	0	0	0	0	B	99
41	25	0	0	0	0	0	A	107
42	27	5	0	0	0	0	B	84
43	69	38	20	8	4	0	B	101

Ejemplo biológico B4**5 Medición de liberación del compuesto original en plasma de perro**

10 1 mg del compuesto de prueba se disolvió en 0,5 ml de acetonitrilo/dimetilsulfóxido 9:1. Para una disolución completa, el recipiente de HPLC se agitó y se trató con ultrasonido. Se agregaron 20 µl de esta solución a 1 ml de plasma de perro (Beagle) con agitación en vórtex a una temperatura de 37 °C. Se tomaron alícuotas (100 µL cada una) a 0,17, 0,5, 1, 1,5, 2 y 4 horas. Cada alícuota se transfirió a un recipiente que contenía 300 µL de amortiguador de ácido cítrico/ acetonitrilo/ a pH 3 80:20. Estas soluciones se centrifugaron a 5000 rpm durante 10 minutos. El sobrenadante se analizó por HPLC (Método 8) para determinar la cantidad de compuesto de prueba. Además, la mezcla de reacción se analizó por el método 9 (HPLC-MS) en el punto de tiempo final.

Se monitorearon tanto la reducción de la concentración de profármaco como el aumento de la concentración del compuesto original. Todos los datos se dan como área porcentual de profármaco en t_0 .

Tabla 3: Degradación de profármacos en plasma de perro

Compuesto de Ejemplo N.º	% de recuperación en los puntos de tiempo indicados						Fármaco original	% Fármaco original
	0,17 h	0,5 h	1 h	1,5 h	2 h	4 h		4 h
1	100	100	100	88	82	54	A	32

5

Ejemplo biológico B5

Evaluación de farmacocinética (in vivo)

10 Para evaluar la farmacocinética de las sustancias de prueba in vivo, estas sustancias de prueba se disuelven en vehículos de formulación apropiados (etanol, dimetil sulfóxido, PEG400, glicerol, formal, etc.) o mezclas de estos. Luego las sustancias de prueba se administran a ratas o perros por vía intravenosa, oral o subcutánea. La administración intravenosa se realiza en forma de bolo. Las dosis administradas habitualmente varían de 0,1 a 5 mg/kg, sin embargo, las dosis para administración subcutánea y oral pueden exceder este intervalo hasta dosis de 15 30 mg/kg. Las muestras de sangre se extraen mediante un catéter, desangrado o punción venosa en recipientes que contienen anticoagulantes apropiados, como heparinato de litio o EDTA de potasio. El plasma se genera a partir de la sangre mediante centrifugación. Se toman muestras de sangre en un intervalo de tiempo apropiado que habitualmente dura hasta 144 h después de la administración. De ser necesario, también se pueden tomar muestras de puntos de tiempo posteriores. De ser posible, los puntos de tiempo se eligen de modo de describir la fase de absorción inicial, la concentración máxima en plasma ($C_{máx}$) y la exposición dentro de cierto intervalo de tiempo (AUC(0-t)). Además, también es posible recuperar muestras de órganos, tejidos y orina. La medición cuantitativa de la sustancias de prueba en las muestras se realiza usando curvas de calibración en los matrices correspondientes. El contenido de proteína de las muestras se precipita usando acetonitrilo o metanol. A partir de allí, las muestras se separan usando HPLC en combinación con columnas de cromatografía de fase inversa. El sistema de HPLC se acopla a un espectrómetro de masas triple cuadrupolo mediante una interfaz de electropulverización. La evaluación de los perfiles de concentración en plasma/tiempo se evalúan después usando un programa de evaluación farmacocinética validado.

20 La exposición del compuesto original **A** dentro de cierto intervalo de tiempo mostrado como AUC(0-t) en las tablas 4-6 se usó para evaluar la conversión del profármaco en fármaco y la absorción del profármaco en comparación con el compuesto original *in vivo*, respectivamente. La comparación de exposiciones después de la administración intravenosa del compuesto original **A** y los profármacos mostró la cantidad de profármaco que se convirtió en el original. La comparación de exposiciones después de la administración subcutánea u oral del compuesto original y los profármacos mostró además características de absorción alteradas de profármacos en comparación con el compuesto original. La biodisponibilidad relativa (F_{rel}) se usó para describir la exposición del compuesto original después de la administración del profármaco en comparación con la exposición del compuesto original después de la administración directa del compuesto **A** que se normalizó a 100 %.

