



No. 12-121461- -00000-0000

Fecha: 2012-07-19 09:28:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 599



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION PCT

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO DERIVADOS DE PIRIDINA DI-SUSTITUIDA
COMO AGENTES ANTICANCER.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO Tokio, Japón.

74. APODERADO GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA

22. BOGOTÁ, D. C., _____



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-121461- -00000-0000

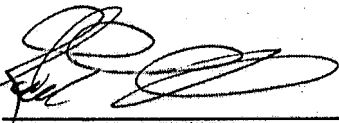
Fecha: 2012-07-19 09:28:15
Tra. 11. PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 599

ivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/JP2011/052302	Fecha 2011-01-28
Publicación Internacional No.		WO2011/093524	Fecha 2011-08-04
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
DERIVADOS DE PIRIDINA DI-SUSTITUIDA COMO AGENTES ANTICANCER			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE(S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio, Japón			
CIUDAD		Tokio	CORREO ELECTRÓNICO
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		JAPÓN	JAPÓN
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. TAKASU		Hideki	Japonesa
2. FUJITA		Shigekazu	Japonesa
3. OHTSUKA		Shinya	Japonesa
4. HIROSE		Toshiyuki	Japonesa
5. SATO		Yosuke	Japonesa
8	DATOS INVENTOR(ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Japón		Osaka	1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón.
2. Japón		Osaka	1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón.
3. Japón		Osaka	1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón.
4. Japón		Osaka	1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón.
5. Japón		Osaka	1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CUBILLOS MENDOZA		GERMAN ALONSO	C.C. 19.397.479 T.P. 38.422 C.S.J.
DIRECCIÓN		Calle 17 No. 8-49 Torre A, Oficina 408.	No. TELÉFONO 243 2835
CIUDAD		Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO hernandonannetti@gmail.com
PAÍS		Colombia	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. E.U.A.		US	61/299631	2010-01-29
2. E.U.A.		US	61/359729	2010-06-29
3.				
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 12-0061087 12-0061088	Fecha 2012-06-20 2012-06-20	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)			
				
17	ANEXOS			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios: 564		9. ☐ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 14		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventar al solicitante o a su causante.		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas		
7. ☒ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.		
☒ Reporte de Búsqueda Internacional.		Universidades públicas o privadas		
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación		
		Entidades sin ánimo de lucro		
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.		
		☐ Hoja de información complementaria.		
		☐ Otros, especificar		
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

1	(12) TIPO DE SOLICITUD		NUMERO DE RADICACIÓN	
☒ Patente de invención			FECHA DE PRESENTACIÓN	
☐ Patente de Modelo de Utilidad				
6	(72) INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD	
6. YAMADA		Satoshi	Japonesa	
7. MIYAJIMA		Keisuke	Japonesa	
8. SAKAI		Koji	Japonesa	
9. KOJIMA		Yutaka	Japonesa	
10. SEKIGUCHI		Kazuo	Japonesa	
11. YANAGIHARA		Yasuo	Japonesa	
12. SUZUKI		Takashi	Japonesa	
13. TANAKA		Hideo	Japonesa	
14. SUGIYAMA		Kazuhisa	Japonesa	
15. OKUNO		Mitsuhiro	Japonesa	
16. SUMIDA		Takumi	Japonesa	
7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO /ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6. 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón.		Osaka		Japón
7. 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón.		Osaka		Japón
8. 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón.		Osaka		Japón
9. 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón.		Osaka		Japón
10. 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón.		Osaka		Japón
11. 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón.		Osaka		Japón
12. 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón.		Osaka		Japón
13. 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón.		Osaka		Japón
14. 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón.		Osaka		Japón
15. 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón.		Osaka		Japón
16. 1-7-1, Doshomachi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, Japón.		Osaka		Japón

DERIVADOS DE PIRIDINA DI-SUSTITUIDA COMO AGENTES ANTICANCER**Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a un compuesto
5 heterocíclico,

Antecedente de la Invención

Desde el uso clínico de mostaza de nitrógeno como
un agente anticáncer en la década de 1940 por primera vez en
el mundo, siempre se han estado desarrollando numerosos
10 fármacos anticáncer. Actualmente, por ejemplo, se han
sometido a uso clínico antimetabolitos tal como 5-
fluorouracilo, los antibióticos antitumorales tal como
adriamicina, complejo de platino tal como cisplatina, y
carcinostáticos derivados de plantas tal como vindesina.

15 Sin embargo, la mayoría de estos carcinostáticos
tienen efectos secundarios significativos tal como trastornos
digestivos, mielosupresión y alopecia puesto que son
citotóxicos también a las células normales. Debido a los
efectos secundarios, está limitado su alcance de aplicación.
20 Además, los efectos terapéuticos son parciales y cortos, en
la mayoría de los casos.

Se han hecho desarrollos de nuevos carcinostáticos
en lugar de estos; sin embargo, aún no se han obtenido
resultados satisfactorios. Los Documentos 1, 2, 3 y 4 de
25 patente describen que ciertas clases de compuestos tiene

acciones inhibitorias fibrosantes, acciones antitumorales y acciones de la activación de STAT3/5, respectivamente. Sin embargo, no se conoce si los compuestos específicos de la presente invención tienen un efecto antitumoral.

5 Lista de citas

Literatura de Patente

[Documento 1 de Patente] WO/2006/014012

[Documento 2 de Patente] WO/2007/066784

[Documento 3 de Patente] WO/2008/044667

10 [Documento 4 de Patente] WO/2009/057811

Breve Descripción de la Invención

Problema Técnico

Un objeto de la presente invención es proporcionar por lo tanto un compuesto que tiene un efecto antitumoral con
15 menos efectos secundarios, y excelente seguridad.

Solución al Problema

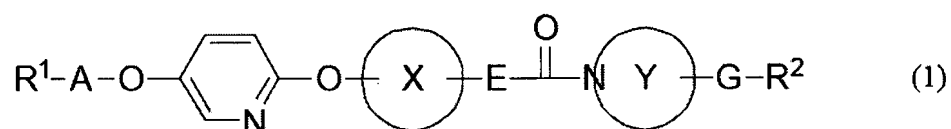
Los presentes inventores han llevado a cabo de forma intensiva estudios con vista a lograr el objetivo mencionado anteriormente. Como resultado, encontraron que un
20 compuesto representado por la fórmula general (1) posterior y una sal del mismo tiene una excelente actividad antiproliferativa con menos efectos secundarios, y excelente seguridad, y por lo tanto son útiles como un fármaco médico para tratar o prevenir varios tipos de cánceres. Los ejemplos
25 de los cánceres incluyen cáncer relacionado a hormonas

sexuales-esteroides (por ejemplo, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer uterino, cáncer de testicular) y cáncer sólido (por ejemplo, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de vejiga, cáncer de tiroides, cáncer esofágico, cáncer de hepático). La presente invención se ha

Descripción Detallada de la Invención

De manera más específica, la presente invención proporciona un compuesto heterocíclico mostrado en los siguientes puntos:

Punto 1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1) o una sal del mismo;



en donde

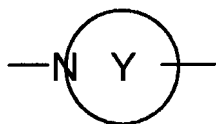
R^1 y R^2 son cada uno independientemente arilo o anillo heterocíclico insaturado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes,

A es alquileo inferior,

El anillo X es arileno opcionalmente sustituido,

E es un enlace o alquencileno inferior,

la fórmula estructural parcial:



es heterocicloalquileno opcionalmente sustituido que contiene uno o más átomos de nitrógeno, uno de los cuales está unido al grupo carbonilo adyacente,

G es $\text{-NH-G}_2\text{-}$, $\text{-N(alquilo inferior)-G}_2\text{-}$, $\text{-NH-CH}_2\text{-G}_2\text{-}$,
5 , $\text{-N(alquilo inferior)-CH}_2\text{-G}_2\text{-}$ o $\text{-CH}_2\text{-G}_2\text{-}$,

en donde G^2 de los G se une a R^2 ,

$G_2\text{-R}^2$ es enlace -R^2 , fenileno- $G_3\text{-R}^2$, fenileno- $G_4\text{-O-R}^2$,
fenileno- $G_5\text{-NH-R}^2$, fenileno- $G_6\text{-N(alquilo inferior)-R}^2$ o
quinolinadiilo- -O-R^2 , en donde el fenileno del fenileno- $G_3\text{-R}^2$,
10 fenileno- $G_4\text{-O-R}^2$, fenileno- $G_5\text{-NH-R}^2$ y fenileno- $G_6\text{-N(alquilo inferior)-R}^2$ está opcionalmente sustituido con uno o más
sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de
halógeno y alquilo inferior,

$G_3\text{-R}^2$ es enlace -R^2 , $\text{-O-alquileno inferior-R}^2$,
15 alquileno inferior- $\text{-O-alquileno inferior-R}^2$ o $\text{-O-alquileno inferior-CO-R}^2$,

$G_4\text{-O-}$ es enlace -O- , alquileno inferior- -O- ,
alquenileno inferior- -O- , $\text{-O-alquileno inferior-O-}$ o $\text{-CO-alquileno inferior-O-}$,

20 G_5 y G_6 son cada uno alquileno inferior.

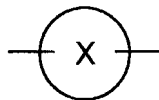
Punto 2. El compuesto de acuerdo al Punto 1 o una sal del mismo;

en donde

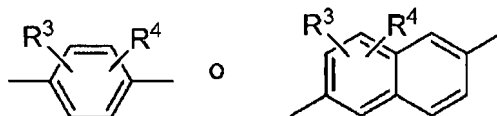
R^1 es fenilo, piridilo, benzotiazolilo o tiazolilo,
25 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno

o más sustituyentes,

la fórmula estructural parcial:

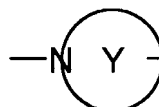


5 es la siguiente fórmula:



en donde R^3 y R^4 son los mismos o diferentes, y son cada uno
independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o
10 alcoxi inferior,

la fórmula estructural parcial:



es piperazinadiilo, piperidinadiilo, pirrolidinadiilo,
15 diazepanodiilo o oxadiazepanodiilo, cada uno de los cuales
está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, y

R^2 es:

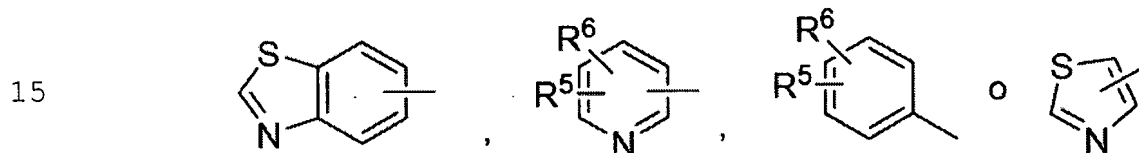
(i) arilo que puede estar sustituido con uno o más
sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de
20 halógeno, ciano, nitro, metilendioxi, trimetileno,
tetrametileno, pirrolilo, alquilo inferior-carbonilo, alquilo
inferior-sulfonilo, alquilo inferior que puede estar
sustituido con uno o más de halógeno, alcoxi inferior que
puede estar sustituido con uno o más de halógeno, ciclo-
25 alquilo inferior, alcoxi-inferior-alquilo inferior, alquenilo

inferior, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior-alqueno inferior, hidroxialquilo inferior, amino que puede estar sustituido con uno o más de alquilo inferior, e hidroxialcoxi inferior,

5 (ii) anillo heterocíclico insaturado que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más de halógeno, y alcoxi inferior.

10 Punto 3. El compuesto de acuerdo al Punto 2 o una sal del mismo;
en donde

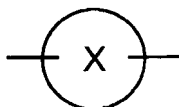
R^1 es la siguiente fórmula:



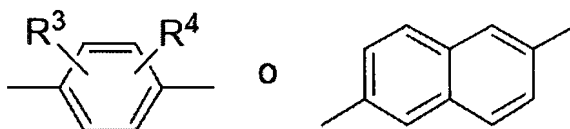
en donde R^5 y R^6 son los mismos o diferentes, y son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alcoxi inferior que puede estar sustituido con uno o más de halógeno, o alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más de halógeno,

20

la fórmula estructural parcial:

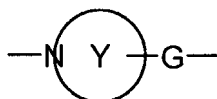


25 es la siguiente fórmula:

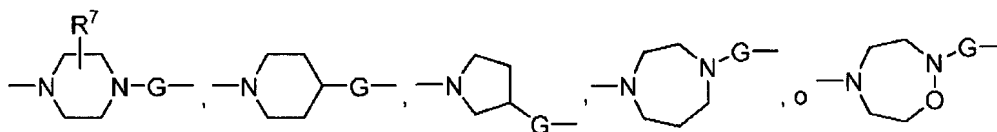


y,

la fórmula estructural parcial:



es la siguiente fórmula:



en donde R⁷ es hidrógeno o alquilo inferior.

Punto 4. El compuesto de acuerdo al Punto 3 o una sal del mismo;

en donde

R² es:

(i) fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, metilenodioxo, trimetileno, tetrametileno, pirrolilo, alquilo inferior-carbonilo, alquilo inferior-sulfonilo, alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más de halógeno, alcoxi inferior que puede estar sustituido con uno o más de halógeno, cicloalquilo inferior, alcoxi-inferior-alquilo inferior, alqueno inferior, hidroxi-alqueno inferior, alcoxi inferior-alqueno inferior, hidroxi-alquilo inferior, amino que puede

estar sustituido con uno o más de alquilo inferior, e
hidroxi-alcoxi inferior,

(ii) naftilo,

(iii) piridilo que puede estar sustituido con uno o
5 más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de
halógeno, alquilo inferior que puede estar sustituido con uno
o más de halógeno, y alcoxi inferior,

(iv) benzoxazolilo que puede estar sustituido con
uno o más de halógeno,

10 (v) benzotiazolilo que puede estar sustituido con
uno o más de alquilo inferior, o

(vi) quinolilo.

Punto 5. El compuesto de acuerdo al Punto 4 o una
sal mismo;

15 en donde

G es $\text{-NH-G}_2\text{-}$, $\text{-N(alquilo inferior)-CH}_2\text{-G}_2\text{-}$ o $\text{-CH}_2\text{-G}_2\text{-}$

en donde G^2 de los G se une a R^2 ,

$G_2\text{-R}^2$ es fenileno- $G_3\text{-R}^2$, fenileno- $G_4\text{-O-R}^2$, fenileno-
20 $G_5\text{-NH-R}^2$, fenileneo- $G_6\text{-N(alquilo inferior)-R}^2$ o
quinolinodiilo- O-R^2 , en donde el fenileno del fenileno- $G_3\text{-R}^2$,
fenileno- $G_4\text{-O-R}^2$, fenileno- $G_5\text{-NH-R}^2$ y fenileno- $G_6\text{-N(alquilo inferior)-R}^2$ está opcionalmente sustituido con uno o más
25 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de
halógeno y alquilo inferior.

Punto 6. El compuesto de acuerdo al Punto 4 o una sal del mismo, en donde G es metileno.

Punto 7. El compuesto de acuerdo al Punto 1 o una sal del mismo, que se selecciona a partir del grupo que
5 consiste de:

(2E)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

10 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)-1,4-diazepan-1-il]prop-2-en-1-ona,

15 4-{2-[4-({4-[(E)-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-enoyl]piperazin-1-il}metil)fenil]etoxi}benzonitrilo,

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-etoxifenoxi)etoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

20 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,

25 (E)-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(propan-2-il)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-[4-(4-

metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-
 metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-
 metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
 5 (E)-1-[4-(4-{2-[(4-clorobencil)oxi]etil}-
 bencil)piperazin-1-il]-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(piridin-4-
 ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)prop-2-en-1-ona,
 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-
 il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-etenilbencil)piperazin-1-
 10 il]prop-2-en-1-ona,
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)-
 oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[(3S)-4-{4-[2-(4-fluoro-
 fenoxi)etil]bencil}-3-metilpiperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
 4-{[(6-{4-[(E)-3-(2-{4-[2-(4-metoxifenoxi)-
 15 etil]bencil}-1,2,5-oxadiazepan-5-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-
 2,6-dimetilfenoxi]piridin-3-il}oxi)metil}benzonitrilo,
 (2E)-3-[4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-
 il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{3-metil-4-[(1E)-3-(4-metil-
 fenoxi)prop-1-en-1-il]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
 20 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-
 metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-
 clorofenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-
 metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-(4-{4-[2-
 25 (4-metilfenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(6-cloropiridin-3-il)-

metoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
 (E)-3-(3-cloro-5-metil-4-{[5-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
 5 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(2-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 10 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 15 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
 20 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-

- clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 (E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-
 3-metoxifenil]-1-(4-{4-[2-(4-
 metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 5 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-cloro-2-
 fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-
 (4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2,3-difluorobencil)-
 oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-
 10 metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 (E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-
 3-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-
 il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-
 15 metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-
 metilfenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 [6-({5-[(2,3-difluorobencil)oxi]piridin-2-
 il}oxi)naftalen-2-il][4-(4-{2-[4-(propan-2-
 il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)metanona,
- 20 4-{[(6-{4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-
 clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-
 2,6-dimetilfenoxi]piridin-3-il}oxi)metil}benzonitrilo,
 4-({[6-(2-fluoro-4-{(E)-3-oxo-3-[4-(4-{2-[4-
 (propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-1-en-1-
 25 il}fenoxi]piridin-3-il}oxi)metil}benzonitrilo,

(E)-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(1,3-thiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(3-etoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(E)-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(1,3-thiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(E)-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(1,3-thiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(E)-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(1,3-thiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(E)-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(1,3-thiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{2-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

4-{[(6-{2-cloro-6-metil-4-[(E)-3-oxo-3-{4-[4-(2-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}etil)bencil}piperazin-1-il]prop-1-en-1-il]fenoxi]piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo,

4-{[(6-{4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]-3-

fluorobencil)piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-
 dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo,
 4-([6-(4-((E)-3-[4-(2-fluoro-4-{2-[4-
 (trifluorometil)fenoxi]etil)bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-
 5 1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-
 il)oxi]metil}benzonitrilo,
 4-([6-(2-cloro-4-((E)-3-(4-{4-[3-(4-
 fluorofenoxi)propil]bencil)piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-
 il]-6-metilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo,
 10 4-([6-(2-cloro-6-metil-4-((E)-3-(4-{4-[3-(4-
 metilfenoxi)propil]bencil)piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-
 il]fenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo,
 4-([6-(2-cloro-4-((E)-3-[4-(3-fluoro-4-{[4-
 (propan-2-iloxi)fenoxi]metil)bencil)piperazin-1-il]-3-
 15 oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi}piridin-3-
 il)oxi]metil}benzonitrilo,
 4-([6-(2-cloro-4-((E)-3-(4-{3-fluoro-4-[(4-
 fluorofenoxi)metil]bencil)piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-
 il]-6-metilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo
 20 4-([6-(2,6-dimetil-4-((E)-3-oxo-3-[4-(4-{[4-
 (propan-2-iloxi)fenoxi]metil)bencil)piperazin-1-il]prop-1-en-
 1-il]fenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo,
 (E)-3-(3,5-dimetil-4-([5-(1,3-thiazol-4-
 ilmetoxi)piridin-2-il)oxi}fenil)-1-[4-(4-{[4-(propan-2-
 25 il)fenoxi]metil)bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,

- 4-([6-(4-((1E)-3-[4-(4-((1E)-3-[(5-bromopiridin-2-il)oxi]prop-1-en-1-il)bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il)-2-cloro-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo,
- 5 4-([6-(2-cloro-4-((E)-3-[4-(4-{2-[(4-metoxifenil)amino]etil)bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il}fenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo,
- (E)-3-[3-cloro-4-([5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-(4-([2-(4-metoxifenoxi)quinolin-6-il]metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 10 (E)-3-{3-cloro-5-metil-4-([5-([4-(trifluorometil)bencil]oxi)piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]bencil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- 4-([6-{4-[(E)-3-{4-[4-(4-clorofenoxi)bencil]piperazin-1-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil)benzonitrilo,
- 15 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-([5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]-2-metil-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona,
- 20 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-([5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi]fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il)but-2-en-1-ona,
- (E)-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)propil]-bencil)piperazin-1-il)-3-[4-([5-[(4-metoxibencil)-oxi]piridin-2-il)oxi)-3,5-dimetilfenil]prop-2-en-1-ona,
- 25

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)-
5 oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluoro-
fenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-2-metilbut-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-
2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(3-
metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

10 (E)-1-[4-(4-clorobencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-
4-({5-[2-(4-clorofenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)-5-
metilfenil]prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-
il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-
15 metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-
2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-
il]prop-2-en-1-ona, y

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-
20 il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-
il]prop-2-en-1-ona.