40 Tabla 4: AUC del compuesto original A después de la administración intravenosa de los ejemplos de profármaco y después de la administración intravenosa del compuesto original A.

Después de la administración de	Unidades	Concentración del compuesto original A					
		Compuesto original A	Compuesto de Ejemplo 4	Compuesto de Ejemplo 3	Compuesto de Ejemplo 1	Compuesto original A	Compuesto de Ejemplo 1
Vía de administración		bolo iv					
Especie		Rata				Perro	
AUC(0-144 h) _{norm}	kg·h/l	11	5,4	5,6	8,5		
AUC(0-72 h) _{norm}	kg·h/l					6,0	4,6

(continuación)

	Unidades	Concentración del compuesto original A					
Después de la administración de		Compuesto original A	Compuesto de Ejemplo 4	Compuesto de Ejemplo 3	Compuesto de Ejemplo 1	Compuesto original A	Compuesto de Ejemplo 1
Después de la administración de		Ejemplo 6					
Vía de administración		bolo iv	Ejemplo 8	Ejemplo 17	Ejemplo 18		
Especie		Rata					
AUC(0-144 h) _{norm}	kg·h/l	7,1					
AUC(0-72 h) _{norm}	kg·h/l		5,1	4,4	4,1		
Después de la administración de		Ejemplo 6					

Tabla 5: AUC del compuesto original A después de la administración subcutánea de los ejemplos de profármaco y después de la administración subcutánea del compuesto original A.

	Unidades	Concentración del compuesto original A					
Después de la administración de		Compuesto original A	Compuesto de Ejemplo 4	Compuesto de Ejemplo 3	Compuesto de Ejemplo 1	Compuesto original A	Compuesto de Ejemplo 1
Vía de administración		sc					
Especie		Rata				Perro	
AUC(0-144 h) _{norm}	kg·h/l	1,7	6,8	3,8	6,4		
AUC(0-384 h) _{norm}	kg·h/l					1,0	17
F _{rel} *	%	100	413	233	387	100	1688
Después de la administración de		Ejemplo 6	Ejemplo 8	Ejemplo 17	Ejemplo 18	Ejemplo 18**	
Vía de administración		sc					
Especie		Rata				Perro	
AUC(0-144 h) _{norm}	kg·h/l	9,0	2,2	3,1	5,6		
AUC(0-384 h) _{norm}	kg·h/l					11,8	
F _{rel} *	%	526	127	184	329	1178	
*F _{rel} calculada en función de AUC(0-t) _{norm}							
**La sustancia de prueba se disolvió en triacetina							

Tabla 6: AUC del compuesto original A después de la administración oral de los ejemplos de profármaco y después de la administración oral del compuesto original A.

	Unidades	Concentración del compuesto original A	
Después de la administración de		Compuesto de Ejemplo 1	Compuesto original A
Vía de administración		po	
Especie		Rata	
Administración de dosis		20	

(continuación)

	Unidades	Concentración del compuesto original A	
Después de la administración de		Compuesto de Ejemplo 1	Compuesto original A
Administración de dosis unitaria		mg/kg	
AUC(0-24) _{norm}	kg·h/l	1,4	0,37
F*	%	54	14
*F calculada en función de AUC(0-24) _{norm}			

Ejemplo biológico B6

5 **Medición de la actividad antiparasitaria después de la administración de un profármaco a las ratas**

Los compuestos se disolvieron en el volumen apropiado de glicerol formal (p.a.) justo antes de la administración a los animales (el volumen de dosis se ajustó a 0,03 ml/kg de peso corporal). 5 ratas por grupo se inyectaron intraperitonealmente o subcutáneamente.

10 Las ratas se infectaron con 30 ninfas de *Dermacentor variabilis* en los días de estudio -2, 7, 14, 21, 28, 35 y 30 pulgas *Ctenocephalides* adultas los días de estudio -1, 8, 15, 22, 29, 36.

15 Se realizaron conteos de parásitos los días del estudio 2, 9, 16, 23, 30, 37.

El porcentaje de eficacia se calculó como cantidad de parásitos promedio aritmético como cantidad de pulgas vivas agarradas y cantidad de pulgas vivas en el grupo de estudio correspondiente en comparación con los conteos de parásitos en un grupo de control tratado con placebo. La infestación de grupos con una eficacia menor que 75 % en dos ocasiones de conteo consecutivas se terminará para el parásito correspondiente.