Punto 8. El compuesto de acuerdo al punto 1, que se selecciona del grupo que consiste de:

(2E)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-
25 il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-(4-metilfenoxi)-

prop-1-en-1-il]bencil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)-
 oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-
 il)fenoksi]etil}bencil)-1,4-diazepan-1-il]prop-2-en-1-ona,
 5 4-{2-[4-({4-[(E)-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-[(4-
 (trifluorometil)bencil]oxi]piridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-
 enoyl)piperazin-1-il}metil)fenil]etoksi}benzonitrilo,
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-
 metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-
 10 etoxifenoksi)etoksi]bencil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)-
 oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(dimetilamino)-
 fenoksi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
 (E)-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-[(4-(propan-2-
 15 il)bencil]oxi]piridin-2-il)oxi]fenil}-1-[4-(4-
 metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-
 metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-
 metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
 20 (E)-1-[4-(4-{2-[(4-clorobencil)oxi]etil}-
 bencil)piperazin-1-il]-3-(3,5-dimetil-4-[(5-(piridin-4-
 ilmetoksi)piridin-2-il]oxi)fenil)prop-2-en-1-ona,
 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-
 il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-etenilbencil)piperazin-1-
 25 il]prop-2-en-1-ona,

(E) -3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)-
 oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[(3S)-4-{4-[2-(4-fluoro-
 fenoxi)etil]bencil}-3-metilpiperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
 4-{{6-{{4-[(E)-3-(2-{4-[2-(4-metoxifenoxi)-
 5 etil]bencil}-1,2,5-oxadiazepan-5-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-
 2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo,
 $(2E)$ -3-[4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-
 il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{3-metil-4-[(1E)-3-(4-metil-
 fenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 10 clorhidrato de (E) -3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-
 metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-
 clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 clorhidrato de (E) -3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-
 metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-(4-{4-[2-
 15 (4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 clorhidrato de (E) -3-[3-cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-
 metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-
 (4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 clorhidrato de (E) -3-[3-cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-
 20 metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-
 (4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 clorhidrato de (E) -3-[3-cloro-4-({5-[(4-
 clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-
 (4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 25 clorhidrato de (E) -3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-

metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 5 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
 10 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 15 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(6-cloropiridin-3-il)metoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
 20 clorhidrato de (E)-3-(3-cloro-5-metil-4-{[5-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-

25

(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(2-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

5 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

10 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,

15 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

20 clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metoxifenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-cloro-2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-

25

(4-fluorofenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2,3-
 difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-
 [2-(4-metilfenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 5 clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2-cloro-
 bencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-
 (propan-2-il)fenoxi]etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-
 ona,
 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-
 10 metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-
 metilfenoxi)propil]bencil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 clorhidrato de [6-({5-[(2,3-
 difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)naftalen-2-il][4-(4-{2-
 [4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil)piperazin-1-il]metanona,
 15 clorhidrato de 4-{{6-{{4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-
 clorofenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-
 2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi}metil}benzonitrilo,
 clorhidrato de 4-{{6-(2-fluoro-4-{{(E)-3-oxo-3-[4-
 (4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil]bencil)piperazin-1-il]prop-
 20 1-en-1-il}fenoxi)piridin-3-il}oxi}metil}benzonitrilo,
 clorhidrato de (E)-3-(3,5-dimetil-4-{{5-(1,3-
 thiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il}oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(3-
 etoxifenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 clorhidrato de (E)-3-(3,5-dimetil-4-{{5-(1,3-
 25 thiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il}oxi}fenil)-1-[4-(4-{2-[4-

(propan-2-il) fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,

clorhidrato de (E)-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(1,3-thiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,

clorhidrato de (E)-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(1,3-thiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il) fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,

clorhidrato de (E)-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(1,3-thiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,

clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il) fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{2-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,

clorhidrato de 4-{[(6-{2-cloro-6-metil-4-[(E)-3-oxo-3-{4-[4-(2-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}etil}bencil)piperazin-1-il]prop-1-en-1-il]fenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo,

clorhidrato de 4-{[(6-{4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-

clorofenoxi)etil]-3-fluorobencil)piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi)piridin-3-il)oxi]metil)benzonitrilo,

clorhidrato de 4-([6-(4-{(E)-3-[4-(2-fluoro-4-{2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil)bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il}-2,6-dimetilfenoxi)piridin-3-il]oxi]metil)benzonitrilo,

clorhidrato de 4-([6-{2-cloro-4-[(E)-3-(4-{4-[3-(4-fluorofenoxi)propil]bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi]metil)benzonitrilo,

clorhidrato de 4-([6-{2-cloro-6-metil-4-[(E)-3-(4-{4-[3-(4-metilfenoxi)propil]bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi)piridin-3-il]oxi]metil)benzonitrilo,

clorhidrato de 4-([6-(2-cloro-4-{(E)-3-[4-(3-fluoro-4-{4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil)bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi]metil)benzonitrilo,

clorhidrato de 4-([6-{2-cloro-4-[(E)-3-(4-{3-fluoro-4-[(4-fluorofenoxi)metil]bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi]metil)benzonitrilo,

clorhidrato de 4-([6-(2,6-dimetil-4-{(E)-3-oxo-3-[4-(4-{4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil)bencil)piperazin-1-il]prop-1-en-1-il]fenoxi)piridin-3-il]oxi]metil)benzonitrilo,

clorhidrato de (E)-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(1,3-

thiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,

clorhidrato de 4-([6-(4-{(1E)-3-[4-(4-{(1E)-3-[(5-bromopiridin-2-il)oxi]prop-1-en-1-il}bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il}-2-cloro-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi}metil)benzonitrilo,

diclorhidrato de 4-([6-(2-cloro-4-{(E)-3-[4-(4-{2-[(4-metoxifenil)amino]etil}bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il}fenoxi)piridin-3-il]oxi}metil)benzonitrilo,

clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{[2-(4-metoxifenoxi)quinolin-6-il]metil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil)-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

clorhidrato de 4-([6-{4-[(E)-3-{4-[4-(4-clorofenoxi)bencil]piperazin-1-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil)benzonitrilo,

bromhidrato de (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona,

bromhidrato de (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-

metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona,
 bromhidrato de (E)-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]prop-2-en-1-ona,

etanodioato de (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona,

10 etanodioato de (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-2-metilbut-2-en-1-ona,

clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(3-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

15 clorhidrato de (E)-1-[4-(4-clorobencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-4-({5-[2-(4-clorofenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-en-1-ona,

20 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona, y

25

clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona.

Punto 9. Una composición farmacéutica que
5 comprende un compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo de acuerdo al Punto 1, y un portador farmacológicamente aceptable.

Punto 10. Una composición farmacéutica de acuerdo al Punto 9 para prevenir y/o tratar cáncer.

10 Punto 11. Un compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo de acuerdo con al Punto 1 para el uso en la composición farmacéutica.

Punto 12. Uso de un compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo de acuerdo al Punto 1
15 como una composición farmacéutica.

Punto 13. Uso de un compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo de acuerdo al Punto 1 para la producción de una composición farmacéutica.

Punto 14. Un método para prevenir y/o tratar
20 cáncer, que comprende administrar a un paciente un compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo de acuerdo al Punto 1.

Los ejemplos específicos de grupos individuales mostrados en la fórmula general (1) son como sigue.

25 Los ejemplos del "alcoxi inferior" incluyen grupos

alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y grupos cicloalquilalcoxi que tienen de 4 a 7 átomos de carbono tal como grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropilmetoxi, butoxi, ter-butoxi, pentiloxi, y hexiloxi.

Los ejemplos del "alquilo inferior" incluyen grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono tal como grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo, isopentilo, pentilo, ciclopropil-metilo, y hexilo.

Los ejemplos del "ciclo-alquilo inferior" incluyen grupos ciclo-alquilo que tienen de 3 a 6 átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

Los ejemplos del "halógeno" son flúor, cloro, bromo, y yodo.

Los ejemplos del "alquilenos inferior" incluyen grupos alquilenos lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metileno, etileno, 1-metil-etileno, 2-metiletileno, trimetileno, 2-metiltrimetileno, 2,2-dimetiltrimetileno, 1-metiltrimetileno, metilmetileno, etilmetileno, dimetilmetileno, tetrametileno, pentametileno, y hexametileno.

Los ejemplos del "alquenileno inferior" incluyen grupos alquenileno lineales o ramificados que tienen de 1 a 3

dobles enlaces y de 2 a 6 átomos de carbono tal como vinileno, 1-metilvinileno, 2-metilvinileno, 1,2-dimetilvinileno, 1-propenileno, 1-metil-1-propenileno, 2-metil-1-propenileno, 2-propenileno, 2-butenileno, 1-butenileno, 3-butenileno, 2-pentenileno, 1-pentenileno, 3-pentenileno, 4-pentenileno, 1,3-butadienileno, 1,3-pentadienileno, 2-penten-4-inileno, 2-hexenileno, 1-hexenileno, 5-hexenileno, 3-hexenileno, 4-hexenileno, 3,3-dimetil-1-propenileno, 2-etil-1-propenileno, 1,3,5-hexatrienileno, 1,3-hexadienileno, y 1,4-hexadienileno.

Los ejemplos del "anillo heterocíclico insaturado" incluyen anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico insaturado que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de entre oxígeno, azufre y nitrógeno. Los ejemplos del anillo heterocíclico insaturado preferible incluyen los siguientes (a) a (i):

(a) anillo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros, preferentemente de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, y su N-óxido, tetrahidropiridilo (por ejemplo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo), pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etcétera), tetrazolilo (por ejemplo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etcétera), dihidro-triazinilo

(por ejemplo, 4,5-dihidrol,2,4-triazinilo, 2,5- dihidro-1,2,4-triazinilo, etcétera), etcétera;

(b) anillos heterocíclicos insaturados condensados de 7 a 12 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de oxígeno, 5 por ejemplo, benzofuranilo, dihidrobenzofuranilo (por ejemplo 2,3-dihidrobenzo[b]furanilo, etcétera), cromanilo, benzodioxanil (por ejemplo, 1,4-benzodioxanilo, etcétera), benzodioxolilo (benzo[1,3]dioxolilo, etcétera), etc.;

(c) anillo heterocíclicos insaturados condensados 10 de 7 a 12 miembros que contienen de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, decahidroquinolilo, indolilo, dihidroindolilo (por ejemplo, 2,3-dihidroindolilo, etcétera), isoindolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, dihidrobencimidazolil (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H- 15 benzo[d]imidazolilo, etcétera), quinolilo, dihidroquinolilo (e.g. 1,4-dihidroquinolilo, 1,2-dihidroquinolilo, etcétera), tetrahidroquinolilo (1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, etcétera), isoquinolilo, dihidroisoquinolilo (por ejemplo, 3,4-dihidro-1H-isoquinolilo, 1,2-dihidroisoquinolilo, etcétera), 20 tetrahidroisoquinolilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-1H-isoquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo, etcétera), carbostirilo, dihidrocarbostirilo (por ejemplo, 3,4-dihidrocarbostirilo, etcétera), indazolilo, benzotriazolilo (por ejemplo benzo[d][1,2,3]triazolilo, etcétera), tetra- 25 zolopiridilo, tetrazolopiridazinilo (por ejemplo,

tetrazolo[1,5-b]piridazinilo, etcétera), dihidrotriazolo-
piridazinilo, imidazopiridilo (por ejemplo, imidazo[1,2-
 α]piridilo, imidazo[4,5- α]piridilo, imidazo[1,5- α]piridilo,
etcétera), naftiridinilo, cinolinilo, quinoxalinilo,
5 quinazolinilo, pirazolopiridilo (por ejemplo, pirazolo[2,3-
 α]piridilo, etcétera), tetrahidropiridoindolilo (por ejemplo,
2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-pirido[3,4-b]indolilo, etcétera),
etcétera;

(d) anillo heteromonocíclicos insaturados de 3 a 8
10 miembros, preferentemente de 5 o 6 miembros que contienen de
1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por
ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo,
1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo,
etcétera), etcétera;

15 (e) anillo heterocíclicos insaturados condensados
de 7 a 12 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y
de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, benzoxazolilo,
benzoxadiazolilo, bencisoxazolilo, dihidrobenzoxazinilo (por
ejemplo, 2,3-dihidrobenz-1,4-oxazinilo, etcétera), furopiri-
20 dilo (por ejemplo, furo[2,3-c]piridilo, 6,7-dihidrofuro[2,3-
c]piridilo, furo[3,2-c]piridilo, 4,5-dihidrofuro[3,2-
c]piridilo, furo[2,3-b]piridilo, 6,7-dihidrofuro[2,3-b]-
piridilo, etcétera), fuopirrolilo (por ejemplo, furo[3,2-
b]pirrolilo etcétera), etcétera;

25 (f) anillo heteromonocíclicos insaturados de 3 a 8

miembros, preferentemente de 5 o 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiazolinilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, etcétera), isotiazolilo, etcétera;

(g) anillo heteromonocíclicos insaturados 3 a 8 miembros, preferentemente de 5 o 6 miembros que contienen un átomo de azufre, por ejemplo, tienilo, etcétera;

(h) anillos heterocíclicos insaturados condensados de 7 a 12 miembros que contienen de 1 a 3 átomos de azufre, por ejemplo, benzotienilo (por ejemplo benzo[b]tienilo, etcétera);

(i) grupos heterocíclicos insaturados condensados de 7 a 12 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, tienopiridilo (por ejemplo, tieno[2,3-c]piridilo, 6,7-dihidrotieno[2,3-c]piridilo, tieno[3,2-c]piridilo, 4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridilo, tieno[2,3-b]piridilo, 6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridilo, etcétera), imidazotiazolilo (por ejemplo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, etcétera), dihidroimidazotiazolilo (por ejemplo, 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazolilo, etcétera), tienopirazinilo (por ejemplo, tieno[2,3-b]pirazinilo, etcétera), etcétera; y similares.

El término "heterocicloalquileno" se refiere al

grupo bivalente derivados de heterociclilo (incluyendo heterociclilo sustituido).

Los ejemplos de heterocicloalquileo que contienen uno o más átomos de nitrógeno y contienen opcionalmente otro
5 heteroátomos incluyen los siguientes (j) a (m):

(j) heterocicloalquileo de 3 a 8 miembros, preferentemente de 5 a 7 miembros, que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, azetidindiilo, pirrolidinindiilo, imidazolidindiilo, piperidindiilo, pirazolidindiilo, piperazindiilo, azepandiilo, 1,4-diazepandiilo,
10 etcétera;

(k) heterocicloalquileo de 3 a 8 miembros, preferentemente de 5 o 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por
15 ejemplo, morfolindiilo, oxadiazepandiilo, etcétera;

(l) heterocicloalquileo de 3 a 8 miembros, preferentemente de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolidindiilo, etcétera; y similares.

20 Los ejemplos de "arilo" incluyen arilo monocíclico o policíclico, tal como fenilo y naftilo.

Los ejemplos del "arileno" incluyen arileno monocíclico o policíclico tal como fenileno, naftalenodiilo, antracenodiilo, indenodiilo, fenantrenodiilo, azulendiilo,
25 heptalenodiilo etcétera, en el cual se prefieren (C₆-

14)arileno tal como fenileno, naftalenodiilo, etcétera.

La Tabla 1 lista abreviaciones usadas a todo lo largo de la descripción.

Tabla 1 Lista de Abreviación

5	Abreviación	Descripción
	AcOEt	acetato de etilo
	BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
	DABCO	1,4-diazabicciclo[2.2.2]octano
	DBN	1,5-diazabicciclo[4.3.0]noneno-5
	DBU	1,8-diazabicciclo[5.4.0]undeceno-7
	DCC	Diciclohexilcarbodiimida
10	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
	DEPC	pirocarbonato de dietilo
	DIBAH	hidruro de diisobutilaluminio
	DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
	DMAP	4-(N,N-dimetilamino)piridina
	DMF	N,N-dimetilformamida
15	DMSO	sulfóxido de dimetilo
	ELISA	ensayo inmunosorbente enlazado a enzimas
	Et ₂ O	éter dietílico
	Et ₃ N	Trietilamina
	EtOH	alcohol etílico
	HOBT	1-hidroxibenzotriazol
	MeOH	alcohol metílico
20	MS-3A	tamiz molecular 3A
	MS-4A	tamiz molecular 4A
	NaBH(OAc) ₃	triacetoxiborohidruro de sodio
	n-BuLi	n-butil-litio
	NMP	N-metilpirrolidona
	Pd(OAc) ₂	acetato de paladio (II)
25	Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)

5

Abreviación	Descripción
Pd/C	paladio en carbón
Pd2(dba) ₃	Tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
PPTS	p-toluenosulfonato de piridinio
PSA	antígeno prostático específico
Pt/C	platino en carbón
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBDMSCl	cloruro de ter-butildimetilsililo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
WSC	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

10

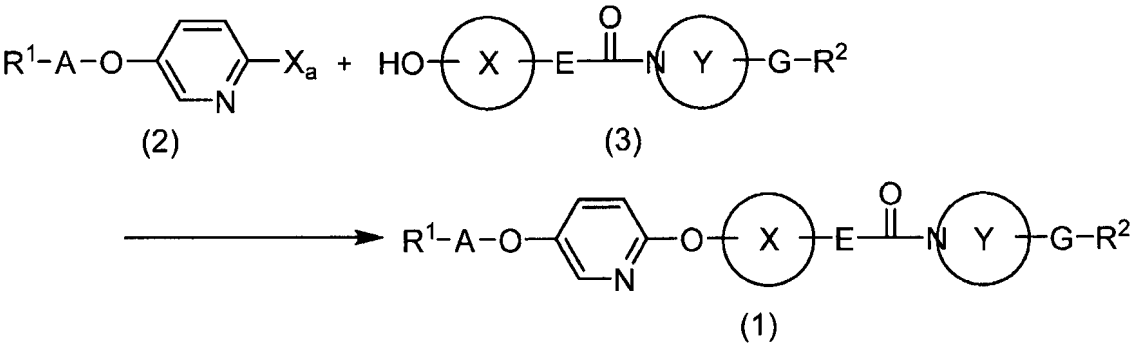
Los métodos para producir compuestos de acuerdo a la presente invención se describirán a continuación.

15

El compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (1) o su sal se puede producir fácilmente por personas expertas en la técnica usando conocimiento técnico, en base a los Ejemplos de la presente descripción. Por ejemplo, el compuesto (1) o su sal se puede producir de acuerdo a los procesos mostrados en las siguientes fórmulas de reacción.

Fórmula 1 de Reacción

20



25

en donde R^1 , R^2 , Anillo X, Anillo Y, A, E y G son los mismos como se describe anteriormente, y Xa es un grupo saliente.

Los ejemplos del grupo saliente para Xa incluyen halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), C1-6 alquilsulfoniloxi opcionalmente halogenado (por ejemplo, metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, triclorometanosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi, etcétera), arilsulfoniloxi (por ejemplo, C6-10 arilsulfoniloxi (por ejemplo, fenilsulfoniloxi, naftilsulfoniloxi) opcionalmente sustituido por 1 a 3 sustituyentes seleccionados del grupo de grupo C1-6 alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, etcétera), C1-6 alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, etcétera) y un grupo nitro), y similares.

Los ejemplos específicos incluyen fenilsulfoniloxi, *m*-nitrofenilsulfoniloxi, *p*-toluenosulfoniloxi y similares, aciloxi (por ejemplo, tricloroacetoxi, trifluoroacetoxi y similares) y similares.

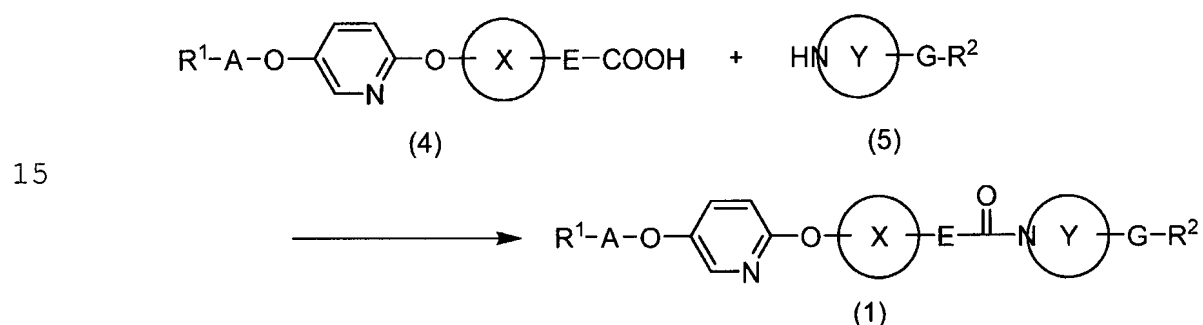
La reacción del compuesto (2) con el compuesto (3) se lleva a cabo por el acoplamiento cruzado conocido catalizado con paladio y cobre, etcétera. Por ejemplo, la reacción se puede llevar a cabo en un solvente (por ejemplo, tolueno, THF, DMF, NMP y DMSO), en la presencia de un compuesto de metal de transición (por ejemplo, $Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$ y yoduro de cobre), un compuesto básico (por ejemplo, *ter*-butóxido de sodio, K_3PO_4 y Cs_2CO_3), y es

necesario una fosfina (por ejemplo, xanfos, BINAP, tetrafluoroborato, N,N'-dimetiletilendiamina, y L-prolina).

La reacción se lleva a cabo típicamente de -30 a 200°C, y de manera preferente de aproximadamente 0 a 180°C, y se termina en general en aproximadamente 5 minutos a 80 horas.

El compuesto (2) y el compuesto (3) se pueden obtener fácilmente como un producto comercial, y también se pueden producir de acuerdo con a un método conocido *per se* o de manera similar a los Ejemplos como se menciona más adelante.

Fórmula 2 de Reacción



en donde R¹, R², Anillo X, Anillo Y, A, E y G son los mismos como se describe anteriormente.

Se pueden aplicar reacciones conocidas para producir un enlace amida a la reacción del compuesto (4) con el compuesto (5). Los métodos específicos de los mismos incluyen: (i) un método de anhídrido ácido mezclado, en el cual se hace reaccionar ácido carboxílico (4) con un halocarboxilato de alquilo para formar un anhídrido ácido

mezclado, que entonces se hace reaccionar con amina (5), (ii) un método de éster activo, en el cual se convierte ácido carboxílico (4) a un éster activado tal como éster fenílico, éster *p*-nitrofenílico, ésteres de *N*-hidroxi-succinimida, o éster de 1-hidroxibenzotriazol, o a una amida activada con benzoxazolina-2-tiona, y el éster o amida activada se hace reaccionar con la amina (5); (iii) un método de carbodiimida, en el cual se somete el ácido carboxílico (4) a una reacción de condensación con la amina (5) en la presencia de un agente activador tal como DCC, CSM, o carbonildiimidazol; y (iv) otros métodos, por ejemplo, un método en el cual se convierte ácido carboxílico (4) a un anhídrido carboxílico usando un agente deshidratador tal como anhídrido acético, y el anhídrido carboxílico se hace reaccionar con la amina (5), un método en el cual se hace reaccionar un éster de ácido carboxílico (4) con un alcohol inferior (C1-6) con la amina (5) a una alta presión y una alta temperatura, y un método en el cual un haluro ácido de ácido carboxílico (4), es decir, un haluro de ácido carboxílico, se hace reaccionar con la amina (5).

En general, el método de anhídrido ácido mezclado (i) se realiza en un solvente, en la presencia o ausencia de un compuesto básico. Se puede utilizar cualquier solvente usado para los métodos convencionales de anhídrido ácido mezclado. Los ejemplos específicos de solventes útiles

incluyen hidrocarburos halogenados tal como cloroformo, diclorometano, dicloroetano y tetracloruro de carbono, hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno y xileno; éteres tal como Et_2O , éter diisopropílico, THF y
5 dimetoxietano, ésteres tal como acetato de metilo, AcOEt , y acetato de isopropilo; solventes polares apróticos tal como DMF, DMSO, y triamida hexametilfosfórica; y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de compuestos básicos útiles incluyen
10 bases orgánicas tal como Et_3N , trimetilamina, piridina, dimetilanilina, DIPEA, dimetilaminopiridina, N-metil-morfolina, DBN, DBU y DABCO; bases inorgánicas, por ejemplo, carbonatos tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato ácido de sodio, y carbonato ácido de potasio;
15 hidróxidos metálicos tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, e hidróxido de calcio; hidruro de potasio; hidruro de sodio; sodio; potasio amida sódica; y alcoholatos metálicos tal como metóxido de sodio y etóxido de sodio.