20 Ambos tratamientos de profármaco SC (ejemplo 1 y ejemplo 4) son superiores en su eficacia en pulgas y garrapatas en ratas respecto del fármaco original que también se inyectó subcutáneamente.

25 Tabla 7: Eficacia in vivo del compuesto original A y formulaciones de ejemplo de profármaco aplicadas i.p. o sc en ratas

Ejemplo	Dosis mg/kg]	Administración tipo	Parásito	SD2	SD9	SD16	SD23	SD30	SD37	SD42
Compuesto original A	10	ip	CF A	84	68	71	nc	nc	nc	nc
			DV N	96	87	83	93	53	32	nc
		sc	CF A	53	44	nc	nc	nc	nc	nc
			DV N	72	61	nc	nc	nc	nc	nc
Compuesto de Ejemplo 1	13,33	sc	CF A	100	100	100	99	81	75	79
			DV N	99	100	100	100	77	90	81
Compuesto de Ejemplo 2	13,98	sc	CF A	99	93	99	97	66	76	69
			DV N	98	98	96	99	99	97	82
Ejemplo 3	13,36	sc	CF A	97	97	93	86	76	72	nc
			DV N	99	99	100	77	57	49	nc
Ejemplo 4	13,98	sc	CF A	99	93	99	97	66	76	nc
			DV N	98	98	96	99	99	97	nc
Ejemplo 6	13,95	sc	CF A	100	100	94	73	59	100	nc
			DV N	100	100	100	78	58	31	nc
Ejemplo 7	13,98	sc	CF A	100	98	99	91	86	66	nc
			DV N	99	100	96	98	89	46	nc
Ejemplo 18	13,08	sc	CF A	100	97	94	82	76	75	nc
			DV N	100	100	100	82	74	47	nc
Ejemplo 35	13,65	sc	CF A	100	100	98	87	70	49	nc
			DV N	100	99	80	97	80	53	nc
Ejemplo 36	13,25	sc	CF A	No hay datos	100	93	99	80	67	nc
			DV N	No hay datos	96	88	99	89	68	Nc

CF = *Ctenocephalides felis*; DV = *Dermacentor variabilis*; A = adulto; N = ninfa

Ejemplo biológico B7

Medición de la actividad antiparasitaria después de la administración de un profármaco a los perros

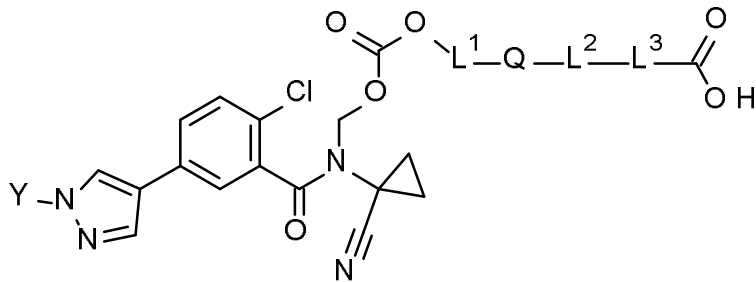
- 5 Los compuestos se disolvieron en el volumen apropiado de glicerol formal (p.a.) justo antes de la administración a los animales (el volumen de dosis se ajustó a 0,1 ml/kg de peso corporal). Los perros recibieron una inyección intravenosa subcutánea respectiva (véase tabla 8 para más detalles).
- 10 Los perros se infectaron con ectoparásitos de acuerdo con la tabla el día 1 del estudio antes de continuar con pulgas, 2 días antes de continuar con pulgas de RS, IR, DV y 3 días antes de continuar con pulgas de AA. Con este objetivo, los perros se colocaron en una caja etiquetada individualmente con ventanas de red. Las garrapatas se liberaron en el lomo de los perros y se las dejó dispersarse y entrar en el pelo sin molestarlas. El perro permaneció en la caja por aproximadamente 120 minutos con la tapa cerrada y la luz apagada en la habitación. Para las infestaciones con pulgas, los recipientes de pulgas se abrieron en la jaula del animal y se aplicaron pulgas en el lomo del perro entre los hombros.
- 15 Los conteos de parásitos se realizaron como se indica en la Tabla 8. Los conteos de pulgas, inclusive la eliminación de *I. ricinus*, *R. sanguineus* y *D. variabilis* se realizaron 48(±4) horas después de la infestación. Los conteos de pulgas, inclusive la eliminación de *A. americanum* se realizaron 72(±4) horas después de la infestación. Los conteos de pulgas se realizaron 24(±4) horas después de la infestación.
- 20 Cada día de evaluación de parásitos, se calculó el porcentaje de eficacia como cantidad de parásitos promedio aritmético como cantidad de pulgas vivas agarradas y vivas libres y cantidad de pulgas vivas en el grupo de estudio correspondiente en comparación con conteos de parásitos en un grupo de control no tratado con placebo.
- 25 En función de los resultados de estas infestaciones, se puede alcanzar una eficacia de cinco meses del profármaco "1" contra *D. variabilis* como especies menos sensibles.