Los ejemplos de halocarboxilatos de alquilo útiles
20 en el método de anhídrido ácido mezclado incluyen cloroformiato de metilo, bromoformiato de metilo, cloroformiato de etilo, bromoformiato de etilo, y cloroformiato de isobutilo. En este método, se usan de manera preferente ácido carboxílico (4), un halocarboxilato de alquilo, y amina (5)
25 en cantidades equimolares, pero cada uno del halocarboxilato

de alquilo y ácido carboxílico (4) también se puede usar en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.5 moles por mol de la amina (5).

La reacción se realiza típicamente a
5 aproximadamente -20 a aproximadamente 150°C, y de manera preferente de aproximadamente 10 a aproximadamente 50°C, típicamente durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 30 horas.

El método (iii), en el cual se realiza una reacción
10 de condensación en la presencia de un agente activador, se puede realizar en un solvente adecuado en presencia o ausencia de un compuesto básico. Los solventes y compuestos básicos útiles en este método incluyen aquellos mencionados más adelante en la presente como solventes y los compuestos
15 básicos útiles en el método en el cual se hace reaccionar un haluro de ácido carboxílico con la amina (5) mencionada anteriormente como uno de los otros métodos (iv). Una cantidad adecuada de agente activador es típicamente al menos 1 mol, y de manera preferente de 1 a 5 moles por mol del
20 compuesto (5). Cuando se usa WSC como un agente activador, la adición de 1-hidroxibenzotriazol al sistema de reacción permite que la reacción proceda de manera ventajosa. La reacción se realiza típicamente de aproximadamente -20 a aproximadamente 180°C, y de manera preferente de
25 aproximadamente 0 a aproximadamente 150°C, y se completa

típicamente de aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 90 horas.

Cuando se emplea el método en el cual se hace reaccionar un haluro de ácido carboxílico con la amina (5),
5 mencionado anteriormente como uno de los otros métodos (iv), la reacción se realiza en la presencia de un compuesto básico en un solvente adecuado.

Los ejemplos de compuestos básicos útiles incluyen una amplia variedad de compuestos básicos conocidos, tal como
10 aquellos para el uso en el método (i).

Además de aquellos útiles en el método de anhídrido ácido mezclado, los solventes útiles incluyen alcoholes tal como metanol, EtOH, 2-propanol, propanol, butanol, 3-metoxi-1-butanol, etil-celosolve, y metil-celosolve; acetonitrilo;
15 piridina; acetona y agua.

La relación del haluro de ácido carboxílico a la amine (5) no se limita, y se puede seleccionar de manera adecuada de un amplio intervalo. Típicamente es adecuado usar, por ejemplo, al menos aproximadamente 1 mol, y de
20 manera preferente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 moles del haluro de ácido carboxílico por mol de amina (5).

La reacción se realiza típicamente de aproximadamente -20 a aproximadamente 180°C, y de manera preferente de aproximadamente 0 a aproximadamente 150°C, y se
25 completa típicamente en aproximadamente 5 minutos a

aproximadamente 30 horas.

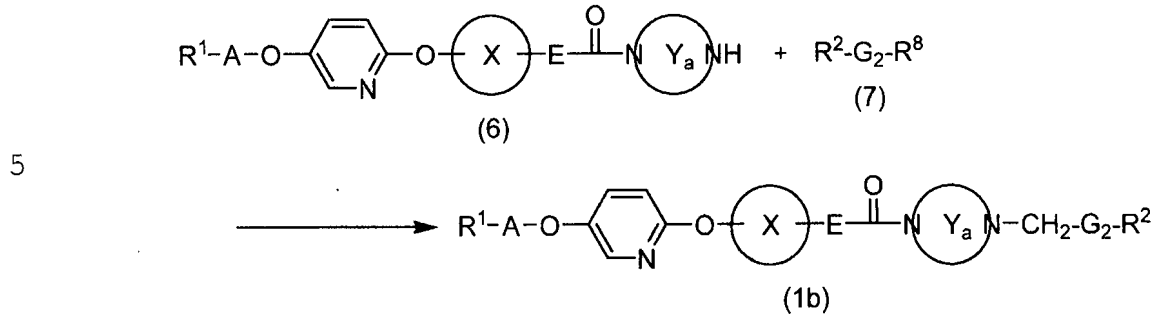
La reacción de formación de enlace amida mostrada en la Fórmula 2 de Reacción también se puede realizar al hacer reaccionar Ácido Carboxílico (4) con la Amina (5) en presencia de un compuesto fosforoso que sirve como un agente condensador, tal como trifenilfosfina, cloruro difenilfosfinilo, clorhidato de fenil-N-fenilfosforamida, clorofosfato de dietilo, cianofosfato de dietilo, azida difenilfosfórica, cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico, o similares.

La reacción se realiza en presencia de un solvente y un compuesto básico útil para el método en el cual se hace reaccionar un haluro de ácido carboxílico con la amina (5), típicamente de aproximadamente -20 a aproximadamente 150°C, y de manera preferente de aproximadamente 0 a aproximadamente 100°C, y se completa típicamente en aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 30 horas. Es adecuado usar cada uno del agente condensador y Ácido Carboxílico (4) en cantidades de al menos aproximadamente 1 mol, y de manera preferente de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 moles, por mol de la Amina (5).

El compuesto (4) y el compuesto (5) se pueden obtener fácilmente como un producto comercial, y también se pueden producir de acuerdo a un método conocido *per se* o de manera similar a los Ejemplos como se mencionan

anteriormente.

Fórmula 3 de Reacción



donde R^1 , R^2 , X Anillo, A, E y G^2 son los mismos como se describen anteriormente,

10 R^8 es $-\text{CH}_2\text{-Xb}$ o formilo,

Xb es un grupo saliente,

el Anillo Y_a es heterocicloalquileno opcionalmente sustituido que contiene al menos dos átomos de nitrógeno.

Los ejemplos del grupo saliente, para Xb incluyen
15 aquellos citados para un grupo saliente X_a .

Los ejemplos del "heterocicloalquileno opcionalmente sustituido que contiene al menos dos átomos de nitrógeno" incluyen imidazolidinodiilo, pirazolidinediilo, piperazinadiilo, 1,4-diazepandiilo, oxadiazepanodiilo, cada
20 uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo inferior, y similares.

(i) Cuando R^8 es formilo, la reacción entre el compuesto (6) y el compuesto (7) se realiza, por ejemplo, en un solvente adecuado o sin utilizar ningún disolvente, en
25 presencia de un agente reductor.

Los ejemplos de solventes útiles incluyen agua; alcoholes inferiores (C1-6) tal como MeOH, EtOH, isopropanol, butanol, *tert*-butanol, etilenglicol; ácidos alifáticos tal como ácido fórmico, y ácido acético; éteres tal como Et₂O, 5 THF, dioxano, monoglima, y diglima; hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno, y xileno; hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, y tetracloruro de carbono; acetonitrilo; y mezclas de los mismos.

10 Los ejemplos de agentes reductores incluyen ácidos alifáticos tal como ácido fórmico; sales de metales alcalinos de ácidos alifáticos tal como formiato de sodio; agentes reductores de hidruro tal como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, NaBH(OAc)₃, trimetoxiborohidruro 15 de sodio, hidruro de aluminio y litio, y mezclas de los mismos, o mezclas de ácidos alifáticos o sales de metales alcalinos de ácidos alifáticos con agentes reductores de hidruro; y agentes reductores de hidrogenación catalítica tal como negro de paladio, paladio en carbón, óxido de platino, 20 negro de platino, y níquel Raney.

Cuando se usa un ácido alifático tal como ácido fórmico, o una sal de metal alcalino de ácido alifático tal como formiato de sodio como un agente reductor, una temperatura de reacción adecuada es típicamente de 25 aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 200°C,

y de manera preferente de aproximadamente 50 a aproximadamente 150°C. La reacción se completa típicamente en aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 10 horas. De manera preferente, el ácido alifático o sal de metal alcalino de ácido alifático se usa en gran exceso con relación al compuesto (6).

Cuando se usa un agente reductor de hidruro, una temperatura de reacción adecuada es típicamente de aproximadamente -80 a aproximadamente 100°C, y de manera preferente de aproximadamente -80 a aproximadamente 70°C. La reacción se completa típicamente en aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 100 horas. El agente reductor de hidruro se usa típicamente en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 moles, y de manera preferente aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles, por mol del compuesto de (6). Cuando de manera particular se usa hidruro de aluminio y litio como un agente reductor de hidruro, se prefiere usar como un solvente un éter tal como Et₂O, THF, dioxano, monoglíma, o diglíma; o un hidrocarburo aromático tal como benceno, tolueno, o xileno. Al sistema de reacción se puede adicionar una amina tal como trimetilamina, Et₃N, o DIPEA; o un tamiz molecular tal como MS-3A o MS-4A.

Cuando se usa un agente reductor de hidrogenación catalítica, la reacción se realiza típicamente de aproximadamente -30 a aproximadamente 100°C, y de manera

preferente a aproximadamente 0 a aproximadamente 60°C, en una atmósfera de hidrógeno típicamente a aproximadamente a presión atmosférica a aproximadamente 20 atmósferas, y de manera preferente a aproximadamente presión atmosférica a aproximadamente 10 atmósferas, o en la presencia de un donador de hidrógeno tal como ácido fórmico, formiato de amonio, ciclohexeno, o hidrato de hidrazina. Típicamente, la reacción se completa en aproximadamente 1 a aproximadamente 12 horas. El agente reductor de hidrogenación catalítica se usa típicamente en una cantidad de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 40% en peso, y de manera preferente aproximadamente 1 a aproximadamente 20% en peso, en base al compuesto (6).

En la reacción del compuesto (6) y el compuesto (7), el compuesto (7) se usa típicamente en una cantidad de al menos 1 mol, y de manera preferente 1 a 5 moles, por mol del compuesto (6).

El compuesto (6) también puede ser un compuesto hidratado en donde se une una molécula de agua o un grupo carbonilo.

(ii) Cuando R^8 es $-CH_2-Xb$, la reacción del compuesto (6) con el compuesto (7) se puede realizar en un solvente inerte general o sin usar ningún solvente, en la presencia o ausencia de un compuesto básico y/o catalizador.

Los ejemplos de solventes inerte incluyen agua;

éteres tal como dioxano, THF, Et₂O, éter dimetílico de dietilenglicol, y éter dimetílico de etilenglicol; hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno, y xileno; hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, 5 dicloroetano, cloroformo, y tetracloruro de carbono; alcoholes inferiores (C1-6) tal como MeOH, EtOH, e isopropanol; cetonas tal como acetona y metil-etil-cetona; solventes polares tal como DMF, DMSO, triamida hexametilfosfórica, y acetonitrilo; y mezclas de los mismos.

10 Se puede usar una amplia variedad de compuestos básicos conocidos como el compuesto básico. Los ejemplos de estos compuestos básicos incluyen bases inorgánicas, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, é 15 hidróxido de litio; carbonatos de metales alcalinos tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de litio, carbonato ácido de litio, carbonato ácido de sodio, y carbonato ácido de potasio; metales alcalinos tal como sodio y potasio; amida sódica; hidruro de sodio; e 20 hidruro de potasio; y bases orgánicas por ejemplo, alcolatos de metales alcalinos tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, metóxido de potasio, y etóxido de potasio; Et₃N; DIPEA; tripropilamina; piridina; quinolina; DBN; DBU; y DABCO. Estos compuestos básicos se pueden usar de manera 25 individual o en una combinación de dos o más.

Los ejemplos del catalizador incluyen compuestos de paladio tal como acetato de paladio, bis(tributylestano)/bis(dibencilidenoacetona)paladio, yoduro de cobre 2,2'-bipiridilo, bis(dibencilidenoacetona)paladio, yoduro de cobre/dicloruro de bis(trienilfosfina)paladio, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, R-tris (dibencilidenoacetona)-dipaladio, S-tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, acetato de paladio paladio(II), [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno] dicloropaladio(II), y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

Los aditivos (ligandos etc.) se pueden usar conjuntamente con el catalizador. Los ejemplos del aditivo incluyen compuestos tal como BINAP, y 2,2-bis(difenilimidazolidiniliden), compuestos de xanteno tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, y boratos tal como tetrabluoroborato de tri-ter-butilfosfina y una mezcla de esto.

La reacción anterior se puede realizar al adicionar al sistema de reacción, como se requiera, un yoduro de metal alcalino que sirve como un acelerador de reacción, tal como yoduro de potasio y yoduro de sodio.

El compuesto (7) se usa típicamente en una cantidad del al menos 0.5 moles, y de manera preferente de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10 moles, por mol del compuesto (6).

La cantidad de compuesto básico es típicamente de

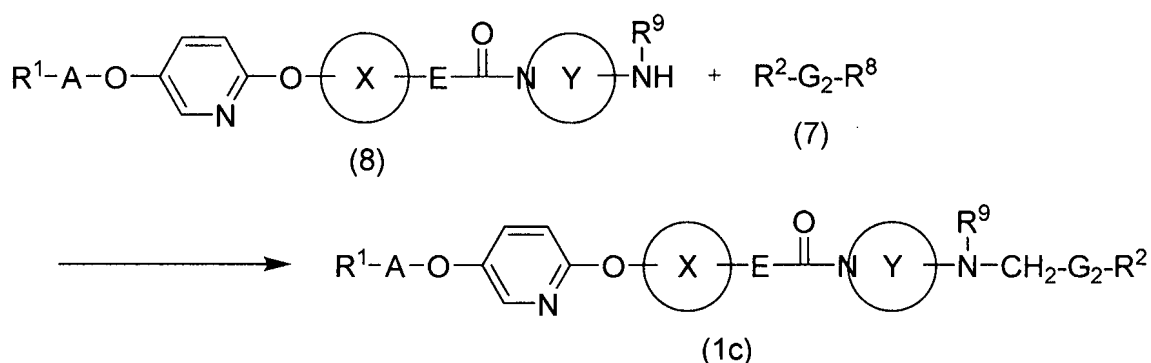
0.5 a 10 moles, y de manera preferente 0.5 a 20 6 moles, por mol del compuesto (6).

El catalizador se usa de manera apropiada en una cantidad catalítica típica, de manera preferente de 0.0001 a 1 mol, y de manera más preferente de 0.001 a 0.5 moles, por mol del compuesto (6).

La reacción se realiza típicamente a una temperatura de 0 a 250°C, y de manera preferente de 0 a 200°C, y se completa típicamente en aproximadamente 1 a aproximadamente 80 horas.

El compuesto (6) y el compuesto (7) se pueden obtener fácilmente como un producto comercial, y también se pueden producir de acuerdo a un método conocido per se o de manera similar a los ejemplos como se menciona más adelante.

15 Fórmula 4 de Reacción



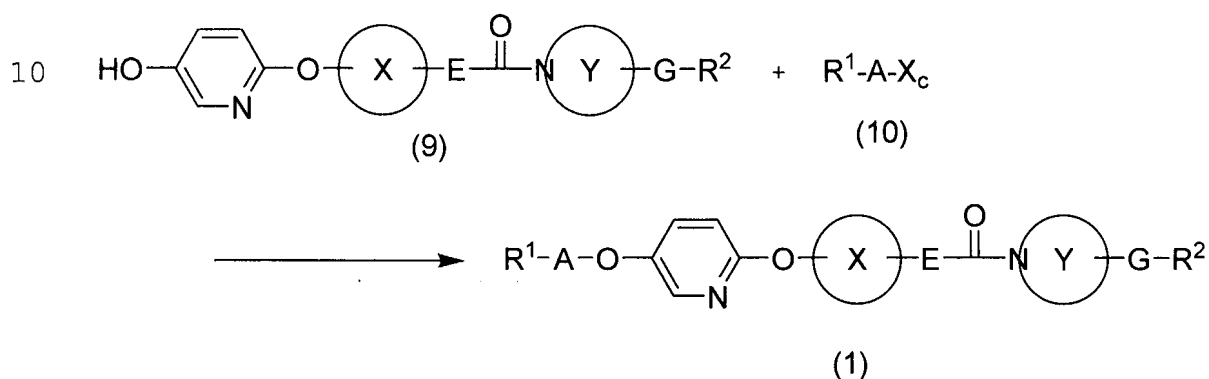
en donde R¹, R², R⁸, Anillo X, Anillo Y, A, E y G₂ son los mismos como se describe anteriormente, R⁹ es hidrógeno o alquilo inferior.

25 La reacción del compuesto (8) con el compuesto (7)

se puede realizar bajo las mismas condiciones de reacción como aquellas para la reacción del compuesto (6) con el compuesto (7) mostrado en la Fórmula 3 de reacción anterior.

El compuesto (8) se puede obtener fácilmente como un producto comercial, y también se puede producir de acuerdo a un método conocido per se o de manera similar a los ejemplos como se menciona más adelante.

Fórmula 5 de Reacción



15

en donde R^1 , R^2 , Anillo X, Anillo Y, A, E y G son los mismos como se describe anteriormente, X_c es hidroxí o un grupo saliente.

Los ejemplos del grupo saliente para X_c incluyen aquellos citados para el grupo saliente X_a . (i) Cuando X_c es un grupo saliente, la reacción del compuesto (9) con el compuesto (10) se lleva a cabo en un solvente apropiado o sin un solvente en la presencia o ausencia de un compuesto básico.

25 Los ejemplos del solvente inerte usado incluyen

hidrocarburos aromáticos tal como benceno, tolueno, y xileno, éteres tal como Et_2O , THF, dioxano, monoglimal, y diglimal, hidrocarburos halogenados tal como diclorometano, dicloroetano, cloroformo, y tetracloruro de carbono, 5 alcoholes inferiores tal como MeOH, EtOH, 2-propanol, butanol, ter-butanol, y etilenglicol, ácidos grasos tal como ácido acético, ésteres tal como AcOEt y acetato de metilo, cetonas tal como acetona y metil-etil-cetona, acetonitrilo, piridina, DMSO, DMF, NMP, y triamida de ácido 10 hexametilfosfórico, y una mezcla de estos.

Los ejemplos del compuesto básico incluyen carbonatos tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, y carbonato de cesio, hidróxidos metálicos tal como hidróxido de sodio, 15 hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, potasio, sodio, amida sódica, alcolatos de metal tal como metóxido de sodio, etóxido de sodio, y n-butóxido de sodio, y bases orgánicas tal como piridina e imidazol, DIPEA, dimetilaminopiridina, Et_3N , trimetilamina, 20 dimetilanilina, N-metilmorfolina, DBN, DBU, y DABCO, y una mezcla de esto.

Cuando la reacción se lleva a cabo en la presencia de un compuesto básico, el compuesto básico se usa en una cantidad típicamente equimolar del compuesto (9), y de manera 25 preferente de 1 a 10 veces el compuesto (9) en una base

molar.

El compuesto (10) se usa en una cantidad típicamente al menos equimolar al compuesto (9), y de manera preferente de 1 a 10 veces del compuesto (9) en una base
5 molar.

La reacción se lleva a cabo típicamente de -30 a 200°C, y de manera preferente a aproximadamente 0 a 180°C, y se completa en general en aproximadamente 5 minutos a 80 horas.

10 A este sistema de reacción, se puede adicionar un haluro de metal alcalino tal como yoduro de sodio o yoduro de potasio, y se puede adicionar un catalizador de transferencia de fase.

Los ejemplos del catalizador de transferencia de
15 fase incluyen sales de amonio cuaternario sustituidas con un grupo seleccionado del grupo que consiste de un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 18 átomos de carbono, un grupo fenilalquilo del cual la porción alquilo es u grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de
20 carbono y un grupo fenilo, tal como cloruro de tetrabutilamonio, bromuro tetrabutilamonio, fluoruro de tetrabutilamonio, yoduro de tetrabutilamonio, hidróxido de tetrabutilamonio, sulfito ácido de tetrabutilamonio, cloruro de tributilmetilamonio, cloruro de tributilbencilamonio,
25 cloruro de tetrapentilamonio, bromuro de tetrapentilamonio,

cloruro de tetrahexilamonio, cloruro de bencildimetiloctilamonio, cloruro de metiltrihexilamonio, Cloruro de bencildimetiloctadecanilamonio, cloruro de metiltridecanilamonio, cloruro de benciltripropilamonio, 5 cloruro de benciltrietilamonio, cloruro de feniltrietilamonio, cloruro de tetraetilamonio, cloruro de tetrametilamonio; sales de fosfonio sustituidas con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 18 átomos de carbono tal como cloruro de tetrabutilfosfonio; y sales de 10 piridinio sustituidas con un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 18 átomos de carbono tal como 1-dodecanilpiridinio. Estos catalizadores de transferencia de fase se usan de manera individual o en una combinación de dos o más.

15 Típicamente, el catalizador de transferencia de fases se usa en la cantidad de 0.1 a 1 veces el compuesto compuesto (9), y de manera preferente de 0.1 a 0.5 veces del compuesto (9).

20 (ii) Cuando Xc es hidroxilo, la reacción del compuesto (9) con el compuesto (10) se lleva a cabo en un solvente apropiado en la presencia de un agente de condensación.

Los ejemplos específicos del solvente incluyen hidrocarburos halogenados tal como cloroformo, diclorometano, 25 dicloroetano, y tetracloruro de carbono, hidrocarburos

aromáticos tal como benceno, tolueno y xileno, éteres tal como Et₂O, éter diisopropílico, THF, y dimetoxietano, ésteres tal como acetato de metilo, AcOEt, y acetato de isopropilo, y solventes polares apróticos tal como DMF, DMSO, y triamida de
5 ácido hexametilfosfórico, y una mezcla de esto.

Los ejemplos del agente de condensación usado incluyen una mezcla de un azocarboxilato (tal como azocarboxilato de dietilo) con un compuesto de fósforo (tal como trifenilfosfina).

10 El agente de condensación se usa apropiadamente una cantidad típicamente al menos equimolar al compuesto (9), y de manera preferente 1 a 2 veces del compuesto (9) en una base molar

El compuesto (10) se usa de manera apropiada en una
15 cantidad típicamente al menos equimolar al compuesto (9), y de manera preferente 1 a 2 veces del compuesto (9) en una base molar.

La reacción descrita anteriormente prosigue de manera favorable de forma típica e 0 a 200°C, de manera
20 preferente a aproximadamente 0 a 150°C y en general se completa en aproximadamente 1 a 10 horas.

El compuesto (9) y el compuesto (10) se pueden obtener fácilmente como un producto comercial, y también se pueden producir de acuerdo a un método conocido per se o de
25 manera similar a los ejemplos como se menciona más adelante.

Los compuestos obtenidos por los procesos 1 a 5 anteriores se pueden preparar de manera exitosa por un método convencional dentro del alcance del compuesto (1).