Tabla 8: La eficacia in vivo de formulaciones originales y de profármaco aplicadas iv o sc en perros

Compuesto	Tratamiento	Dosis [mg/kg]	Estudio	Parásito	% de eficacia el mes de estudio					
					1	2	3	4	5	6
A	Iv	2 x 5	1	CF	100	100	100	100	100	100
A	Iv	2 x 5	1	DV	98	99	100	95	98	84
A	Iv	2 x 5	1	IR	100	100	100	100	98	98
A	Iv	2 x 5	1	RS	100	100	100	100	100	99
A	Iv	2 x 5	2	AA	100	99	99	99	95	98
A	Sc	5	3	DV						19
A	Sc	5	3	IR						3
A	Sc	5	3	RS						50
A	Sc	5	3	AA						90
1	Sc	13,33 (= 10 original)	4	DV				96	100	77

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I)



(I)

5 en la que

Q es O o está ausente;

L¹ es alcanodiilo C₂-C₄ lineal, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₄ y cicloalquilo C₃-C₆, en donde dos sustituyentes alquilo C₁-C₄ pueden formar un anillo junto con el átomo de carbono al que están unidos; o

es un resto (CH₂)_n-X-(CH₂)_m en donde n y m son independientemente 0, 1 o 2 y

X es cicloalcanodiilo C₃-C₇, que está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄; o

L¹ está ausente;

con la condición de que en caso de que L¹ esté ausente, Q también esté ausente;

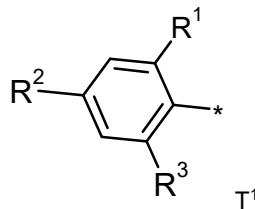
L² es C=O o está ausente,

L³ es alcanodiilo C₁-C₄ lineal, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ y halógeno, en donde dos sustituyentes alquilo C₁-C₄ pueden formar un anillo junto con el átomo de carbono al que están unidos; o

es un grupo (CH₂)_n-(CH=CH)-CH₂)_m, que está opcionalmente sustituido con hasta 2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₅ y halógeno, en donde n y m son independientemente 0, 1 o 2; o

es cicloalcanodiilo C₃-C₇, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₄ y halógeno;

Y se selecciona de T¹

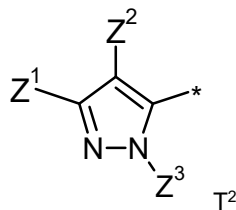


T¹

en donde

cada uno de R¹, R² y R³ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido con halógeno lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₆ sustituido con halógeno, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con halógeno, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, N-alquilamino C₁-C₆, N,N-dialquilamino C₁-C₆, N-alcoxi C₁-C₃-alquilamino C₁-C₄ y 1-pirrolidinilo

o T²



T²

en donde

5 cada uno de Z¹ y Z² se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado sustituido con halógeno, alcoxi C₁-C₆ sustituido con halógeno, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con halógeno, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfinilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, N-alquilamino C₁-C₆, N,N-dialquilamino C₁-C₆, N-alcoxi C₁-C₃-alquilamino C₁-C₄ y 1-pirrolidinilo; y
 Z³ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo o hetarilo, que pueden estar sustituidos independientemente unos de los otros con 1 a 5 sustituyentes que se seleccionan de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, amino, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, hidroxicarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbamoilo, cicloalquilcarbamoilo y fenilo

10 y las sales de estos.