Además, los compuestos en la forma en la cual se
5 adiciona un solvato (por ejemplo, un hidrato etanolato, etc.) a los compuestos de materiales de inicio y los compuestos objeto mostrados en cada una de las fórmulas anteriores incluyen en cada una de las fórmulas.

El compuesto (1) de acuerdo a la presente invención
10 incluye estereoisómeros e isómeros ópticos.

Los compuestos de los materiales de inicio y los compuestos objeto representados por cada una de las fórmulas de reacción se pueden usar en una forma de sal apropiada.

Cada uno de los compuestos objeto obtenidos de
15 acuerdo a las fórmulas de reacción anteriores se puede aislar y purificar de la mezcla de reacción, por ejemplo, después del enfriamiento de la mezcla de reacción, al realizar un procedimiento de aislamiento tal como filtración, concentración, extracción, etc., para separar un producto de
20 reacción crudo, y luego someter el producto de reacción crudo a un procedimiento de purificación general tal como cromatografía en columna, recristalización, etc.

Entre los compuestos de la presente invención, aquellos que tienen un grupo o grupos básicos pueden formar
25 fácilmente sales con ácidos comunes farmacéuticamente

aceptables. Los ejemplos de estos ácidos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y otros ácidos inorgánicos, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, 5 ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido láctico y otros ácidos orgánicos, etc.

Entre los compuestos de la presente invención, aquellos que tienen un grupo o grupos ácidos pueden formar 10 fácilmente sales al hacer reaccionar con compuestos básicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de estos compuestos básicos incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de 15 potasio, etc.

En el compuesto de la presente invención, se pueden sustituir uno o más átomos con uno o más átomo isotópico. Los ejemplos de los átomos hidrotópicos incluyen deuterio (^2H), tritio (^3H), ^{13}C , ^{14}N , ^{18}O , etc.

20 Lo siguiente es una explicación de preparaciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Estas preparaciones farmacéuticas se obtienen al formular el compuesto de la presente invención en preparaciones farmacéuticas generales, 25 usando típicamente diluyentes o excipientes empleados tal

como agentes de relleno, extendedores, aglutinantes, agentes humectantes, desintegrantes, agentes tensoactivo, lubricantes, etc.

La forma de estas preparaciones farmacéuticas se puede seleccionar de varias formas de acuerdo al propósito de la terapia. Los ejemplos típicos incluyen tabletas, píldoras, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, inyecciones, (soluciones, suspensiones, etc), y similares.

Para formar tabletas, se pueden usar cualquiera de varios portadores conocidos, que incluyen, por ejemplo, lactosa, azúcar blanca, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, y otros excipientes; agua, EtOH, propanol, jarabe simple, soluciones de glucosa, soluciones de almidón, soluciones de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio, polivinilpirrolidona y otros aglutinantes; almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, polvo laminaran, carbonato ácido de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácido alifático de polioxietilenosorbitan, laurilsulfato de sodio, monoglicérido de ácido esteárico, almidón, lácteos y otros desintegrantes; azúcar blanca, estearina, manteca de cacao, aceites hidrogenados y otros inhibidores de desintegración; base de amonio cuaternario, lauril sulfato de sodio y otros promotores de absorción;

glicerina, almidón y otros agentes humectantes; almidón, lactosa, caolín, bentonita, ácido silícico coloidal y otros adsorbentes; talco purificado, estearatos, polvo de ácido bórico, polietilenglicol y otros lubricantes; etc.

5 Estas tabletas se pueden revestir con materiales de revestimiento generales como se requiera, para preparar, por ejemplo, tabletas revestidas con azúcar, tabletas revestidas con gelatina, tabletas con recubrimiento entérico, tabletas con recubrimiento de película, tabletas de doble o múltiples
10 capas, etc. Para formar píldoras, se pueden usar varios portadores conocidos, que incluyen, por ejemplo, glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceite vegetal hidrogenado, caolín, talco y otros excipientes; polvo de goma arábica, polvo de tragacanto, gelatina, EtOH y otros
15 aglutinantes; laminaran, agar y otros desintegrantes; etc.

 Para formar supositorios, se pueden usar cualquiera de los varios portadores conocidos, que incluyen, por ejemplo, polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina,
20 glicéridos semisintéticos, etc.

 Para formar una inyección, se esteriliza una solución, emulsión, o suspensión y se hace preferentemente isotónica con la sangre. Se puede emplear cualquiera de varios diluyentes conocidos ampliamente usados para preparar
25 la solución, emulsión o suspensión. Los ejemplos de

diluyentes incluyen agua, EtOH, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado, ésteres de ácido alifático de polioxietilen-sorbitan, etc. En este caso, la preparación farmacéutica puede contener cloruro de sodio, glucosa o glicerina en una cantidad suficiente para preparar una solución isotónica, y puede contener solubilizadores generales, amortiguadores, agentes analgésicos, etc., y adicionalmente, si es necesario, agentes colorantes, conservadores, sabores, agentes edulcorantes, etc., y/u otras medicinas.

La proporción del compuesto de la presente invención en la preparación farmacéutica no se limita y se puede seleccionar de manera adecuada de una amplia variedad. Típicamente se prefiere que la preparación farmacéutica contenga el compuesto de la presente invención en una proporción de 1 a 70% en peso.

La ruta de administración de la preparación farmacéutica de acuerdo a la presente invención no se limita, y la preparación se puede administrar por una ruta adecuada para la forma de la preparación, edad y género del paciente, las condiciones de la enfermedad, y otras condiciones.

Por ejemplo, se administran de manera oral las tabletas, píldoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas.

Las inyecciones se administran de manera

intravenosa de forma individual o como se mezcla con transfusiones de inyección general tal como soluciones de glucosa, soluciones de aminoácidos o similares, o se administran de manera individual de forma intramuscular, 5 intracutáneamente, de forma subcutánea o intraperitonealmente, como se requiera. Los supositorios se administran de manera intrarectal.

La dosis de la preparación farmacéutica se selecciona de manera adecuada de acuerdo al método de uso, la 10 edad y género del paciente, la severidad de la enfermedad y otras condiciones, y es típicamente de aproximadamente 0.001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día, y de manera preferente 0.001 a 50 mg/kg de peso corporal/día, en dosis individuales o divididas.

15 Ejemplos

Los ejemplos de producción de los compuestos usados en la invención se muestran a continuación, que se sigue por los resultados de prueba farmacológica de estos compuestos.

Ejemplo de Referencia 1

20 A una solución en 1,2-dicloroetano (15 mL) de 4-(2-
{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)benzaldehído (0.70 g) y
ter-butilo piperazina-1-carboxilato (0.52 g) se adicionó
NaBH(OAc)₃ (0.83 g) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a
temperatura ambiente durante 66 horas. A la mezcla de
25 reacción se adicionó NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajo con

CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 9/1 a 2/1) para dar 4-[4-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-bencil]piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (0.96 g) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: -0.02 (6H, s), 0.86 (9H, s), 1.45 (9H, s), 2.36 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.80 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.41 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.47 (2H, s), 3.79 (2H, t, J = 6.9 Hz), 7.15 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.22 (2H, d, J = 7.9 Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 1 usando materiales de inicio apropiados.

15 Ejemplo de Referencia 2

4-(4-bromo-2-fluorobencil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 2.39-2.41 (4H, m), 3.41-3.43 (4H, m), 3.53 (2H, s), 7.20-7.28 (3H, m).

20 Ejemplo de Referencia 3

4-{[4-(2-hidroxietil)fenil]amino}piperidina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.30-1.45 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.80-1.90 (1H, m), 1.98-2.05 (2H, m), 2.92 (2H, t, J = 11.9 Hz), 2.95-3.08 (1H, m), 3.35-3.51 (2H, m), 3.75-3.91 (3H, m),

3.95-4.11 (2H, m), 6.52-6.60 (2H, m), 7.00-7.08 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 4

4-[4-(3-hidroxipropil)bencil]piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.65 (1H, brs), 1.86-1.93 (2H, m), 2.37 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 2.70 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.42 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.47 (2H, s), 3.68 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

Ejemplo de Referencia 5

10 4-(3-fluoro-4-hidroxibencil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.38-2.40 (4H, m), 3.43-3.45 (6H, m), 6.85-6.92 (2H, m), 7.02 (1H, d, $J = 11.7$ Hz).

Ejemplo de Referencia 6

15 4-{4-[(E)-3-metoxiprop-1-en-1-il]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.38 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.39 (3H, s), 3.42 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.49 (2H, s), 4.09 (2H, dd, $J = 6.1, 1.5$ Hz), 6.27 (1H, dt, $J = 16.1, 6.1$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

Ejemplo de Referencia 7

4-{4-[2-(4-metilfenil)-2-oxoetoxi]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.35 (4H, t, $J = 4.9$

Hz), 2.43 (3H, s), 3.41 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.43 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.87-6.90 (2H, m), 7.19-7.23 (2H, m), 7.28-7.31 (2H, m), 7.89-7.92 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 8

5 4-(bifenil-4-ilmetil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.41-2.43 (4H, m), 3.44-3.45 (4H, m), 3.55 (2H, s), 7.31-7.47 (5H, m), 7.52-7.61 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 9

10 4-[4-(4-clorofenoxi)bencil]piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.38-2.39 (4H, m), 3.42-3.43 (4H, m), 3.48 (2H, s), 6.92-6.95 (4H, m), 7.26-7.29 (4H, m).

15 Ejemplo de Referencia 10

4-{4-[4-(propan-2-il)fenoxi]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.46 (9H, s), 2.36-2.40 (4H, m), 2.87-2.93 (1H, m), 3.42-3.43 (4H, m), 3.47 (2H, s), 6.94 (4H, dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 9.3$ Hz).

Ejemplo de Referencia 11

A una solución de (4-bromobenciloxi)(ter-butyl)dimetilsilano (3.080 g) en THF (20 mL) se adicionaron 25 Mg (0.288 g) y I_2 (cat) a temperatura ambiente bajo una

atmósfera de Ar. La mezcla se calentó a 50°C durante 1 hora, y entonces se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se adicionó 1,2-epoxipropene (0.77 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de Ar, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14.5 horas, y entonces se calienta a 50°C durante 1 hora, y entonces se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla se adicionó NH₄Cl acuso saturado, y la mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/ AcOEt = 2/1) para dar 1-[4-([ter-butil(dimetil)silil]oxi)metil]fenil]propan-2-ol (1.485 g) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0.10 (6H, s), 0.94 (9H, s), 1.25 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.48 (1H, d, J = 3.7 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 13.6, 8.1 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 13.6, 4.8 Hz), 3.99-4.03 (1H, m), 4.72 (2H, s), 7.18 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.28 (2H, d, J = 8.3 Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 11 usando materiales de inicio apropiados.

Ejemplo de Referencia 12

2-[4-([ter-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-metilfenil]etanol

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0.10 (6H, s), 0.94 (9H, s), 1.35

(1H, t, J = 6.0 Hz), 2.33 (3H, s), 2.88 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.80-3.85 (2H, m), 4.68 (2H, s), 7.09-7.14 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 13

1-[4-(Dietoximetil)fenil]propan-2-ol

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, t, J = 7.0 Hz), 1.25 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.49 (1H, brs), 2.69 (1H, dd, J = 13.6, 7.9 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 13.6, 4.6 Hz), 3.50-3.67 (4H, m), 4.02 (1H, brs), 5.48 (1H, s), 7.21 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.3 Hz).

10 Ejemplo de Referencia 14

2-[4-([ter-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-3-metilfenil]etanol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.10 (6H, s), 0.94 (9H, s), 1.35 (1H, t, J = 6.1 Hz), 2.26 (3H, s), 2.83 (2H, t, J = 6.5 Hz), 15 3.82-3.87 (2H, m), 4.68 (2H, s), 7.00 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 7.6, 1.5 Hz), 7.35 (1H, d, J = 7.6 Hz).

Ejemplo de Referencia 15

A una solución en THF (8 mL) de 4-[4-(2-([ter-butil(dimetil)silil]oxi)etil)bencil]piperazina-1-carboxilato
20 de ter-butilo (0.96 g) se adicionó solución 1.0 M de TBAF en THF (2.32 mL) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Después del enfriamiento a 0°C, la mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y agua. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado,
25 se secó sobre MgSO_4 anhidro, y se concentró bajo presión

reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 40/1$) para dar 4-[4-(2-hidroxietil)bencil]piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (0.55 g) como un aceite incoloro.

5 RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.38 (9H, s), 2.28 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.69 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.29 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.42 (2H, s), 3.54-3.62 (2H, m), 4.60 (1H, t, $J = 5.3$ Hz), 7.13-7.20 (4H, m).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma
10 manera como en el Ejemplo de Referencia 15 usando materiales de inicio apropiados.

Ejemplo de Referencia 16

{4-[2-(4-Metilfenoxi)propil]fenil}metanol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.56
15 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.27 (3H, s), 2.81 (1H, dd, $J = 13.7$, 6.6 Hz), 3.07 (1H, dd, $J = 13.7$, 6.0 Hz), 4.47-4.55 (1H, m), 4.66 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.79 (2H, dt, $J = 9.0$, 2.4 Hz), 7.06 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

20 Ejemplo de Referencia 17

{3-Metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]fenil}metanol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.55 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 2.28
(3H, s), 2.38 (3H, s), 3.09 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.11 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.64 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 6.79 (2H, dt, $J = 9.2$,
25 2.6 Hz), 7.07 (2H, dt, $J = 9.2$, 2.6 Hz), 7.15-7.23 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 18{3-Metil-4-[(E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]fenil}metanol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.61 (1H, brs), 2.29 (3H, s), 2.35 (3H, s), 4.65 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 4.69 (2H, dd, $J = 5.8, 1.6$ Hz), 6.30 (1H, dt, $J = 15.9, 5.8$ Hz), 6.87 (2H, dt, $J = 9.2, 2.6$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.16-7.17 (2H, m), 7.47 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

Ejemplo de Referencia 19{2-Metil-4-[(E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]fenil}metanol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.48 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 2.29 (3H, s), 2.35 (3H, s), 4.67 (2H, dd, $J = 5.8, 1.5$ Hz), 4.69 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 6.41 (1H, dt, $J = 16.1, 5.8$ Hz), 6.69 (1H, dt, $J = 16.1, 1.5$ Hz), 6.86 (2H, dt, $J = 9.3, 2.6$ Hz), 7.09 (2H, dd, $J = 8.7, 0.6$ Hz), 7.23-7.25 (2H, m), 7.31 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

Ejemplo de Referencia 20

A una solución en THF (40 mL) de 4-[4-(2-hidroxietil)bencil]piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (4.74 g) y p-cresol (1.76 g) se adicionaron trifenilfosfina (4.27 g) y solución 2.2 M de DEAD en tolueno (7.40 mL) a 0°C . Después de la agitación a temperatura ambiente durante 85 horas, el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 3/1 a 1/2), entonces el producto eluido concentrado se diluyó con CH_2Cl_2 , y se lavó con 5 M

NaOH y NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar 4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo como un sólido amarillo (3.87 g).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 2.26 (3H, s), 2.37 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.07 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.42 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.48 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.9 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.20-7.27 (4H, m).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma
10 manera como en el Ejemplo de Referencia 20 usando materiales de inicio apropiados.

Ejemplo de Referencia 21

4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 2.37 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.05 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.42 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.48 (2H, s), 3.76 (3H, s), 4.11 (2H, t, J = 6.9 Hz), 6.79-6.86 (4H, m), 7.20-7.27 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 22

20 4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.21 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.45 (9H, s), 2.37 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.85 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.06 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.42 (4H, t, J = 6.9 Hz), 3.48 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.9 Hz), 6.81-6.85 (2H, m), 7.11-

25

7.14 (2H, m), 7.20-7.26 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 23

4-(4-{2-[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]etil}bencil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.29 (6H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.45 (9H, s), 2.38 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.06 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.42 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.48 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.41 (1H, septeto, $J = 5.9$ Hz), 6.81 (4H, s), 7.19-7.30 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 24

10 4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.36-2.39 (4H, m), 3.04-3.09 (2H, m), 3.40-3.44 (4H, m), 3.48 (2H, s), 4.10-4.16 (2H, m), 6.81 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.18-7.28 (6H, m).

15 Ejemplo de Referencia 25

4-{4-[2-(4-bromofenoxi)etil]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.37 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.40-3.44 (4H, m), 3.48 (2H, s), 4.13 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 6.77 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 26

4-{4-[2-(4-etoxifenoxi)etil]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.45

(9H, s), 2.38 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.05 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.42 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.48 (2H, s), 3.96 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.14 (2H, t, J = 6.9 Hz), 6.81 (4H, s), 7.20-7.30 (4H, m).

5 Ejemplo de Referencia 27

4-{4-[2-(3-clorofenoxi)etil]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.38 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.07 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.42 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.49 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.9 Hz), 6.73-6.83 (1H, m), 6.85-6.95 (2H, m), 7.12-7.32 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 28

4-{4-[2-(4-cianofenoxi)etil]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.38 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.10 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.42 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.50 (2H, s), 4.21 (2H, t, J = 6.9 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.20-7.29 (4H, m), 7.57 (2H, d, J = 8.9 Hz).

Ejemplo de Referencia 29

20 4-{4-[2-(3-etoxifenoxi)etil]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.45 (9H, s), 2.38 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.07 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.42 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.48 (2H, s), 4.00 (2H, q, J = 6.9 Hz), 4.14 (2H, t, J = 6.9 Hz), 6.43-6.54 (3H, m), 7.15 (1H,

t, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.30 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 30

4-{4-[2-(3-metilfenoxi)etil]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.31 (3H, s), 2.38 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.44 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.48 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 6.69-6.76 (3H, m), 7.15 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.22-7.27 (4H, m).

10 Ejemplo de Referencia 31

4-(4-{2-[3-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.45 (9H, s), 2.38 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.42 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.49 (2H, s), 4.16 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.67-6.85 (3H, m), 7.19 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.23-7.30 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 32

4-{4-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.38 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.06 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.42 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.48 (2H, s), 4.13 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.63 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.30 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 33

4-{4-[2-(3-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazina-1-carboxilato
de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.38 (4H, t, $J = 4.9$
5 Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.42 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.48
(2H, s), 3.78 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.43-6.55
(3H, m), 7.16 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.30 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 34

4-{4-[2-(4-ter-butilfenoxi)etil]bencil}piperazina-1-
10 carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.29 (9H, s), 1.45 (9H, s), 2.37
(4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.42 (4H, t, J
 $= 4.9$ Hz), 3.48 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 6.86-6.80
(2H, m), 7.31-7.24 (6H, m).

15 Ejemplo de Referencia 35

4-{4-[2-(4-yodofenoxi)etil]bencil}piperazina-1-carboxilato de
ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.37 (4H, t, $J = 4.9$
Hz), 3.06 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.42 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.48
20 (2H, s), 4.12 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 6.66 (2H, d, $J = 6.9$ Hz),
7.20-7.27 (4H, m), 7.53 (2H, d, $J = 6.9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 36

4-{4-[2-(4-butilfenoxi)etil]bencil}piperazina-1-carboxilato
de ter-butilo

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.26-

1.40 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50-1.61 (2H, m), 2.38 (4H, t, J = 5.1 Hz), 2.54 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.07 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.42 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.48 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 7.1 Hz), 6.78-6.84 (2H, m), 7.04-7.10 (2H, m), 7.21-7.27 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 37

4-(4-{2-[4-(metilsulfonil)fenoxi]etil}bencil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.38 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.01 (3H, s), 3.11 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.42 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.49 (2H, s), 4.23 (2H, t, J = 7.1 Hz), 7.01 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.21-7.29 (4H, m), 7.84 (2H, d, J = 8.9 Hz).

Ejemplo de Referencia 38

4-{4-[2-(2-metilfenoxi)etil]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.19 (3H, s), 2.37 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.10 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.42 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.48 (2H, s), 4.16 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.77-6.86 (2H, m), 7.08-7.15 (2H, m), 7.25 (4H, s).

Ejemplo de Referencia 39

4-{4-[2-(1,3-benzodioxol-5-iloxi)etil]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.37 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.04 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.42 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.48 (2H, s), 4.08 (2H, t, J = 6.9 Hz), 5.90 (2H, s), 6.31 (1H,

dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 6.47 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.20-7.27 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 40

4-{4-[2-(2-clorofenoxi)etil]bencil}piperazina-1-carboxilato

5 de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.37-2.38 (4H, m), 3.14 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.41-3.43 (4H, m), 3.49 (2H, s), 4.21 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 6.85-6.91 (2H, m), 7.15-7.36 (6H, m).

10 Ejemplo de Referencia 41

4-{4-[2-(2,3-dimetilfenoxi)etil]bencil}piperazina-1-

carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.11 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.37-2.38 (4H, m), 3.09 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.41-
15 3.42 (4H, m), 3.48 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.76 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.02 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.21-7.27 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 42

4-{4-[2-(3,5-dimetilfenoxi)etil]bencil}piperazina-1-

20 carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.27 (6H, s), 2.36-2.40 (4H, m), 3.06 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.40-3.45 (4H, m), 3.48 (2H, s), 4.13 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 6.53 (2H, s), 6.59 (1H, s), 7.23-7.28 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 43

4-{4-[2-(quinolin-6-iloxi)etil]bencil}piperazina-1-
carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.37-2.38 (4H, m), 3.14
 5 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.41-3.44 (4H, m), 3.48 (2H, s), 4.26 (2H, t,
 $J = 6.8$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.25-7.32 (5H, m), 7.36 (1H,
 dd, $J = 9.3, 2.4$ Hz), 7.94-8.01 (2H, m), 8.73 (1H, d, $J = 3.4$ Hz).

Ejemplo de Referencia 44

4-{4-[2-(3,4-diclorofenoxi)etil]bencil}piperazina-1-
 10 carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.37-2.39 (4H, m),
 3.07 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.42-3.43 (4H, m), 3.49 (2H, s),
 4.12 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz),
 6.98 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.21-7.31 (5H, m).

15 Ejemplo de Referencia 45

4-{4-[2-(4-fluoro-3-metilfenoxi)etil]bencil}piperazina-1-
carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.21 (3H, d, $J = 1.7$
 Hz), 2.37 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.04 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.42
 20 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.47 (2H, s), 4.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz),
 6.61-6.69 (2H, m), 6.86 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 7.20-7.26 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 46

4-{4-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)etil]bencil}
piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.01-2.08 (2H, m),

2.36 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.80-2.86 (4H, m), 3.05 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.42 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.46 (2H, s), 4.12 (2H, t, J = 7.1 Hz), 6.67 (1H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz), 6.77 (1H, s), 7.08 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.22-7.25 (4H, m).