15 2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

Q es O;
 L² es C=O;
 L³ es un grupo (CH₂)_n-(CH=CH)-CH₂)_m, que está opcionalmente sustituido con hasta 2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₅ y halógeno, en donde
 20 n y m son independientemente 0, 1 o 2; y
 L¹ tiene el significado como se define en la reivindicación 1;

y las sales de estos.

25 3. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en donde

30 Q es O;
 L² es C=O;
 L³ es un grupo (CH₂)_n-(CH=CH)-CH₂)_m, en donde n y m son 0; y
 L¹ tiene el significado como se define en la reivindicación 1;

y las sales de estos.

35 4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

40 Q es O
 L² es C=O
 L³ es alcanodiilo C₁-C₄ lineal, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ y halógeno, en donde dos sustituyentes alquilo C₁-C₄ pueden formar un anillo junto con el átomo de carbono al que están unidos; y
 L¹ tiene el significado como se define en la reivindicación 1;

45 y las sales de estos.

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

50 Q es O;
 L² está ausente;
 L³ es alcanodiilo C₁-C₄ lineal, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ y halógeno, en donde dos sustituyentes alquilo C₁-C₄ pueden formar un anillo junto con el átomo de carbono al que están unidos; y
 55 L¹ tiene el significado como se define en la reivindicación 1;

y las sales de estos.

60 6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

L¹, L² y Q están ausentes; y
 L³ tiene el significado como se define en la reivindicación 1;

65 y las sales de estos.

7. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se aplican una o más de las siguientes condiciones

5 Q es O;
y/o

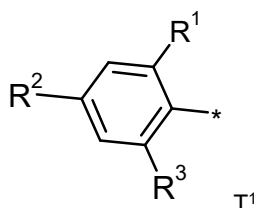
10 L¹ es alcanodiilo C₂-C₄ lineal, que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁-C₄, en donde dos sustituyentes alquilo C₁-C₄ pueden formar un anillo junto con el átomo de carbono al que están unidos
y/o

15 L² es C=O
y/o

20 L³ es un grupo (CH₂)_n-(CH=CH)-CH₂)_m, que está opcionalmente sustituido con hasta 2 grupos que se seleccionan independientemente de alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₅ y halógeno, en donde n y m son independientemente 0, 1 o 2, preferentemente n y m son 0;
y las sales de estos.

8. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde

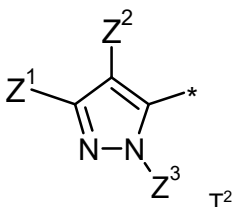
25 Y se selecciona de T¹



30 en donde

35 cada uno de R¹, R² y R³ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₃, alquilo C₁-C₃ sustituido con halógeno, lineal o ramificado, alcoxi C₁-C₃ sustituido con halógeno, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido con halógeno y 1-pirrolidinilo, preferentemente cada uno de R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo C₁-C₃ sustituido con halógeno, lineal o ramificado y alcoxi C₁-C₃ sustituido con halógeno;

o T²



40 en donde

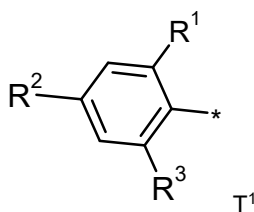
45 Z¹ representa alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₃, que pueden estar sustituidos independientemente unos de los otros con 1 a 5 sustituyentes que se seleccionan de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃, preferentemente Z¹ representa alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado o cicloalquilo C₃-C₆, que pueden estar sustituidos independientemente unos de los otros con 1 a 5 sustituyentes de halógeno;
50 Z² representa halógeno, ciano, nitro, amino o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilsulfanilo C₁-C₆, alquilsulfonilo C₁-C₆, que independientemente unos de otros pueden estar sustituidos con 1 a 5 sustituyentes que se seleccionan de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃, preferentemente Z² representa alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado, que puede estar sustituido con 1 a 5

sustituyentes de halógeno, preferentemente con 1 a 3 sustituyentes de halógeno, más preferentemente trifluorometilo, o Z² representa nitro, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, flúor, cloro, bromo, yodo; y Z³ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, arilo o heterilo, que pueden estar sustituidos independientemente unos de los otros con 1 a 5 sustituyentes que se seleccionan de hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃, preferentemente Z³ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado que puede estar sustituido con 1 a 5 sustituyentes que se seleccionan de hidroxilo, halógeno, alquilo C₁-C₃ y alcoxi C₁-C₃;

y las sales de estos.

9. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde

Y se selecciona de T¹



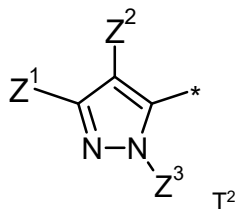
en donde

R¹ es halógeno, preferentemente flúor, bromo o cloro, más preferentemente cloro;

R² es alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado sustituido con 1 a 7 halógenos, preferentemente alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado sustituido con 1 a 7 flúor, más preferentemente CF₃, C₂F₅ o C₃F₇; y

R³ es alcoxi C₁-C₃ sustituido con 1 a 3 halógenos, preferentemente alcoxi C₁-C₃ sustituido con 1 a 3 flúor, más preferentemente OCF₃, OC₂F₅ u OC₃F₇;

o T²



en donde

Z¹ representa alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado o cicloalquilo C₃-C₆, sustituido con 1 a 5 sustituyentes de halógeno, preferentemente trifluorometilo, 1-clorociclopropilo, 1-fluorociclopropilo o pentafluoroetilo, más preferentemente trifluorometilo o pentafluoroetilo;

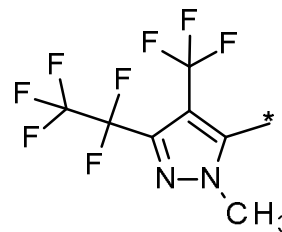
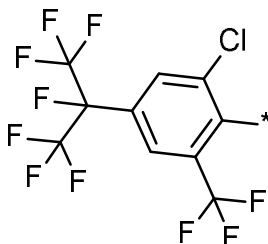
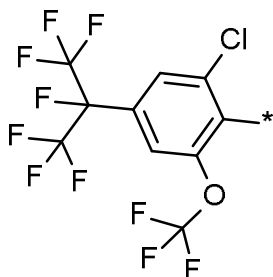
Z² representa alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado sustituido con 1 a 3 sustituyentes de halógeno o

Z² representa nitro, metilsulfanilo, metilsulfinilo, metilsulfonilo, flúor, cloro, bromo, yodo; preferentemente Z² representa alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado sustituido con 1 a 3 flúor, más preferentemente trifluorometilo; y

Z³ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; preferentemente alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado; más preferentemente hidrógeno, metilo, etilo o n-propilo;

y las sales de estos.

10. Compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde T1 está representado por uno de los siguientes grupos T1-1, T1-2 o T1-3:



T1-1

T1-2

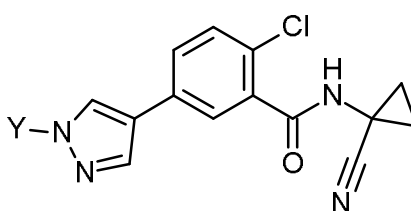
T2-1

11. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que opcionalmente comprende al menos un componente adicional que se selecciona de adyuvantes, excipientes, solventes y/o al menos un principio farmacéuticamente activo adicional.

5 12. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, para su uso en administración subcutánea u oral.

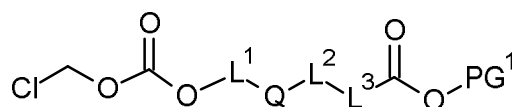
10 13. Compuestos o las composiciones farmacéuticas de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el control de parásitos en animales, preferentemente para controlar insectos y arácnidos, que preferentemente se seleccionan del grupo de *Chelicerata*, tal como preferentemente garrapatas, moscas, *Acari* y ácaros, preferentemente en animales de compañía tales como gatos y perros.

15 14. Proceso para preparar los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto (A)



(A)

20 con un grupo (B)



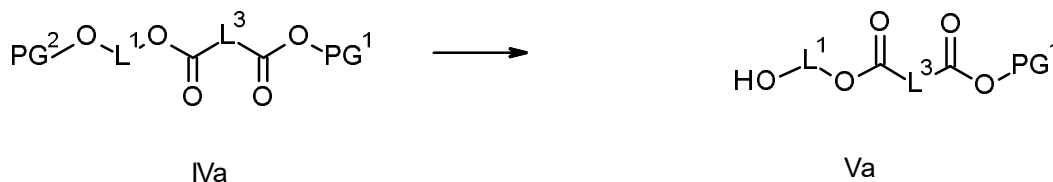
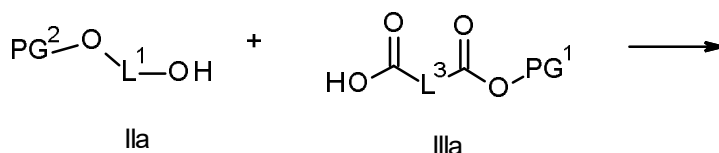
(B)

en donde

30 Y, Q, L¹, L² y L³ tienen el significado como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y en donde PG¹ representa un grupo protector o hidrógeno para formar los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) y donde en los casos donde PG¹ no sea hidrógeno, la desprotección se lleva a cabo para formar los compuestos (I);