5 Ejemplo de Referencia 47

4-{4-[2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil]bencil}
piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.74-1.77 (4H, m), 2.37 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.68-2.71 (4H, m), 3.05 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.42 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.47 (2H, s), 4.12 (2H, t, J = 7.1 Hz), 6.59-6.61 (1H, m), 6.66 (1H, dd, J = 8.3, 2.7 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.22-7.25 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 48

15 4-{4-[2-(naftalen-2-iloxi)etil]bencil}piperazina-1-
carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.36 (4H, brs), 3.12 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.42 (4H, brs), 3.46 (2H, s), 4.24 (2H, t, J = 7.1 Hz), 7.10-7.15 (2H, m), 7.25-7.32 (5H, m), 7.40 (1H, t, J = 7.0 Hz), 7.66-7.74 (3H, m).

20 Ejemplo de Referencia 49

4-{4-[2-(4-acetilfenoxi)etil]bencil}piperazina-1-carboxilato
de ter-butilo

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.38 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.55 (3H, s), 3.11 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.42 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.49 (2H, s), 4.22 (2H, t, J = 7.1 Hz), 6.92 (2H, d,

$J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.22-7.28 (4H, m), 7.92 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$).

Ejemplo de Referencia 50

4-(4-{2-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]etil}bencil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.38 (4H, t, $J = 4.9 \text{ Hz}$), 3.09 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 3.42 (4H, t, $J = 4.9 \text{ Hz}$), 3.49 (2H, s), 4.19 (2H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 7.08 (1H, dd, $J = 8.5, 3.2 \text{ Hz}$), 7.22 (2H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.27 (2H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 7.34 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J = 3.2 \text{ Hz}$).

10 Ejemplo de Referencia 51

4-{4-[2-(piridin-2-iloxi)etil]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.36 (4H, t, $J = 5.0 \text{ Hz}$), 3.07 (2H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 3.42 (4H, t, $J = 5.0 \text{ Hz}$), 3.47 (2H, s), 4.51 (2H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 6.71 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 6.81-6.85 (1H, m), 7.24 (4H, s), 7.51-7.55 (1H, m), 8.13 (1H, dd, $J = 5.1, 1.2 \text{ Hz}$).

Ejemplo de Referencia 52

4-(4-{2-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]etil}bencil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.37 (4H, t, $J = 4.9 \text{ Hz}$), 3.05 (2H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 3.42 (4H, t, $J = 4.9 \text{ Hz}$), 3.47 (2H, s), 4.47 (2H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 6.66 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.20-7.27 (4H, m), 7.48 (1H, dd, $J = 8.8, 2.7 \text{ Hz}$), 8.07 (1H, d, $J = 2.7 \text{ Hz}$).

Ejemplo de Referencia 53

4-(4-{2-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]etil}bencil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.38 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.09 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.42 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.49 (2H, s), 4.20 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.14-7.28 (6H, m), 8.03 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

Ejemplo de Referencia 54

4-(4-{2-[(5-bromopiridin-2-il)oxi]etil}bencil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.37 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.05 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.42 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.47 (2H, s), 4.47 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 6.63 (1H, dd, $J = 8.8, 0.7$ Hz), 7.20-7.26 (4H, m), 7.61 (1H, dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz), 8.16 (1H, t, $J = 1.2$ Hz).

Ejemplo de Referencia 55

4-(4-{2-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]etil}bencil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.38 (4H, brs), 3.06 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.42 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.19 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.17-7.27 (5H, m), 7.79 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

Ejemplo de Referencia 564-(4-{2-[(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)oxi]etil}bencil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.32 (4H, brs), 3.04
 5 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.41-3.44 (6H, m), 4.02 (2H, t, $J = 7.1$
 Hz), 6.56 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.00 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$
 Hz), 7.08-7.12 (2H, m), 7.16-7.21 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 574-{4-[2-(1,3-benzotiazol-2-iloxi)etil]bencil}piperazina-1-10 carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.32 (4H, t, $J = 5.0$
 Hz), 2.99 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.41 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.44
 (2H, s), 4.12 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 7.8$ Hz),
 7.08-7.15 (3H, m), 7.19-7.23 (3H, m), 7.36-7.38 (1H, m).

15 Ejemplo de Referencia 584-(4-{2-[(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)oxi]etil}bencil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.38 (4H, t, $J = 4.9$
 Hz), 2.79 (3H, s), 3.11 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.42 (4H, t, $J =$
 20 4.9 Hz), 3.48 (2H, s), 4.23 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 6.97 (1H,
 dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.23-7.28 (4H, m), 7.45 (1H, d, $J = 2.4$
 Hz), 7.63 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

Ejemplo de Referencia 59

4-(4-{2-[4-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)fenoxi]
etil}bencil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: -0.01 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.45
 5 (9H, s), 2.38-2.39 (4H, m), 2.75 (2H, t, .2 Hz), 3.07 (2H,
 t, J = 7.1 Hz), 3.41-3.43 (4H, m), 3.48 (2H, s), 3.75 (2H, t,
 J = 7.2 Hz), 4.14 (2H, t, J = 7.1 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.5
 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23-7.25 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 60

10 4-{2-fluoro-4-[(4-fluorofenoxi)metil]bencil}piperazina-1-
carboxilato de ter-butilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 2.41-2.44 (4H, m),
 3.42-3.43 (4H, m), 3.59 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.87-7.00 (4H,
 m), 7.12 (1H, d, J = 10.5 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.1 Hz),
 15 7.36-7.40 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 61

4-(3-fluoro-4-{[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil}bencil)
piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.30 (6H, d, J = 5.9 Hz), 1.46
 20 (9H, s), 2.36-2.40 (4H, m), 3.42-3.43 (4H, m), 3.49 (2H, s),
 4.40-4.45 (1H, m), 5.05 (2H, s), 6.83 (2H, d, J = 9.3 Hz),
 6.90 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.08 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.11 (1H,
 s), 7.43 (1H, t, J = 7.7 Hz).

Ejemplo de Referencia 62

4-{3-fluoro-4-[(4-fluorofenoxi)metil]bencil}piperazina-1-
carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.38-2.39 (4H, m),
 5 3.42-3.44 (4H, m), 3.50 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.90-7.00 (4H,
 m), 7.11 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.42 (1H, t, $J = 7.6$ Hz).

Ejemplo de Referencia 63

4-{3-fluoro-4-[(4-propilfenoxi)metil]bencil}piperazina-1-
carboxilato de ter-butilo

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.46
 (9H, s), 1.57-1.64 (2H, m), 2.36-2.40 (4H, m), 2.52-2.54 (2H,
 m), 3.42-3.43 (4H, m), 3.49 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.90 (2H,
 d, $J = 8.3$ Hz), 7.10 (4H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.44 (1H, t, $J =$
 7.6 Hz).

15 Ejemplo de Referencia 64

4-[4-(2-{[(2-nitrofenil)sulfonil][4-(propan-2-il)fenil]
amino}etil)bencil]piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.36
 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.77-2.86 (2H, m), 2.91 (1H, septeto, J
 = 6.8 Hz), 3.41 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.46 (2H, s), 3.93-4.03
 (2H, m), 7.07-7.12 (4H, m), 7.12-7.24 (4H, m), 7.40-7.52 (2H,
 m), 7.55-7.65 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 65

4-[4-(2-((4-fluorofenil)[(2-nitrofenil)sulfonil]amino)etil)bencil]piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

MN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.36 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.77-
 5 2.86 (2H, m), 3.42 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.46 (2H, s), 3.96-
 4.04 (2H, m), 6.06-7.05 (2H, m), 7.08 (2H, d, $J = 8.1$ Hz),
 7.01-7.18 (2H, m), 7.20 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.43-7.54 (2H,
 m), 7.58-7.72 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 66

10 4-[4-(2-((4-metoxifenil)[(2-nitrofenil)sulfonil]amino)etil)bencil]piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.36 (4H, t, $J = 4.9$
 Hz), 2.77-2.86 (2H, m), 3.42 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.46 (2H,
 s), 3.81 (3H, s), 3.93-4.00 (2H, m), 6.79-6.86 (2H, m), 7.06-
 15 7.12 (4H, m), 7.20 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.43-7.52 (2H, m),
 7.56-7.66 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 67

4-[[4-(2-((2-nitrofenil)sulfonil)[4-(propan-2-il)fenil]amino)etil]fenil]amino}piperidina-1-carboxilato de ter-butilo

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.27-
 1.38 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.96-2.07 (2H, m), 2.67-2.75 (2H,
 m), 2.83-2.98 (3H, m), 3.33-3.47 (2H, m), 3.87-3.95 (2H, m),
 3.96-4.12 (2H, m), 6.48-6.55 (2H, m), 6.92-6.98 (2H, m),
 7.07-7.12 (2H, m), 7.14-7.19 (2H, m), 7.41-7.53 (2H, m),
 25 7.54-7.66 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 68

4-({4-[2-(4-metilfenoxi)etil]fenil}amino)piperidina-1-
carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.26-1.38 (2H, m), 1.46 (9H, s),
 5 1.98-2.07 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.86-3.00 (4H, m), 3.35-3.45
 (2H, m), 3.95-4.12 (4H, m), 6.53-6.59 (2H, m), 6.75-6.83 (2H,
 m), 7.00-7.11 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 69

4-({4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]fenil}amino)piperidina-1-
 10 carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.25-1.39 (2H, m), 1.46 (9H, s),
 1.98-2.08 (2H, m), 2.86-3.00 (4H, m), 3.35-3.53 (2H, m),
 3.95-4.15 (4H, m), 6.54-6.60 (2H, m), 6.79-6.85 (2H, m),
 6.90-7.00 (2H, m), 7.04-7.11 (2H, m).

15 Ejemplo de Referencia 70

4-[2-(4-Metoxifenil)etoxi]benzaldehído

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3.04-3.09 (2H, m), 3.80 (3H, s),
 4.19-4.24 (2H, m), 6.87 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.99 (2H, d, $J =$
 8.6 Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.6$ Hz),
 20 9.87 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 71

4-[2-(4-Metilfenil)etoxi]benzaldehído

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.33 (3H, s), 3.09 (2H, t, $J = 7.3$
 Hz), 4.23 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.95-7.04 (2H, m), 7.10-7.22
 25 (4H, m), 7.77-7.88 (2H, m), 9.87 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 724-{2-[4-(Propan-2-il)fenil]etoxi}benzaldehído

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.89
 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.09 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.23
 5 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.95-7.04 (2H, m), 7.13-7.27 (4H, m),
 7.77-7.86 (2H, m), 9.87 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 734-[3-(4-Fluorofenoxi)propil]benzaldehído

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.04-2.17 (2H, m), 2.90 (2H, t, J
 10 = 7.7 Hz), 3.92 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 6.79-6.86 (2H, m), 6.92-
 7.01 (2H, m), 7.38 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.81 (2H, d, $J = 8.2$
 Hz), 9.98 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 744-{3-[4-(Propan-2-il)fenoxi]propil}benzaldehído

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.06-
 15 2.17 (2H, m), 2.81-2.93 (3H, m), 3.95 (2H, t, $J = 6.1$ Hz),
 6.82 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.38
 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.81 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 9.98 (1H,
 s).

20 Ejemplo de Referencia 754-{[(E)-3-(4-Formilfenil)prop-2-en-1-il]oxi}benzonitrilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 4.79 (2H, dd, $J = 5.5, 1.6$ Hz),
 6.55 (1H, dt, $J = 15.8, 5.5$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 15.8$),
 7.00-7.03 (2H, m), 7.55-7.63 (4H, m), 7.85-7.87 (2H, m),
 25 10.00 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 761-Bromo-4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]benceno

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3.02 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.10
(2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.76-6.84 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m),
5 7.13-7.16 (2H, m), 7.40-7.44 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 771-Bromo-4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}benceno

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.85
(1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.13
10 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 6.77-6.85 (2H, m), 7.09-7.20 (4H, m),
7.38-7.47 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 781-Bromo-4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]benceno

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3.02 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.76
15 (3H, s), 4.10 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.82 (4H, s), 7.14-7.17
(2H, m), 7.41-7.44 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 791-Bromo-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]benceno

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.28 (3H, s), 3.03 (2H, t, $J = 6.9$
20 Hz), 4.12 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 6.73-6.83 (2H, m), 7.07 (2H,
d, $J = 8.2$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.43 (2H, d, $J =$
8.9 Hz).

Ejemplo de Referencia 801-Bromo-4-[2-(4-etoxifenoxi)etil]benceno

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.01

(2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.97 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.09 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 6.81 (4H, s), 7.15 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.42 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

Ejemplo de Referencia 81

5 1-Bromo-4-[1-(4-metilfenoxi)propan-2-il]benceno

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.27 (3H, s), 3.14-3.23 (1H, m), 3.92 (1H, dd, $J = 9.2, 7.2$ Hz), 4.00 (1H, dd, $J = 9.2, 6.3$ Hz), 6.76 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.44 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

Ejemplo de Referencia 82

(E)-3-(4-Bromofenil)but-2-en-1-il-4-metilfenil-éter

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.10 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 2.29 (3H, s), 4.68-4.70 (2H, m), 6.02-6.06 (1H, m), 6.84 (2H, dt, $J = 9.3, 2.5$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.29 (2H, dt, $J = 9.0, 2.3$ Hz), 7.44 (2H, dt, $J = 9.0, 2.3$ Hz).

Ejemplo de Referencia 83

Éter 2-(4-Bromo-2-fluorofenil)etil-4-clorofenilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3.07 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.12 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 6.79 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.17-7.21 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 84

(dimetil)({4-[2-(4-metilfenoxi)propil]bencil}oxi)silano de ter-butilo

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.09 (6H, s), 0.93 (9H, s), 1.26

(3H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.27 (3H, s), 2.77 (1H, dd, $J = 13.6$, 6.8 Hz), 3.08 (1H, dd, $J = 13.6$, 5.7 Hz), 4.46-4.54 (1H, m), 4.71 (2H, s), 6.79 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

5 Ejemplo de Referencia 85

(dimetil)({3-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}oxi)silano de ter-butilo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.10 (6H, s), 0.94 (9H, s), 2.28 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.08 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.09 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.69 (2H, s), 6.79 (2H, dt, $J = 9.3$, 2.6 Hz), 7.05-7.12 (4H, m), 7.18 (1H, d, $J = 8.5$ Hz).

Ejemplo de Referencia 86

(dimetil)({3-metil-4-[(E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}oxi)silano de ter-butilo

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.09 (6H, s), 0.94 (9H, s), 2.29 (3H, s), 2.34 (3H, s), 4.67-4.69 (4H, m), 6.28 (1H, dt, $J = 15.9$, 5.7 Hz), 6.87 (2H, dt, $J = 9.1$, 2.5 Hz), 6.92 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.08-7.13 (4H, m), 7.44 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

Ejemplo de Referencia 87

20 (dimetil)({2-metil-4-[(E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}oxi)silano de ter-butilo

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.09 (6H, s), 0.93 (9H, s), 2.25 (3H, s), 2.28 (3H, s), 4.65 (2H, dd, $J = 6.1$, 1.2 Hz), 4.68 (2H, s), 6.38 (1H, dt, $J = 16.1$, 6.1 Hz), 6.67 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 8.8$ Hz),

7.17 (1H, brs), 7.22 (1H, dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz), 7.35 (1H, d, $J = 7.9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 88

1-(Dietoximetil)-4-[(E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-

5 il]benceno

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.29 (3H, s), 3.49-3.65 (4H, m), 4.67 (2H, dd, $J = 5.9, 1.5$ Hz), 5.49 (1H, s), 6.42 (1H, dt, $J = 16.0, 5.9$ Hz), 6.72 (1H, dt, $J = 16.0, 1.5$ Hz), 6.86 (2H, dt, $J = 9.3, 2.5$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.43 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

Ejemplo de Referencia 89

1-(Dietoximetil)-4-[(E)-3-(4-fluorofenoxi)prop-1-en-1-

il]benceno

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.49-3.65 (4H, m), 4.66 (2H, dd, $J = 5.9, 1.5$ Hz), 5.49 (1H, s), 6.40 (1H, dt, $J = 16.1, 5.9$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 6.87-6.92 (2H, m), 6.95-7.00 (2H, m), 7.40 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.44 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

20 Ejemplo de Referencia 90

1-(Dietoximetil)-4-[(E)-3-fenoxiprop-1-en-1-il]benceno

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.49-3.65 (4H, m), 4.70 (2H, dd, $J = 5.8, 1.5$ Hz), 5.49 (1H, s), 6.43 (1H, dt, $J = 16.0, 5.8$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.94-6.98 (3H, m), 7.27 (2H, m), 7.39-7.45 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 91

1-(Dietoximetil)-4-[(E)-3-(4-metoxifenoxi)prop-1-en-1-il]benceno

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.49-
 5 3.65 (4H, m), 3.77 (3H, s), 4.65 (2H, dd, $J = 5.9, 1.3$ Hz),
 5.49 (1H, s), 6.41 (1H, dt, $J = 15.9, 5.9$ Hz), 6.72 (1H, d, J
 $= 15.9$ Hz), 6.82-6.92 (4H, m), 7.38-7.44 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 92

5-({(E)-3-[4-(Dietoximetil)fenil]prop-2-en-1-il}oxi)-2-
 10 metilpiridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.25
 (3H, s), 3.49-3.64 (4H, m), 4.97 (2H, dd, $J = 6.1, 1.5$ Hz),
 5.49 (1H, s), 6.47 (1H, dt, $J = 16.0, 6.0$ Hz), 6.69-6.75 (2H,
 m), 7.38-7.44 (5H, m), 7.96-7.97 (1H, m).

15 Ejemplo de Referencia 93

2-Cloro-5-({(E)-3-[4-(dietoximetil)fenil]prop-2-en-1-il}oxi)piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.50-
 3.65 (4H, m), 4.73 (2H, dd, $J = 5.9, 1.5$ Hz), 5.50 (1H, s),
 20 6.37 (1H, dt, $J = 16.0, 5.9$ Hz), 6.74 (1H, d, $J = 16.0$ Hz),
 7.24 (2H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.45 (2H,
 d, $J = 8.3$ Hz), 8.12 (1H, t, $J = 1.9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 94

5-Bromo-2-((E)-3-[4-(dietoximetil)fenil]prop-2-en-1-il)oxi)piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.48-
 5 3.64 (4H, m), 4.96 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.49 (1H, s), 6.43
 (1H, dt, $J = 15.9, 6.1$ Hz), 6.69-6.74 (2H, m), 7.38-7.44 (4H,
 m), 7.65 (1H, ddd, $J = 8.8, 2.4, 0.7$ Hz), 8.20 (1H, d, $J =$
 2.4 Hz).

Ejemplo de Referencia 95

10 1-(Dietoximetil)-4-((E)-3-[4-(propan-2-il)fenoxi]prop-1-en-1-il)benceno

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22-1.25 (12H, m), 2.81-2.92 (1H,
 m), 3.49-3.65 (4H, m), 4.68 (2H, dd, $J = 5.7, 1.2$ Hz), 5.49
 (1H, s), 6.42 (1H, dt, $J = 16.0, 5.7$ Hz), 6.72 (1H, d, $J =$
 15 16.0 Hz), 6.89 (2H, dt, $J = 9.4, 2.5$ Hz), 7.15 (2H, dt, $J =$
 9.4, 2.5 Hz), 7.39-7.44 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 96

2-((E)-3-[4-(Dietoximetil)fenil]prop-2-en-1-il)oxi)-5-metilpiridina

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.25
 (3H, s), 3.49-3.64 (4H, m), 4.97 (2H, dd, $J = 6.1, 1.5$ Hz),
 5.49 (1H, s), 6.47 (1H, dt, $J = 16.0, 6.0$ Hz), 6.69-6.75 (2H,
 m), 7.38-7.44 (5H, m), 7.96-7.97 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 971-(Dietoximetil)-4-(3-fenoxipropil)benceno

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.07-
 2.14 (2H, m), 2.82 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.50-3.66 (4H, m),
 5 3.96 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 5.48 (1H, s), 6.88-6.96 (3H, m),
 7.21 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.25-7.31 (2H, m), 7.39 (2H, d, $J =$
 8.1 Hz).

Ejemplo de Referencia 982-Cloro-5-{3-[4-(dietoximetil)fenil]propoxi}piridina

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.27 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.10-
 2.17 (2H, m), 2.84 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.52-3.69 (4H, m),
 4.00 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 5.50 (1H, s), 7.17-7.26 (4H, m),
 7.43 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J = 3.1, 0.6$ Hz).

Ejemplo de Referencia 99

15 1-(Dietoximetil)-4-[(E)-2-metil-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-
il]benceno

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.96
 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 2.29 (3H, s), 3.50-3.67 (4H, m), 4.54
 (2H, s), 5.50 (1H, s), 6.62 (1H, brs), 6.87 (2H, dt, $J = 9.1,$
 20 2.4 Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.3$ Hz),
 7.44 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

Ejemplo de Referencia 100

4-[4-(2-hidroxietil)bencil]piperazina-1-carboxilato
 de ter-butilo (1.44 g), 2-hidroxi-5-metilpiridina (0.737 g),
 25 tri-n-butilfosfina (1.76 mL), 1,1'-(azodicarbonil)-

dipiperidina (1.70 g), y THF (16.5 mL) se mezclaron en un frasco de proceso de 20 mL. El frasco se selló, y la mezcla de reacción se calentó con microondas a 55°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 10/1 a 3/10) para dar 4-(4-{2-[(5-metilpiridin-2-il)oxi]etil}bencil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo como un sólido amarillo amorfo (1.01 g).

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.22 (3H, s), 2.37 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.06 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.42 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.47 (2H, s), 4.46 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 6.63 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.22-7.24 (4H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.93 (1H, s).

15 El siguiente compuesto se produjo de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 100 usando materiales de inicio apropiados.

Ejemplo de Referencia 101

20 4-(4-{2-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]etil}bencil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.39 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.48 (3H, s), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.42 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.49 (2H, s), 4.18 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 7.05-7.11 (2H, m), 7.20-7.22 (2H, m), 7.24-7.26 (2H, m), 8.16 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

Ejemplo de Referencia 102

A una solución en tolueno (99 mL) de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (10.00 g) se adicionó etilenglicol (3.30 mL) y ácido toluenosulfónico (849 mg), entonces la mezcla
5 resultante se sometió a reflujo durante 8 horas. La mezcla se vertió en acuoso saturada y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt
10 = 99/1 a 95/5) para dar 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-1,3-dioxolano como un aceite incoloro (11.046 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4.02-4.06 (2H, m), 4.11-4.15 (2H, m), 6.03 (1H, s), 7.25-7.32 (2H, m), 7.40-7.42 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 103

15 A una solución en THF (40 mL) de 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-1,3-dioxolano (3.29 g) se adicionó Mg (406 mg) y I₂ (135 mg), entonces la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 5 horas. Después del enfriamiento a 0°C, la mezcla de reacción se adicionó óxido de etileno (12.5 mL, 1.1
20 M en THF), entonces la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se adicionó óxido de etileno (12.5 mL, 1.1 M en THF), la mezcla resultante se agitó a 50°C durante la noche. La mezcla se vertió en NH₄Cl acuoso saturado, y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se
25 lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄

anhidro, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 99/1 a 4/1) para dar un aceite incoloro. A una solución en THF (10 mL) de ese aceite incoloro y PPh₃ (857 mg) y
5 alfa,alfa,alfa-trifluoro-p-cresol (530 mg) se adicionaron DEAD (1.486 mL, 2.2 M en tolueno) a 0°C, entonces la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó, al residuo se adicionó n-hexano/AcOEt (4/1), entonces la mezcla se filtró, y el
10 filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 1/0 a 9/1) para dar 2-(2-fluoro-4-{2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil}fenil)-1,3-dioxolano como un aceite incoloro (0.552 g).

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3.11 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.03-4.21 (6H, m), 6.07 (1H, s), 6.93 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.01 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.46-7.54 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 104

20 4-{4-[2-(4-yodofenoxi)etil]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (209 mg), ciclopropilfluoroborato de potasio (86 mg), Pd(OAc)₂ (6 mg), di(1-adamantil)-n-butilfosfina (13 mg), Cs₂CO₃ (391 mg), y tolueno/agua (10:1) (3.3 mL) se mezclaron en un frasco de proceso de 5 mL. El frasco
25 se selló, y la mezcla de reacción se calentó con microondas a

130°C durante 1 hora. Después de la filtración a través de almohadilla de Celita, el solvente se removió bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 1/0 a 0/1) para dar 4-{4-[2-(4-ciclopropilfenoxi)etil]bencil} piperazina-1-carboxilato de ter-butilo como un sólido amarillo pálido (40 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0.57-0.62 (2H, m), 0.85-0.90 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.81-1.86 (1H, m), 2.37 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.06 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.42 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.47 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 7.1 Hz), 6.78-6.81 (2H, m), 6.97-7.00 (2H, m), 7.21-7.26 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 105

A una solución en THF (100 mL) de 1-bromo-4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]benceno (3.05 g) se adicionó solución 1.6 M de n-BuLi en n-hexano (6.80 mL) gota a gota a -70°C bajo una atmosfera de argón. Después de la agitación durante 30 minutos, DMF (1.20 mL) se adicionó lentamente a -70°C. La mezcla resultante se agitó y lentamente calentó a -40°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se extinguió por la adición de NH₄Cl acuoso saturado, y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua, NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 9/1 a 1/1) para dar 4-[2-(4-

fluorofenoxi)etil]benzaldehído como un sólido amarillo claro (1.63 g).

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.13 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.22 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.90-6.98 (2H, m), 7.05-7.15 (2H, m),
5 7.56 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.86 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 9.98 (1H, s).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 105 usando materiales de inicio apropiados.

10 Ejemplo de Referencia 106

4-{2-[4-(Propan-2-il)fenoxi]etil}benzaldehído

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.16 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.20 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.77-6.88 (2H, m), 7.08-7.17 (2H, m),
15 7.42-7.49 (2H, m), 7.79-7.87 (2H, m), 9.99 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 107

4-[2-(4-Metoxifenoxi)etil]benzaldehído

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3.15 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.76 (3H, s), 4.17 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.81 (4H, s), 7.45 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.82-7.84 (2H, m), 9.99 (1H, s).
20

Ejemplo de Referencia 108

4-[2-(4-Metilfenoxi)etil]benzaldehído

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.28 (3H, s), 3.16 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.19 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 6.78 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.83 (2H, d, J
25

= 8.2 Hz), 9.99 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 109

4-[2-(4-etoxifenoxi)etil]benzaldehído

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.15
5 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.97 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.17 (2H, t, J
= 6.9 Hz), 6.81 (4H, s), 7.45 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.83 (2H,
d, $J = 8.2$ Hz), 9.99 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 110

4-[1-(4-Metilfenoxi)propan-2-il]benzaldehído

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.27
(3H, s), 3.27-3.36 (1H, m), 4.01 (1H, dd, $J = 9.2, 6.7$ Hz),
4.07 (1H, dd, $J = 9.2, 6.7$ Hz), 6.76 (2H, d, $J = 8.5$ Hz),
7.06 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.84 (2H,
dt, $J = 8.2, 1.7$ Hz), 9.99 (1H, s).

15 Ejemplo de Referencia 111

4-[(E)-4-(4-Metilfenoxi)but-2-en-2-il]benzaldehído

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.16 (3H, d, $J = 1.0$ Hz), 2.30
(3H, s), 4.73-4.75 (2H, m), 6.17-6.21 (1H, m), 6.85 (2H, dt,
 $J = 9.1, 2.4$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.58 (2H, dt, $J =$
20 8.5, 1.8 Hz), 7.84 (2H, dt, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 10.00 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 112

4-[2-(4-Clorofenoxi)etil]-3-fluorobenzaldehído

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3.20 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.19
(2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.80 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.22 (2H, d, J
25 = 8.8 Hz), 7.48-7.49 (1H, m), 7.56 (1H, d, $J = 9.8$ Hz),

7.63 (1H, d, J = 7.6 Hz), 9.96 (1H, d, J = 1.5 Hz).

Ejemplo de Referencia 113

A una solución en THF (44 mL) de 4-(4-bromo-2-fluorobencil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (8.445 g) se adicionó lentamente n-BuLi (11.31 mL, 2.6 M en hexano) a -78°C, entonces la mezcla resultante se agitó durante 0.5 horas. A la mezcla se adicionó lentamente DMF (1.927 mL) a -78°C. Después de la agitación durante 1 hora a -78°C, entonces la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en NH₄Cl acuoso saturado acuoso saturado, y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 9/1 a 2/1) para dar un aceite incoloro. A una solución en MeOH (13 mL) de ese aceite incoloro se adicionó NaBH₄ (0.200 g) a 0°C, entonces la mezcla resultante se agitó durante 5 horas. A la mezcla de reacción se adicionó NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 3/1 a 1/1) para dar 4-[2-fluoro-4-(hidroximetil)bencil] piperazina-1-carboxilato de ter-butilo como un aceite incoloro (0.500 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 1.70-1.80 (1H, m),

2.41-2.42 (4H, m), 3.42-3.43 (4H, m), 3.58 (2H, s), 4.69 (2H, s), 7.06-7.12 (2H, m), 7.33-7.37 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 114

A una solución en THF (53 mL) de 4-(4-bromo-2-fluorobencil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (5.331 g) se adicionó lentamente n-BuLi (11.48 mL, 2.6 M en hexano) a -78°C, entonces la mezcla resultante se agitó durante 0.5 horas. A la mezcla se adicionó lentamente DMF (1.681 mL) a -78°C, entonces la mezcla resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla se vertió en NH₄Cl acuso saturado, y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 95/5 a 67/33) para dar un aceite incoloro. A una solución en CH₂Cl₂ (25 mL) de ese aceite incoloro y 1-piperazinacarboxilato de ter-butilo (3.42 g) se adicionaron NaBH(OAc)₃ (5.310 g) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se adicionó NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 67/33 a 33/67) para dar un aceite incoloro. A una solución en THF (25 mL) de ese aceite incoloro se adicionó TBAF (25.05 mL, 1.0 M en

THF) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después del enfriamiento a 0°C, la mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y agua. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 67/33 a 1/4) para dar 4-[3-fluoro-4-(hidroximetil)bencil]piperazina-1-carboxilato de ter-butilo como un aceite incoloro (2.303 g).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 1.78-1.80 (1H, m), 2.37-2.38 (4H, m), 3.42-3.43 (4H, m), 3.49 (2H, s), 4.74 (2H, s), 7.05-7.10 (2H, m), 7.33-7.38 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 115

A una solución de {4-[2-(4-metilfenoxi)propil]fenil}metanol (0.725 g) en THF (20 mL) se 15 adicionaron CCl₄ (2.3 mL) y PPh₃ (1.640 g) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de Ar. La mezcla se calentó a reflujo durante 6.5 horas, y entonces se enfrió a temperatura ambiente, y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se 20 purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/ AcOEt = 5/1) para dar 1-[4-(clorometil) fenil]propan-2-il-4-metilfenil-éter (0.696 g) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, d, J = 6.1 Hz), 2.27 (3H, s), 2.81 (1H, dd, J = 13.7, 6.6 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 25 13.7, 6.1 Hz), 4.47-4.55 (1H, m), 4.57 (2H, s), 6.78 (2H, dt,

$J = 9.1, 2.5 \text{ Hz}$), $7.06 \text{ (2H, d, } J = 8.5 \text{ Hz)}$, $7.23 \text{ (2H, d, } J = 8.3 \text{ Hz)}$, $7.31 \text{ (2H, d, } J = 8.3 \text{ Hz)}$.

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 115 usando materiales
5 de inicio apropiados.

Ejemplo de Referencia 116

2-[4-(Clorometil)-2-metilfenil]etil 4-metilfenil-éter

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.28 (3H, s) , 2.37 (3H, s) , $3.09 \text{ (2H, t, } J = 7.3 \text{ Hz)}$, $4.11 \text{ (2H, t, } J = 7.3 \text{ Hz)}$, 4.55 (2H, s) ,
10 $6.79 \text{ (2H, dt, } J = 9.2, 2.6 \text{ Hz)}$, $7.07 \text{ (2H, dd, } J = 8.8, 0.5 \text{ Hz)}$, $7.16\text{--}7.23 \text{ (3H, m)}$.

Ejemplo de Referencia 117

2-[4-(Clorometil)-2-metilfenil]etil 4-fluorofenil-éter

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.37 (3H, s) , $3.09 \text{ (2H, t, } J = 7.2 \text{ Hz)}$,
15 $4.09 \text{ (2H, t, } J = 7.2 \text{ Hz)}$, 4.55 (2H, s) , $6.79\text{--}6.84 \text{ (2H, m)}$, $6.92\text{--}6.99 \text{ (2H, m)}$, $7.17\text{--}7.22 \text{ (3H, m)}$.

Ejemplo de Referencia 118

(E)-3-[4-(Clorometil)-2-metilfenil]prop-2-en-1-il-4-metilfenil-éter

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.29 (3H, s) , 2.34 (3H, s) , 4.55 (2H, s) , $4.69 \text{ (2H, dd, } J = 5.9, 1.5 \text{ Hz)}$, $6.30 \text{ (1H, dt, } J = 15.9, 5.9 \text{ Hz)}$, $6.86 \text{ (2H, dt, } J = 9.3, 2.5 \text{ Hz)}$, $6.91 \text{ (1H, d, } J = 15.9 \text{ Hz)}$, $7.09 \text{ (2H, d, } J = 8.8 \text{ Hz)}$, $7.17\text{--}7.20 \text{ (2H, m)}$, $7.46 \text{ (1H, d, } J = 7.8 \text{ Hz)}$.

Ejemplo de Referencia 119

(E)-3-[4-(Clorometil)-3-metilfenil]prop-2-en-1-il-4-metilfenil-éter

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.29 (3H, s), 2.42 (3H, s), 4.60
5 (2H, s), 4.67 (2H, dd, $J = 5.7, 1.6$ Hz), 6.41 (1H, dt, $J = 16.0, 5.7$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.85 (2H, dt, $J = 9.2, 2.4$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.21-7.35 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 120

1-(Clorometil)-2-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]benceno

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.28 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.04 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.13 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.60 (2H, s), 6.79 (2H, dt, $J = 9.3, 2.6$ Hz), 7.06-7.12 (4H, m), 7.24 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 121

15 A una solución en CH_3CN (250 mL) de éster ter-butílico de ácido piperazina-1-carboxílico (19.8 g) y alfa,alfa-dicloro-p-xileno (18.6 g) se adicionó DIPEA (18.5 mL) bajo a atmósfera de N_2 , entonces la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de
20 reacción se vertió en acuoso saturado (600 mL) y se extrajo con AcOEt (900 mL). La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (300 mL), se secó sobre MgSO_4 anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt =
25 3/1) para dar 4-[4-(clorometil)bencil]piperazina-1-

carboxilato de ter-butilo (16.3 g) como un polvo blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.36-2.39 (4H, m), 3.40-3.44 (4H, m), 3.50 (2H, s), 4.58 (2H, s), 7.26-7.36 (4H, m).

5 Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 121 usando materiales de inicio apropiados.

Ejemplo de Referencia 122

10 4-{4-[2-(4-metilfenoxi)propil]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.45 (9H, s), 2.27 (3H, s), 2.36 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.78 (1H, dd, $J = 13.7, 6.7$ Hz), 3.06 (1H, dd, $J = 13.7, 6.1$ Hz), 3.41 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.47 (2H, s), 4.47-4.54 (1H, m), 6.77 (2H, dt, $J = 9.4, 2.6$ Hz), 7.05 (2H, dd, $J = 8.7, 0.6$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

Ejemplo de Referencia 123

20 4-{3-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.28 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.38 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.41-3.46 (6H, m), 4.10 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 6.79 (2H, dt, $J = 9.1, 2.4$ Hz), 7.05-7.11 (4H, m), 7.16 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

Ejemplo de Referencia 124

4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-3-metilbencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.35 (3H, s), 2.37
 5 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.42 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.45 (2H, s), 4.09 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.79-6.85 (2H, m), 6.92-6.99 (2H, m), 7.09-7.17 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 125

4-{2-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.28 (3H, s), 2.34
 (3H, s), 2.37 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.2$ Hz),
 3.39 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.43 (2H, s), 4.13 (2H, t, $J = 7.2$
 Hz), 6.80 (2H, dt, $J = 9.2, 2.5$ Hz), 6.98-7.07 (4H, m), 7.17
 15 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

Ejemplo de Referencia 126

A una solución de 4-[4-(clorometil)bencil]piperazina-1-carboxilato de ter-butilo
 (4.00 g) en DMF (25 mL) se adicionaron 4-isopropoxifenol
 20 (2.81 g) y K_2CO_3 (3.40 g) a temperatura ambiente, entonces la
 mezcla de reacción se agitó durante 2 días. La mezcla de
 reacción se diluyó con H_2O , y se extrajo con AcOEt. La capa
 orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó
 sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró bajo presión reducida.
 25 El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de

sílice (n-hexano/AcOEt = 3/1 a 1/1) para dar 4-(4-{[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil}bencil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo como un sólido incoloro (5.42 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.45
5 (9H, s), 2.39 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.42 (4H, t, $J = 4.9$ Hz),
3.51 (2H, s), 4.42 (1H, septeto, $J = 5.9$ Hz), 4.99 (2H, s),
6.80-6.96 (4H, m), 7.29-7.43 (4H, m).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma
manera como en el Ejemplo de Referencia 126 usando materiales
10 de inicio apropiados.

Ejemplo de Referencia 127

4-{4-[(4-clorofenoxi)metil]bencil}piperazina-1-carboxilato de
ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.38 (4H, t, $J = 4.9$
15 Hz), 3.42 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.51 (2H, s), 5.01 (2H, s),
6.86-6.93 (2H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.31-7.39 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 128

4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazina-1-
carboxilato de ter-butilo

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.45
(9H, s), 2.38 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.9$
Hz), 3.42 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.51 (2H, s), 5.01 (2H, s),
6.89-6.94 (2H, m), 7.13-7.17 (2H, m), 7.32 (2H, d, $J = 8.2$
Hz), 7.38 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

Ejemplo de Referencia 129

4-(4-{[4-(1H-pirrol-1-il)fenoxi]metil}bencil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.39 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.43 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.52 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.31-6.33 (2H, m), 6.99-7.04 (4H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

Ejemplo de Referencia 130

10 4-{4-[(4-fluorofenoxi)metil]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.39 (9H, s), 2.29 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.28-3.31 (4H, m), 3.47 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.98-7.05 (2H, m), 7.07-7.15 (2H, m), 7.31 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 7.9$ Hz).

15 Ejemplo de Referencia 131

4-{4-[(4-metoxifenoxi)metil]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.38 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.42 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.77 (3H, s), 4.99 (2H, s), 6.75-6.96 (4H, m), 7.29-7.43 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 132

4-{4-[(4-etoxifenoxi)metil]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.45 (9H, s), 2.38 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.42 (4H, t, $J = 4.9$ Hz),

3.51 (2H, s), 3.97 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.99 (2H, s), 6.70-6.95 (4H, m), 7.28-7.43 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 133

4-{4-[(1,3-benzodioxol-5-iloxi)metil]bencil}piperazina-1-

5 carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.38 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.42 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.51 (2H, s), 4.96 (2H, s), 5.91 (2H, s), 6.39 (1H, dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 6.56 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.30-7.38 (4H, m).

10 Ejemplo de Referencia 134

4-{4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetoxi]bencil}piperazina-1-

carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.35 (4H, t, $J = 5.3$ Hz), 3.35-3.48 (6H, m), 5.20 (2H, s), 6.83-6.93 (2H, m), 7.12-7.27 (4H, m), 8.00-8.10 (2H, m).

15

Ejemplo de Referencia 135

4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etoxi]bencil}piperazina-1-carboxilato
de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.36 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.41 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.44 (2H, s), 4.25-4.30 (4H, m), 6.84-6.90 (4H, m), 7.21-7.26 (4H, m).

20

Ejemplo de Referencia 136

4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etoxi]bencil}piperazina-1-carboxilato
de ter-butilo

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.29 (3H, s), 2.36

(4H, brs), 3.41 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.45 (2H, s), 4.30 (4H, s), 6.85 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

Ejemplo de Referencia 137

5 4-{4-[2-(4-etoxifenoxi)etoxi]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.45 (9H, s), 2.35 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.41 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.43 (2H, s), 3.97 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.24-4.28 (4H, m),
10 6.81-6.90 (6H, m), 7.20-7.22 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 138

4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etoxi]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.35 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.40-3.43 (6H, m), 3.74 (3H, s), 4.23-4.27 (4H, m),
15 6.81-6.84 (2H, m), 6.86-6.90 (4H, m), 7.21 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

Ejemplo de Referencia 139

4-{4-[(1-etoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi]-3-fluorobencil} piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.45 (9H, s), 1.57 (6H, s), 2.34-2.37 (4H, m), 3.41-3.43 (6H, m), 4.25 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.91-6.92 (2H, m), 7.07 (1H, d, $J = 12.2$ Hz).

Ejemplo de Referencia 1404-[(4-metilfenoxi)acetil]benzoato de etilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.28 (3H, s), 4.42 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.23 (2H, s), 6.82-6.86 (2H, m), 7.06-7.10 (2H, m), 8.04-8.06 (2H, m), 8.14-8.16 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 141

A una solución en DMF (10 mL) de 4-[4-(2-hidroxietil)bencil]piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (1.000 g) se adicionó NaH (112 mg, 60 % en aceite mineral) a 0°C, entonces la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. A la mezcla se adicionó 2-fluoro-6-metilpiridina (0.419 mL), entonces la mezcla resultante se agitó at 70°C durante la noche. La mezcla se vertió en agua, y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 4/1 a 1/1) para dar 4-(4-{2-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]etil}bencil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo como un polvo amorfo amarillo pálido (350 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.37-2.38 (4H, m), 2.42 (3H, s), 3.06 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.41-3.42 (4H, m), 3.48 (2H, s), 4.48 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.50 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.24-7.26 (4H, m), 7.42-7.44 (1H, m).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 141 usando materiales de inicio apropiados.

Ejemplo de Referencia 142

5 4-(4-{{(4-fluorobencil)oxi}metil}bencil)piperazina-1-
carboxilato de ter-butilo

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.38 (9H, s), 2.29 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.30 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.46 (2H, s), 4.50 (2H, s), 4.50 (2H, s), 7.14-7.22 (2H, m), 7.25-7.33 (4H, m), 7.36-
10 7.42 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 143

4-[4-({[4-(propan-2-il)bencil]oxi}metil)bencil]piperazina-1-
carboxilato de ter-butilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.45
15 (9H, s), 2.37 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.91 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.42 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.50 (2H, s), 4.53 (2H, s), 4.53 (2H, s), 7.20-7.34 8H, m).

Ejemplo de Referencia 144

4-[4-(2-{{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}etil}bencil]
20 piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 2.37 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.42 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.48 (2H, s), 4.57 (2H, t, J = 7.1 Hz), 6.80 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.21-7.27 (4H, m), 7.75 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 8.42 (1H,
25 brs).

Ejemplo de Referencia 1454-{4-[2-(4-nitrofenoxi)etil]bencil}piperazina-1-carboxilato
de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.38 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.11-3.14 (2H, m), 3.42 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.49 (2H, brs), 4.24-4.27 (2H, m), 6.94 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.19 (2H, d, $J = 9.3$ Hz).

Ejemplo de Referencia 146

10 A una solución de dioxano (10 mL) de 4-bromo-2-clorofenol (207 mg) se adicionaron acrilato de n-butilo (0.158 mL), N-metildiciclohexilamina (0.236 mL), tetrafluoroborato de tri-ter-butilfosfonio (12 mg), y tris(dibencilidenoacetone)dipaladio (0) (18 mg) bajo una
15 atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se sometió a reflujo durante la noche. Después del enfriamiento, la mezcla de reacción se filtró completamente en Celita, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt =
20 4/1 a 2/1) para dar (E)-3-(3-cloro-4-hidroxifenil)prop-2-enoato de butilo (244 mg) como un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, $J = 7.8$ Hz), 1.36-1.49 (2H, m), 1.62-1.74 (2H, m), 4.20 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 5.84 (1H, s), 6.31 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 1.8$

25

Hz), 7.55 (1H, d, J = 16.0 Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 146 usando materiales de inicio apropiados.

5 Ejemplo de Referencia 147

(E)-3-(4-hidroxí-3-metilfenil)prop-2-enoato de butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.42-1.46 (2H, m), 1.63-1.73 (2H, m), 2.26 (3H, s), 4.20 (2H, t, J = 6.6 Hz), 5.01 (1H, s), 6.29 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.25-7.32 (2H, m), 7.60 (1H, d, J = 16.2 Hz).

Ejemplo de Referencia 148

(E)-3-(4-hidroxí-2-metilfenil)prop-2-enoato de butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.37-1.50 (2H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 2.38 (3H, s), 4.21 (2H, t, J = 6.6 Hz), 5.41-5.44 (1H, m), 6.26 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.67-6.71 (2H, m), 7.47-7.50 (1H, m), 7.91 (1H, d, J = 15.8 Hz).