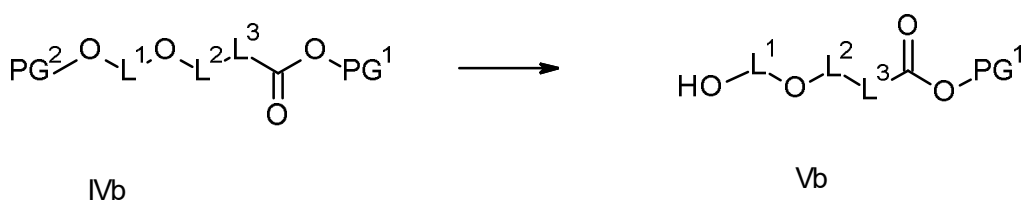
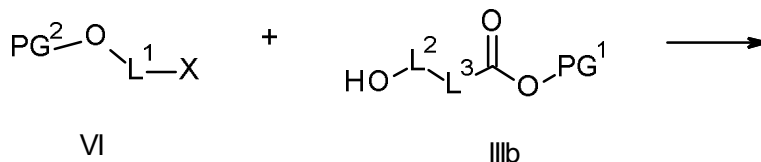
en donde el proceso también puede comprender el paso preliminar de preparar el grupo (B)

35 i) haciendo reaccionar el compuesto (IIa) con un compuesto (IIIa) para formar el compuesto (Va), en donde PG² es un grupo protector o hidrógeno, y en donde en los casos donde PG² no sea hidrógeno, se obtiene (Va) haciendo escindir selectivamente PG²:



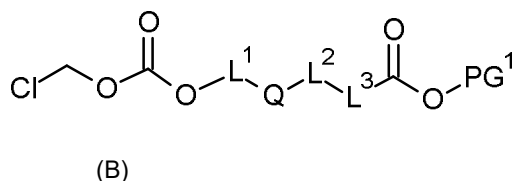
en donde L¹ y L³ tienen el significado como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y en donde PG¹ representa un grupo protector o hidrógeno;

5 o
ii) haciendo reaccionar un compuesto (VI) con un compuesto (IIIb) para formar el compuesto (Vb), en donde PG² es un grupo protector o hidrógeno, y en donde en los casos donde PG² no sea hidrógeno, se obtiene (Vb) haciendo escindir selectivamente PG²:



10 en donde L¹, L² y L³ tienen el significado como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y donde PG¹ representa un grupo protector o hidrógeno.

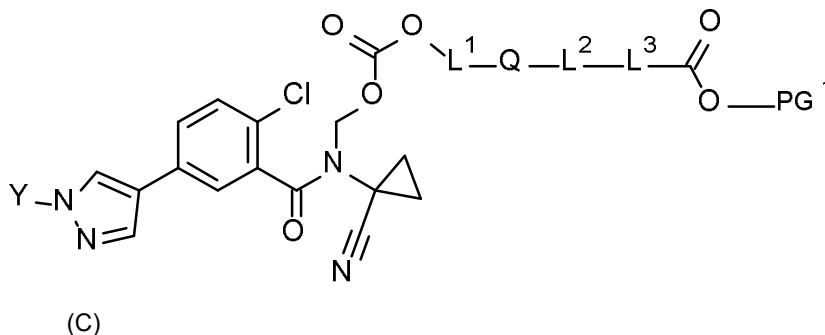
15 15. Compuestos intermedios de acuerdo con la fórmula (B),



20 en donde

25 Q es O;
L² es C=O;
L¹ y L³ tienen el significado como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y
PG¹ representa un grupo terc-butilo

o
de acuerdo con la fórmula (C),



30 donde Y, Q, L¹, L² y L³ tienen el significado como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y donde PG¹ representa un grupo terc-butilo.