Ejemplo de Referencia 149

(E)-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)prop-2-enoato de butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.39-1.48 (2H, m), 1.65-1.72 (2H, m), 4.20 (2H, t, J = 6.6 Hz), 5.51 (1H, s), 6.30 (1H, d, J = 16.1 Hz), 6.99-7.03 (1H, m), 7.21-7.29 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 16.1 Hz).

Ejemplo de Referencia 150

(E)-3-[4-([ter-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-metilfenil]prop-2-enoato de butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.10 (6H, s), 0.95 (9H, s), 0.97
 5 (3H, t, $J = 8.1$ Hz), 1.40-1.49 (2H, m), 1.66-1.73 (2H, m),
 2.43 (3H, s), 4.21 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.71 (2H, s), 6.35
 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.15-7.18 (2H, m), 7.53 (1H, d, $J = 7.8$
 Hz), 7.96 (1H, d, $J = 15.9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 151

10 (E)-3-[4-([ter-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-metilfenil]prop-2-enoato de butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.11 (6H, s), 0.95 (9H, s), 0.97
 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.39-1.49 (2H, m), 1.65-1.72 (2H, m),
 2.27 (3H, s), 4.20 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.70 (2H, s), 6.41
 15 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.29 (1H, brs), 7.37 (1H, dd, $J = 7.9$,
 1.6 Hz), 7.45 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 16.1$ Hz).

Ejemplo de Referencia 152

A una solución en DMF (30 mL) de 2-cloro-4-bromo-6-metilfenol (4.90 g) se adicionaron 2-cloro-5-nitropiridina
 20 (3.58 g) y K_2CO_3 (3.12 g) a temperatura ambiente. Después de
 la agitación a 50°C durante 3 horas, el solvente se removió
 bajo presión reducida. Al residuo se adicionó agua, y se
 extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua, NaCl
 acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró
 25 bajo presión reducida para dar 2-(4-bromo-2-cloro-6-

metilfenoxi)-5-nitropiridina como un sólido café (7.59 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.17 (3H, s), 7.16 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.36-7.37 (1H, m), 7.48-7.49 (1H, m), 8.53 (1H, dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz), 8.98 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

5 Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 152 usando materiales de inicio apropiados.

Ejemplo de Referencia 153

(E)-3-{3-metil-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-

10 enoato de butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.38-1.52 (2H, m), 1.65-1.75 (2H, m), 2.18 (3H, s), 4.22 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 6.42 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.07-7.11 (2H, m), 7.43-7.48 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 8.48-8.53 (1H, m), 9.02 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

Ejemplo de Referencia 154

(E)-3-{3-metoxi-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-

enoato de etilo

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.78 (3H, s), 4.28 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.42 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.16-7.22 (3H, m), 7.68 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 8.49 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 9.00 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 1553,5-Dimetoxi-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]benzaldehído

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3.87 (6H, s), 7.17 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.24 (2H, s), 8.50 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 8.96 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 9.96 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 156(E)-3-{2-metil-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-enoato de butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.38-1.51 (2H, m), 1.63-1.76 (2H, m), 2.46 (3H, s), 4.22 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 6.36 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.00-7.08 (3H, m), 7.62-7.66 (1H, m), 7.94 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 8.50 (1H, dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz), 9.05 (1H, d, $J = 2.6$ Hz).

Ejemplo de Referencia 1572-[4-(propan-2-il)fenoxi]quinolina-6-carboxilato de metilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.97 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.97 (3H, s), 7.10-7.22 (3H, m), 7.24-7.34 (2H, m), 7.81 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.19 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.20 (1H, dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz), 8.51 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

Ejemplo de Referencia 1582-(4-metoxifenoxi)quinolina-6-carboxilato de metilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3.85 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.92-7.01 (2H, m), 7.12 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.15-7.22 (2H, m), 7.79 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.21 (1H,

dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz), 8.50 (1H, d, $J = 1.6$ Hz).

Ejemplo de Referencia 159

(E)-3-{3-cloro-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-enoato de butilo

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.38-1.51 (2H, m), 1.66-1.76 (2H, m), 4.23 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.44 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 9.8$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.54 (1H, dd,
10 $J = 8.8, 2.4$ Hz), 9.00 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 160

(E)-3-{3-fluoro-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-enoato de butilo

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.40-1.49 (2H, m), 1.67-1.74 (2H, m), 4.23 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.42 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.27 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.37-7.41 (2H, m), 7.64 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 8.54 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 9.01 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

20 Ejemplo de Referencia 161

6-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]naftaleno-2-carboxilato de etilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.46 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.46 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 9.0, 0.5$ Hz), 7.36 (1H, dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.86
25 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.11 (1H, dd,

$J = 8.7, 1.6 \text{ Hz}$), 8.53 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7 \text{ Hz}$), 8.65 (1H, d, $J = 0.5 \text{ Hz}$), 9.05 (1H, dd, $J = 2.9, 0.5 \text{ Hz}$).

Ejemplo de Referencia 162

3,5-Dimetil-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]benzaldehído

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.18 (6H, s), 7.15 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.69 (2H, s), 8.54 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7 \text{ Hz}$), 8.98 (1H, d, $J = 2.7 \text{ Hz}$), 9.98 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 163

2-(4-Bromo-5-cloro-2-metilfenoxi)-5-nitropiridina

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.11 (3H, s), 7.09 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.20 (1H, s), 7.56 (1H, s), 8.51 (1H, dd, $J = 9.0, 2.9 \text{ Hz}$), 9.01 (1H, d, $J = 2.9 \text{ Hz}$).

Ejemplo de Referencia 164

2-(4-Bromo-2-cloro-5-metilfenoxi)-5-nitropiridina

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.40 (3H, s), 7.11-7.14 (2H, m), 7.67 (1H, s), 8.52 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7 \text{ Hz}$), 9.00 (1H, d, $J = 2.7 \text{ Hz}$).

Ejemplo de Referencia 165

20 A una suspensión en THF (39 mL) de LiAlH_4 (0.15 g) se adicionó lentamente 2-(4-metoxifenoxi)quinolina-6-carboxilato de metilo (1.22 g) a 0°C , entonces la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso 6M, y se extrajo con AcOEt . La capa orgánica se lavó con agua y NaCl 25 acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró

bajo presión reducida para dar [2-(4-metoxifenoxi)quinolin-6-il]metanol (1.11 g) como un polvo amorfo amarillo pálido.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.89 (1H, brs), 3.84 (3H, s), 4.84 (2H, s), 6.91-6.99 (2H, m), 7.05 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.13-7.22 (2H, m), 7.59 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 7.73 (1H, brs), 7.78 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.6$ Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 165 usando materiales de inicio apropiados.

10 Ejemplo de Referencia 166

{2-[4-(Propan-2-il)fenoxi]quinolin-6-il}metanol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.29 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.65 (1H, brs), 2.96 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 4.84 (2H, s), 7.05 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.13-7.20 (2H, m), 7.24-7.31 (2H, m), 7.60 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 7.71-7.75 (1H, m), 7.80 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 8.9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 167

1-[4-(Hidroximetil)fenil]-2-(4-metilfenoxi)etanol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.63 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 2.29 (3H, s), 2.77 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 3.97 (1H, dd, $J = 9.8, 9.0$ Hz), 4.08 (1H, dd, $J = 9.8, 3.2$ Hz), 4.72 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 5.12 (1H, dt, $J = 9.0, 2.6$ Hz), 6.80-6.83 (2H, m), 7.06-7.10 (2H, m), 7.40 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

Ejemplo de Referencia 168

4-{3-fluoro-4-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)oxi]bencil}
piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.29 (6H, s), 1.46 (9H, s), 2.33-
5 2.37 (5H, m), 3.43-3.44 (6H, m), 3.58-3.60 (2H, m), 6.99-7.01
(2H, m), 7.10 (1H, d, $J = 11.2$ Hz).

Ejemplo de Referencia 169

A una solución de 3-(4-(dietoximetil) fenil)acrilato de (E)-etilo (1.400 g) en tolueno (10 mL) se
10 adicionó DIBAH(solución 1 M en tolueno) (10 mL) a -20°C bajo
una atmósfera de Ar. La mezcla se agitó a -20°C durante 1
hora. A la mezcla se adicionó MeOH, y entonces la mezcla se
calentó a temperatura ambiente. A la mezcla se adicionó
agua, y la mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se
15 lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y
se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó
por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/
AcOEt = 1/1) para dar (E)-3-[4-(dietoximetil) fenil]prop-2-
en-1-ol (1.120 g) como un aceite incoloro.

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.42
(1H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.49-3.65 (4H, m), 4.33 (2H, td, $J =$
6.0, 1.5 Hz), 5.49 (1H, s), 6.38 (1H, dt, $J = 16.1, 6.0$ Hz),
6.62 (1H, dt, $J = 16.1, 1.5$ Hz), 7.38 (2H, dd, $J = 6.6, 1.8$
Hz), 7.43 (2H, dd, $J = 6.6, 1.8$ Hz).

25 Los siguientes compuestos se produjeron de la misma

manera como en el Ejemplo de Referencia 169 usando materiales de inicio apropiados.

Ejemplo de Referencia 170

(E)-3-[4-([ter-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-2-

5 metilfenil]prop-2-en-1-ol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.10 (6H, s), 0.94 (9H, s), 1.42 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 2.35 (3H, s), 4.32-4.36 (2H, m), 4.69 (2H, s), 6.25 (1H, dt, $J = 15.9, 5.8$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.10-7.13 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

10 Ejemplo de Referencia 171

(E)-3-[4-([ter-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3-

metilfenil]prop-2-en-1-ol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.10 (6H, s), 0.94 (9H, s), 1.40-1.43 (1H, m), 2.26 (3H, s), 4.30-4.33 (2H, m), 4.69 (2H, s), 15 6.34 (1H, dt, $J = 15.9, 5.9$ Hz), 6.58 (1H, dt, $J = 15.9, 1.3$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz), 7.36 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

Ejemplo de Referencia 172

(E)-3-[4-(Dietoximetil)fenil]-2-metilprop-2-en-1-ol

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.50 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 1.90 (3H, d, $J = 1.0$ Hz), 3.51-3.67 (4H, m), 4.19 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.50 (1H, s), 6.52 (1H, brs), 7.28 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.44 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

Ejemplo de Referencia 173

25 A una solución en CH_2Cl_2 (38 mL) de [2-(4-metoxi-

fenoxi)quinolin-6-il]metanol (1.11 g) y diacetato de yodobenceno (1.33 g) se adicionó 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi radical (61.0 mg), entonces la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente.

5 La mezcla de reacción se extinguió por la adición de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y NaHCO_3 acuoso saturado, y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de
10 sílice (n-hexano/ AcOEt = 10/1 a 5/1) para dar 2-(4-metoxifenoxi)quinolina-6-carbaldehído (1.08 g) como un sólido incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3.86 (3H, s), 6.92-7.02 (2H, m), 7.13-7.23 (3H, m), 7.85 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 8.6, 1.6 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.13 (1H, s).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 173 usando materiales de inicio apropiados.

20 Ejemplo de Referencia 174

2-[4-(Propan-2-il)fenoxi]quinolina-6-carbaldehído

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.98 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 7.14-7.22 (3H, m), 7.27-7.34 (2H, m), 7.88 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.09 (1H, dd, J = 8.6, 2.0 Hz),
25 8.24 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.13

(1H, s).

Ejemplo de Referencia 175

4-[(4-Metilfenoxi)acetil]benzaldehído

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.28 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.82-
5 6.85 (2H, m), 7.07-7.10 (2H, m), 7.98-8.01 (2H, m), 8.13-8.16
(2H, m), 10.11 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 176

A una solución de 1-(dietoximetil)-4-[(E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]benceno (1.270 g) en THF (20 mL)
10 se adicionó HCl 6M (4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla
se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. A la
mezcla se adicionó 5 M NaOH (4 mL), y la mezcla se evaporó
bajo presión reducida. Al residuo se adicionó NaHCO_3 acuoso
saturado, y la mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica
15 se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4
anhidro, y se concentró bajo presión reducida para dar 4-
[(E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]benzaldehído (0.942 g)
como un sólido incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.30 (3H, s), 4.72 (2H, dd, J =
20 5.4, 1.8 Hz), 6.58 (1H, dt, J = 16.2, 5.4 Hz), 6.80 (1H, dt,
J = 16.2, 1.8 Hz), 6.86 (2H, dt, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.10 (2H,
d, J = 8.3 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.84 (2H, dt, J =
8.3, 1.7 Hz), 9.99 (1H, s).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma
25 manera como en el Ejemplo de Referencia 176 usando materiales

de inicio apropiados.

Ejemplo de Referencia 177

4-[(E)-3-(4-Fluorofenoxi)prop-1-en-1-il]benzaldehído

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 4.70 (2H, dd, $J = 5.4, 1.7$ Hz),
 5 6.56 (1H, dt, $J = 16.3, 5.4$ Hz), 6.79 (1H, dt, $J = 16.3, 1.7$
 Hz), 6.88-6.93 (2H, m), 6.97-7.03 (2H, m), 7.56 (2H, d, $J =$
 8.3 Hz), 7.85 (2H, dt, $J = 8.3, 1.7$ Hz), 9.99 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 178

4-[(E)-3-Fenoxiprop-1-en-1-il]benzaldehído

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 4.75 (2H, dd, $J = 5.4, 1.7$ Hz),
 6.59 (1H, dt, $J = 16.1, 5.4$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 16.1$ Hz),
 6.95-7.00 (3H, m), 7.29-7.39 (2H, m), 7.56 (2H, d, $J = 8.3$
 Hz), 7.83-7.86 (2H, m), 9.99 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 179

15 4-[(E)-3-(4-Metoxifenoxi)prop-1-en-1-il]benzaldehído

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 3.78 (3H, s), 4.69 (2H, dd, $J =$
 5.4, 1.5 Hz), 6.59 (1H, dt, $J = 16.1, 5.4$ Hz), 6.79 (1H, d, J
 = 16.1 Hz), 6.83-6.93 (4H, m), 7.55 (2H, d, $J = 8.3$ Hz),
 7.83-7.85 (2H, m), 9.99 (1H, s).

20 Ejemplo de Referencia 180

4-{(E)-3-[4-(Propan-2-il)fenoxi]prop-1-en-1-il}benzaldehído

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.82-
 2.93 (1H, m), 4.72 (2H, dd, $J = 5.3, 1.7$ Hz), 6.58 (1H, dt, J
 = 16.1, 5.3 Hz), 6.80 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 6.88-6.92 (2H,
 25 m), 7.15-7.18 (2H, m), 7.56 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.84 (2H, d,

$J = 8.2 \text{ Hz}$), 9.99 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 181

4-{(E)-3-[(6-Cloropiridin-3-il)oxil]prop-1-en-1-il}benzaldehído

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 4.78 (2H, dd, $J = 5.3, 1.6 \text{ Hz}$), 6.53 (1H, dt, $J = 16.1, 5.3 \text{ Hz}$), 6.80 (1H, d, $J = 16.1 \text{ Hz}$), 7.25 (2H, d, $J = 2.0 \text{ Hz}$), 7.56 (2H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.85-7.87 (2H, m), 8.13 (1H, t, $J = 1.8 \text{ Hz}$), 10.00 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 182

10 4-{(E)-3-[(5-Bromopiridin-2-il)oxil]prop-1-en-1-il}benzaldehído

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 5.01 (2H, dd, $J = 5.7, 1.3 \text{ Hz}$), 6.60 (1H, dt, $J = 15.9, 5.7 \text{ Hz}$), 6.72-6.79 (2H, m), 7.55 (2H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4 \text{ Hz}$), 7.84 (2H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 9.99 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 183

4-{(E)-3-[(5-Metilpiridin-2-il)oxil]prop-1-en-1-il}benzaldehído

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.26 (3H, s), 5.02 (2H, dd, $J = 5.6, 1.5 \text{ Hz}$), 6.63 (1H, dt, $J = 16.0, 5.6 \text{ Hz}$), 6.72 (1H, d, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 6.78 (1H, d, $J = 16.0 \text{ Hz}$), 7.42 (1H, ddd, $J = 8.6, 2.5, 0.5 \text{ Hz}$), 7.55 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.83 (2H, dt, $J = 8.3, 1.7 \text{ Hz}$), 7.96-7.97 (1H, m), 9.98 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 1844-[(E)-3-Hidroxiprop-1-en-1-il]benzaldehído

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.68 (1H, brs), 4.39 (2H, s), 6.53 (1H, dt, $J = 15.9, 5.3$ Hz), 6.70 (1H, dt, $J = 15.9, 1.7$ Hz), 5 7.53 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.83 (2H, dt, $J = 8.2, 1.7$ Hz), 9.98 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 1854-(3-Fenoxipropil)benzaldehído

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.56-1.58 (1H, m), 2.13-2.15 (2H, 10 m), 2.91 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.97 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 6.87-6.91 (2H, m), 6.93-6.96 (1H, m), 7.26-7.31 (2H, m), 7.38 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.81 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 9.98 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 1864-{3-[(6-Cloropiridin-3-il)oxil]propil}benzaldehído

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.12-2.19 (2H, m), 2.91 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.00 (2H, t, $J = 6.1$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.37 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 9.98 (1H, s).

20 Ejemplo de Referencia 1874-[(E)-2-Metil-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]benzaldehído

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.99 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 2.30 (3H, s), 4.56 (2H, s), 6.68 (1H, brs), 6.87 (2H, dt, $J = 9.2, 2.6$ Hz), 7.10 (2H, dd, $J = 8.7, 0.6$ Hz), 7.45 (2H, d, $J = 8.3$ 25 Hz), 7.85 (2H, dt, $J = 8.3, 1.7$ Hz), 9.99 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 188

A una solución de 3-[4-(dietoximetil)fenil]propan-1-ol (3.00 g), p-cresol (1.63 g), y trifenilfosfina (4.95 g) en THF (25 mL) se adicionó solución 2.2 M de DEAD en tolueno (8.58 mL). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, a la mezcla de reacción se adicionó H₂O, y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 1/0 a 9/1) para dar un aceite incoloro (0.751 g). A una solución de ese aceite incoloro (0.751 g) en THF (30 mL) se adicionó HCl acuoso 6M (0.492 mL). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, a la mezcla de reacción se adicionó NaOH acuso 5M, y el solvente se removió bajo presión reducida. Al residuo se adicionó NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 9/1 a 4/1) para dar 4-[3-(4-metilfenoxi)propil]benzaldehído como un aceite incoloro (0.497 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.08-2.15 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.90 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.94 (2H, t, J = 6.1 Hz), 6.79 (2H, dt, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.06-7.10 (2H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.1

Hz), 7.81 (2H, dt, $J = 8.1, 1.7$ Hz), 9.98 (1H, s).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 188 usando materiales de inicio apropiados.

5 Ejemplo de Referencia 189

{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-3-metilfenil}metanol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.54 (1H, brs), 2.38 (3H, s), 3.09 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.09 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.65 (2H, s), 6.79-6.84 (2H, m), 6.92-6.99 (2H, m), 7.15-7.23 (3H, m).

10 Ejemplo de Referencia 190

4-[2-(4-Fluorofenoxi)propil]benzaldehído

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.30 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.94 (1H, dd, $J = 13.8, 5.6$ Hz), 3.11 (1H, dd, $J = 13.8, 6.7$ Hz), 4.46-4.54 (1H, m), 6.76-6.81 (2H, m), 6.91-6.97 (2H, m), 7.41 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 9.98 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 191

{2-Metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]fenil}metanol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.46 (1H, brs), 2.28 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.04 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.13 (2H, , $J = 7.2$ Hz), 4.68 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 6.79 (2H, dt, $J = 9.2, 2.6$ Hz), 7.07 (2H, dd, $J = 8.8, 0.7$ Hz), 7.11-7.13 (2H, m), 7.29 (1H, d, $J = 7.3$ Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 1 usando materiales de inicio apropiados.

Ejemplo de Referencia 192

4-{4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]bencil}piperazina-1-carboxilato
de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.35 (4H, t, $J = 5.0$
5 Hz), 3.00-3.05 (2H, m), 3.39-3.43 (4H, m), 3.48 (2H, s), 3.79
(3H, s), 4.09-4.14 (2H, m), 6.84 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.85
(2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.20 (4H, d, $J = 8.6$ Hz).

Ejemplo de Referencia 193

4-{4-[2-(4-metilfenil)etoxi]bencil}piperazina-1-carboxilato
10 de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.44 (9H, s), 2.30-2.38 (7H, m),
3.04 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.36-3.45 (6H, m), 4.13 (2H, t, $J =$
7.3 Hz), 6.79-6.88 (2H, m), 7.08-7.25 (6H, m).

Ejemplo de Referencia 194

15 4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenil]etoxi}bencil)piperazina-1-
carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.45
(9H, s), 2.35 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.89 (1H, septeto, $J = 6.9$
Hz), 3.06 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.36-3.47 (6H, m), 4.15 (2H,
20 t, $J = 7.3$ Hz), 6.79-6.88 (2H, m), 7.15-7.25 (6H, m).

Ejemplo de Referencia 195

4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazina-1-carboxilato
de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.38 (4H, t, $J = 4.9$
25 Hz), 3.07 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.41 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.49

(2H, s), 4.14 (2H t, J = 6.9 Hz), 6.77-6.87 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.22 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.2 Hz).

Ejemplo de Referencia 196

5 4-{4-[3-(4-fluorofenoxi)propil]bencil}piperazina-1-
carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.03-2.13 (2H, m), 2.37 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.79 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.42 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.48 (2H, s), 3.92 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.78-10 6.87 (2H, m), 6.91-7.01 (2H, m), 7.15 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.1 Hz).

Ejemplo de Referencia 197

4-(4-{3-[4-(propan-2-il)fenoxil]propil}bencil)piperazina-1-
carboxilato de ter-butilo

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.45 (9H, s), 2.03-2.13 (2H, m), 2.37 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.79 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.80-2.93 (1H, m), 3.42 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.47 (2H, s), 3.94 (2H, t, J = 6.3 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.2 Hz), 20 7.22 (2H, d, J = 8.2 Hz).

Ejemplo de Referencia 198

4-([2-(4-metoxifenoxi)quinolin-6-il]metil)piperazina-1-
carboxilato de ter-butilo

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.41 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.44 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.63 (2H, s), 3.85 (3H, s),

6.91-6.99 (2H, m), 7.04 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.12-7.22 (2H, m), 7.60 (1H, dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz), 7.63-7.68 (1H, m), 7.75 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 8.9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 199

5 4-({2-[4-(propan-2-il)fenoxi]quinolin-6-il}metil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.29 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.45 (9H, s), 2.42 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.96 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.44 (4H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.64 (2H, s), 7.04 (1H, d, $J =$
10 8.6 Hz), 7.12-7.20 (2H, m), 7.22-7.31 (2H, m), 7.55-7.68 (2H, m), 7.78 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 200

4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)-1,4-diazepano-1-carboxilato de ter-butilo

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.45-1.46 (9H, m), 1.75-1.88 (2H, m), 2.58-2.66 (4H, m), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.8$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.42-3.51 (4H, m), 3.62 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 6.81-6.85 (2H, m), 7.11-7.14 (2H, m), 7.21-7.27 (4H, m).

20 Ejemplo de Referencia 201

4-{4-[1-(4-metilfenoxi)propan-2-il]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.45 (9H, s), 2.27 (3H, s), 2.38 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.16-3.25
25 (1H, m), 3.42 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.91 (1H,

dd, $J = 9.3, 7.8$ Hz), 4.05 (1H, dd, $J = 9.3, 6.0$ Hz), 6.78 (2H, dt, $J = 9.2, 2.6$ Hz), 7.05 (2H, dd, $J = 8.7, 0.6$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

Ejemplo de Referencia 202

5 4-[4-(2-{metil[4-(propan-2-il)fenil]amino}etil)bencil]
piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.45 (9H, s), 2.38 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.77-2.89 (3H, m), 2.89 (3H, s), 3.42 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.49-3.58
10 (2H, m), 6.66-6.71 (2H, m), 7.08-7.14 (2H, m), 7.14-7.19 (2H, m), 7.21-7.26 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 203

4-(4-{2-[(4-fluorofenil)(metil)amino]etil}bencil)piperazina-
1-carboxilato de ter-butilo

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.37 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.81 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.86 (3H, s), 3.42 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.48-3.55 (2H, m), 6.60-6.69 (2H, m), 6.90-6.98 (2H, m), 7.13 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 7.8$ Hz).

20 Ejemplo de Referencia 204

4-{4-[(4-metilfenoxi)acetil]bencil}piperazina-1-carboxilato
de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.28 (3H, s), 2.39 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.44 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.56 (2H, s),
25 5.22 (2H, s), 6.83-6.86 (2H, m), 7.06-7.10 (2H, m), 7.46 (2H,

d, $J = 8.3$ Hz), 7.95-7.98 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 205

4-{4-[(E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.29 (3H, s), 2.37 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.42 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.49 (2H, s), 4.67 (2H, dd, $J = 5.8, 1.5$ Hz), 6.40 (1H, dt, $J = 16.0, 5.8$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.86 (2H, dt, $J = 9.3, 2.5$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.36
10 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

Ejemplo de Referencia 206

4-(4-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi]etil}bencil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.38-2.39 (4H, m),
15 2.86 (6H, s), 3.05 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.42-3.43 (4H, m), 3.48 (2H, s), 4.12 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 6.73 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.22-7.23 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 207

(3S)-3-[(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)amino]pirrolidina-1-carboxilato de ter-butilo

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.45 (9H, s), 1.67-1.72 (1H, m), 1.98-2.03 (1H, m), 2.80-2.87 (1H, m), 3.03-3.07 (2.5H, m), 3.12-3.16 (0.5H, m), 3.32-3.59 (5H, m), 3.73-3.76 (2H, m), 4.12 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 6.79-6.83
25 (2H, m), 7.09-7.13 (2H, m), 7.21-7.25 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 208

(3S)-3-[metil(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)amino]
pirrolidina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.46
 5 (9H, s), 1.81-1.86 (1H, m), 2.04-2.10 (1H, m), 2.13 (3H, s),
 2.80-2.87 (1H, m), 2.98-3.00 (1H, m), 3.06 (2H, t, $J = 7.1$
 Hz), 3.18-3.23 (2H, m), 3.43-3.65 (3.5H, m), 3.69-3.72 (0.5H,
 m), 4.13 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 6.80-6.84 (2H, m), 7.09-7.12
 (2H, m), 7.22-7.25 (4H, m).

10 Ejemplo de Referencia 209

4-{4-[(E)-3-fenoxiprop-1-en-1-il]bencil}piperazina-1-
carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.37 (4H, t, $J = 4.9$
 Hz), 3.42 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.49 (2H, s), 4.70 (2H, dd, J
 15 = 5.8, 1.5 Hz), 6.41 (1H, dt, $J = 15.9, 5.8$ Hz), 6.72 (1H, d,
 $J = 15.9$ Hz), 6.94-6.97 (3H, m), 7.26-7.32 (4H, m), 7.36 (2H,
 d, $J = 8.3$ Hz).

Ejemplo de Referencia 210

4-{4-[(E)-3-(4-cianofenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazina-
 20 1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.38 (4H, t, $J = 5.0$
 Hz), 3.42 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.50 (2H, s), 4.75 (2H, dd, J
 = 5.9, 1.5 Hz), 6.36 (1H, dt, $J = 16.1, 5.9$ Hz), 6.72 (1H, d,
 $J = 16.1$ Hz), 6.98-7.02 (2H, m), 7.29 (2H, d, $J = 8.2$ Hz),
 25 7.36 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.58-7.61 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 2114-{4-[(E)-3-(4-metoxifenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 2.37 (4H, t, J = 4.9
 5 Hz), 3.42 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.49 (2H, s), 3.77 (3H, s),
 4.65 (2H, dd, J = 5.8, 1.2 Hz), 6.39 (1H, dt, J = 15.9, 5.8
 Hz), 6.70 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.82-6.92 (4H, m), 7.27 (2H,
 d, J = 7.6 Hz), 7.36 (2H, d, J = 7.6 Hz).

Ejemplo de Referencia 21210 (2E)-1-(4-{4-[(1E)-3-(4-Fluorofenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)-3-{4-[(5-hidroxi piridin-2-il)oxi]-3,5-dimetilfenil}prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.11 (6H, s), 2.48 (4H, t, J = 5.0
 Hz), 3.53 (2H, s), 3.65-3.75 (4H, m), 4.66 , dd, J = 5.9, 1.3
 15 Hz), 5.96 (1H, brs), 6.39 (1H, dt, J = 15.9, 5.9 Hz), 6.70-
 6.79 (3H, m), 6.88-6.92 (2H, m), 6.95-7.00 (2H, m), 7.22-7.26
 (3H, m), 7.29 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.3 Hz),
 7.59 (1H, d, J = 15.1 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 3.1, 0.6 Hz).

Ejemplo de Referencia 21320 4-{4-[(E)-3-(4-fluorofenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 2.38 (4H, t, J = 4.9
 Hz), 3.42 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.49 (2H, s), 4.66 (2H, dd, J
 = 5.7, 1.5 Hz), 6.38 (1H, dt, J = 16.0, 5.7 Hz), 6.71 (1H, d,
 25 J = 16.0 Hz), 6.87-6.92 (2H, m), 6.95-7.01 (2H, m), 7.28 (2H,

d, $J = 8.2$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

Ejemplo de Referencia 214

4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)propil]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.45 (9H, s), 2.37 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 13.7$, 6.6 Hz), 3.04 (1H, dd, $J = 13.7$, 6.1 Hz), 3.42 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.47 (2H, s), 4.42-4.50 (1H, m), 6.77-6.82 (2H, m), 6.90-6.96 (2H, m), 7.18 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.23 (2H, d, $J =$
10 8.1 Hz).

Ejemplo de Referencia 215

4-(4-{(E)-3-[4-(propan-2-il)fenoxil]prop-1-en-1-il}bencil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.37 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 2.81-2.92 (1H, m), 3.42 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.49 (2H, s), 4.67 (2H, dd, $J = 5.7$, 1.2 Hz), 6.40 (1H, dt, $J = 16.0$, 5.7 Hz), 6.71 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.87-6.91 (2H, m), 7.13-7.16 (2H, m), 7.26-7.28 (2H, m), 7.36 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

20 Ejemplo de Referencia 216

4-(4-{(E)-3-[(6-cloropiridin-3-il)oxil]prop-1-en-1-il}bencil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.46 (9H, s), 2.38 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.42 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.50 (2H, s), 4.73 (2H, dd, $J = 5.9$, 1.5 Hz), 6.35 (1H, dt, $J = 16.0$, 5.9 Hz), 6.73 (1H, d,

$J = 16.0 \text{ Hz}$), 7.24 (2H, d, $J = 1.9 \text{ Hz}$), 7.29 (2H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.36 (2H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 8.12 (1H, t, $J = 1.9 \text{ Hz}$).

Ejemplo de Referencia 217

4-(4-((E)-3-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]prop-1-en-1-il)bencil)

5 piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.38 (4H, t, $J = 5.0 \text{ Hz}$), 2.49 (3H, s), 3.42 (4H, t, $J = 5.0 \text{ Hz}$), 3.49 (2H, s), 4.72 (2H, dd, $J = 5.9, 1.5 \text{ Hz}$), 6.38 (1H, dt, $J = 15.9, 5.9 \text{ Hz}$), 6.72 (1H, d, $J = 15.9 \text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$),
10 7.16 (1H, dd, $J = 8.5, 2.8 \text{ Hz}$), 7.28 (2H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.36 (2H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 8.25 (1H, d, $J = 2.8 \text{ Hz}$).

Ejemplo de Referencia 218

4-(4-((E)-3-[(5-metilpiridin-2-il)oxi]prop-1-en-1-il)bencil)

piperazina-1-carboxilato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.25 (3H, s), 2.38 (4H, brs), 3.48-3.49 (6H, m), 4.24 (1H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 4.42 (2H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 4.97 (2H, dd, $J = 6.1, 1.5 \text{ Hz}$), 6.46 (1H, dt, $J = 16.0, 6.0 \text{ Hz}$), 6.70-6.74 (2H, m), 7.26-7.32 (4H, m), 7.37-7.42 (5H, m), 7.56 (2H, dd, $J = 7.3, 0.7 \text{ Hz}$), 7.76 (2H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$),
20 7.96-7.97 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 219

4-(4-((E)-3-[(5-bromopiridin-2-il)oxi]prop-1-en-1-il)bencil)

piperazina-1-carboxilato de 9H-Fluoren-9-ilmetilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.38 (4H, s), 3.49-3.50 (6H, m),
25 4.24 (1H, t, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 4.43 (2H, d, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 4.97 (2H,

dd, $J = 6.2, 1.5$ Hz), 6.44 (1H, dt, $J = 16.0, 6.2$ Hz), 6.70-6.74 (2H, m), 7.28-7.32 (4H, m), 7.37-7.42 (4H, m), 7.57 (2H, dd, $J = 7.3, 0.7$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz), 7.76 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.21 (1H, dd, $J = 2.6, 0.7$ Hz).

5 Ejemplo de Referencia 220

4-{4-[(E)-3-hidroxiprop-1-en-1-il]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.63 (1H, brs), 2.38 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.42 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.49 (2H, s),
10 4.32 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 6.36 (1H, dt, $J = 15.9, 5.6$ Hz), 6.61 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.25-7.27 (2H, m), 7.34 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

Ejemplo de Referencia 221

4-[4-(3-fenoxipropil)bencil]piperazina-1-carboxilato de ter-
15 butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.06-2.13 (2H, m), 2.37 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 2.80 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.42 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.47 (2H, s), 3.97 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 6.88-6.95 (3H, m), 7.16 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.1$
20 Hz), 7.25-7.30 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 222

4-(4-{3-[(6-cloropiridin-3-il)oxil]propil}bencil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.08-2.15 (2H, m),
25 2.37 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 2.79 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.42 (4H,

t, $J = 5.0$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.98 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 7.14-7.18 (3H, m), 7.21-7.25 (3H, m), 8.04 (1H, dd, $J = 3.1, 0.6$ Hz).

Ejemplo de Referencia 223

5 4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]-3-fluorobencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.37-2.38 (4H, m), 3.10 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.42-3.43 (4H, m), 3.47 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 6.81 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.03-7.05
10 (2H, m), 7.20-7.23 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 224

4-{4-[3-(4-metilfenoxi)propil]bencil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.06-2.11 (2H, m),
15 2.28 (3H, s), 2.37 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 2.79 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.42 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.47 (2H, s), 3.93 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 6.79 (2H, dt, $J = 9.2, 2.6$ Hz), 7.05-7.08 (2H, m), 7.16 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

Ejemplo de Referencia 225

20 A una solución en THF (10 mL) de 2-(2-fluoro-4-{2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil}fenil)-1,3-dioxolano (0.552 g) se adicionó HCl 6M (0.775 mL) a 0°C, entonces la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se evaporó para dar a aceite amarillo
25 pálido. A una solución en CH_2Cl_2 (15 mL) de ese aceite

amarillo pálido y 1-piperazinacarboxilato de ter-butilo (0.375 g) se adicionaron $\text{NaB}(\text{OAc})_3$ (0.657 g) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se adicionó NaHCO_3 acuoso saturado, y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO_4 anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/ AcOEt = 9/1 a 4/1) para dar 4-(2-fluoro-4-{2-[4-(trifluorometil) fenoxi]etil}bencil)piperazina-1-carboxilato ter-butilo como un aceite incoloro (0.511 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.41-2.42 (4H, m), 3.09 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.42-3.43 (4H, m), 3.57 (2H, s), 4.20 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 6.93-7.04 (4H, m), 7.29-7.31 (1H, m), 7.53 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

Ejemplo de Referencia 226

A una solución de 4-[4-(2-{(4-metoxifenil)[(2-nitrofenil)sulfonil]amino}etil)bencil]piperazina-1-carboxilato de ter-butilo en DMF (35 mL) se adicionó ácido mercaptoacético (1.35 mL) y LiOH (1.63 g) a temperatura ambiente, entonces la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se adicionó ácido mercaptoacético (1.35 mL) y LiOH (1.63 g), y se agitó durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O , y se extrajo con AcOEt . La capa orgánica se lavó con agua y NaCl

acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 1/1 a 1/2) para dar 4-(4-{2-[(4-metoxifenil)amino]etil} bencil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo como un sólido amarillo amorfo (5.96 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.38 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.85-2.93 (2H, m), 3.45 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.42 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.75 (3H, s), 6.55-6.61 (2H, m), 6.75-6.81 (2H, m), 7.16 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.23-7.30 (2H, m).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 226 usando materiales de inicio apropiados.

15 Ejemplo de Referencia 227

4-[4-(2-{[4-(propan-2-il)fenil]amino}etil)bencil]piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.45 (9H, s), 2.38 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.80 (1H, septeto, $J = 6.8$ Hz), 2.90 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.37 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.42 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.48 (2H, s), 3.57 (1H, brs), 6.52-6.59 (2H, m), 7.01-7.08 (2H, m), 7.14-7.21 (2H, m), 7.22-7.28 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 228

4-(4-{2-[(4-fluorofenil)amino]etil}bencil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.38 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.88 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.34 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.42 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.48 (2H, s), 6.49-6.57 (2H, m), 6.82-6.92 (2H, m), 7.13-7.20 (2H, m), 7.22-7.27 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 229

4-{[4-(2-{[4-(propan-2-il)fenil]amino}etil)fenil]amino}piperidina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.25-1.39 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.98-2.08 (2H, m), 2.75-2.84 (3H, m), 2.92 (2H, t, $J = 11.5$ Hz), 3.31 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.35-3.60 (3H, m), 3.95-4.10 (2H, m), 6.52-6.60 (4H, m), 7.00-7.09 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 230

A una solución de 3-[4-(dietoximetil)fenil]propan-1-ol (2.27 g), 5-hidroxi-2'-metilpiridina (1.25 g), y trifenilfosfina (3.00 g) en THF (19 mL) se adicionó solución 2.2 M de DEAD en tolueno (5.20 mL). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, a la mezcla de reacción se adicionó H_2O , y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de

sílice (n-hexano/AcOEt = 17/3 a 13/7) para dar un aceite incoloro (3.86 g). A una solución de ese aceite incoloro (3.86 g) en THF (50 mL) se adicionó HCl acuoso 6M (1.59 mL). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, a la mezcla de reacción se adicionó NaOH acuso 5M, y el solvente se removió bajo presión reducida. Al residuo se adicionó NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 3/1 a 13/7) para dar un aceite incoloro (2.93 g). A una solución de ese aceite incoloro (2.93 g) en (CH₂Cl)₂ (95 mL) se adicionó ter-butilo piperazina-1-carboxilato (1.95 g) y NaBH(OAc)₃ (4.45 g). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 37 horas, a la mezcla de reacción se adicionó NaHCO₃ acuoso saturado, y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 3/1 a 1/1) para dar ter-butilo 4-(4-{3-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]propil)bencil)piperazina-1-carboxilato como un aceite incoloro (1.37 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 2.06-2.13 (2H, m), 2.37 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.49 (3H, s), 2.79 (2H, t, J = 7.7

Hz), 3.42 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.47 (2H, s), 3.97 (2H, t, J = 6.3 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 8.4, 2.9 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 2.9, 0.7 Hz).

5 Ejemplo de Referencia 231

A una solución en EtOH (25 mL) de 4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazina-1-carboxilato de terbutilo (2.36 g) se adicionó HCl 6M (9.49 mL) a temperatura ambiente. Después de la agitación a 40°C durante 3 horas, el
10 solvente se removió bajo presión reducida. El precipitado resultante se recolectó por filtración, y se disolvió en agua. La solución se volvió alcalina con 5 M NaOH, y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró bajo
15 presión reducida para dar 1-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazina como un aceite incoloro (1.47 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.67 (1H, brs), 2.41 (4H, m), 2.88 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.06 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.47 (2H, s),
20 4.12 (2H, t, J = 6.9 Hz), 6.78-6.86 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.21 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 231 usando materiales de inicio apropiados.

Ejemplo de Referencia 2321-{4-[2-(4-Metoxifenil)etoxi]bencil}piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.38 (4H, brs), 2.52 (1H, brs),
 2.87 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.00-3.05 (2H, m), 3.41 (2H, s),
 5 3.79 (3H, s), 4.12 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.84 (2H, d, $J = 8.6$
 Hz), 6.85 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.18-7.21 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 2331-(4-{[4-(Propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.68
 10 (1H, brs), 2.41 (4H, m), 2.81-2.90 (5H, m), 3.49 (2H, s),
 5.01 (2H, s), 6.88-6.93 (2H, m), 7.13-7.17 (2H, m), 7.33 (2H,
 d, $J = 8.2$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

Ejemplo de Referencia 2341-(4-{[4-(1H-Pirrol-1-il)fenoxi]metil}bencil)piperazina

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.41 (4H, brs), 2.87-2.90 (4H, m),
 3.50 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.31-6.32 (2H, m), 6.99-7.03 (4H,
 m), 7.30 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.39
 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

Ejemplo de Referencia 23520 1-{4-[(4-Fluorofenoxi)metil]bencil}piperazina

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.26-2.28 (5H, m), 2.67 (4H, t,
 $J = 4.6$ Hz), 3.41 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.98-7.05 (2H, m),
 7.07-7.15 (2H, m), 7.29 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.38 (2H, d, $J =$
 7.9 Hz).

Ejemplo de Referencia 2361-(4-{[(4-Fluorobencil)oxi]metil}bencil)piperazina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.26-2.36 (5H, m), 2.67 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.40 (2H, s), 4.49 (2H, s), 4.49 (2H, s), 7.14-
5 7.21 (2H, m), 7.24-7.31 (4H, m), 7.36-7.42 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 2371-[4-([4-(Propan-2-il)bencil]oxi)metil]bencil]piperazina

RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 1.24 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.71-
1.78 (1H, m), 2.41 (4H, brs), 2.86-2.96 (5H, m), 3.48 (2H,
10 s), 4.53 (2H, s), 4.53 (2H, s), 7.20-7.31 (8H, m).

Ejemplo de Referencia 2381-{4-[2-(4-Metoxifenoxi)etil]bencil}piperazina

RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 1.74 (1H, brs), 2.41 (4H, m), 2.89
(4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.05 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.47 (2H, s),
15 3.76 (3H, s), 4.11 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.79-6.85 (4H, m),
7.20-7.28 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 2391-(4-{2-[4-(Propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazina

RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.68
20 (1H, brs), 2.41 (4H, m), 2.79-2.90 (5H, m), 3.06 (2H, t, $J =$
6.9 Hz), 3.46 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 6.80-6.85
(2H, m), 7.10-7.14 (2H, m), 7.20-7.27 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 2401-{4-[2-(4-Metilfenoxi)etil]bencil}piperazina

25 RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 1.67 (1H, brs), 2.28 (3H, s), 2.41

(4H, brs), 2.88 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.06 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.47 (2H, s), 4.13 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 6.79 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.20-7.28 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 241

5 1-{4-[2-(4-Clorofenoxi)etil]bencil}piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.42 (4H, brs), 2.52 (1H, brs), 2.90 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.03-3.08 (2H, m), 3.47 (2H, s), 4.09-4.14 (2H, m), 6.85 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.17-7.22 (4H, m), 7.26 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

10 Ejemplo de Referencia 242

1-{4-[2-(4-Bromofenoxi)etil]bencil}piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.44-2.45 (4H, m), 2.91 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.03-3.09 (2H, m), 3.47 (2H, s), 4.09-4.14 (2H, m), 6.74-6.78 (2H, m), 7.21 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.33-7.36 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 243

1-[4-(2-{[5-(Trifluorometil)piridin-2-il]oxi}etil)bencil]piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.41 (4H, brs), 2.89 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.47 (2H, s), 4.57 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.20-7.29 (4H, m), 7.75 (1H, dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz), 8.41-8.43 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 244

1-{4-[2-(3-Metilfenoxi)etil]bencil}piperazina

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.59 (1H, brs), 2.31 (3H, s),

2.34-2.47 (4H, m), 2.88 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.47 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.66-6.79 (3H, m), 7.10-7.30 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 245

5 1-(4-{2-[3-(Propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.61 (1H, brs), 2.30-2.50 (4H, m), 2.77-2.96 (5H, m), 3.08 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.47 (2H, s), 4.16 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.71 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 6.75-6.85 (2H, m), 7.14-7.31 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 246

1-{4-[2-(3-Metoxifenoxi)etil]bencil}piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.85 (1H, brs), 2.30-2.58 (4H, m), 2.88 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.47 (2H, s), 3.77 (3H, s), 4.14 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.44-6.54 (3H, m), 7.16 (1H, t, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.30 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 247

1-{4-[2-(3,4-Dimetilfenoxi)etil]bencil}piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.82-2.55 (4H, m), 2.90 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.06 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.47 (2H, s), 4.12 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.64 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.01 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.15-7.30 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 2481-{4-[2-(4-ter-butilfenoxi)etil]bencil}piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.29 (9H, s), 1.76 (1H, s), 2.40 (4H, brs), 2.88 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.06 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.46 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 6.80-6.86 (2H, m), 7.20-7.31 (6H, m).

Ejemplo de Referencia 2491-{4-[3-(4-Fluorofenoxi)propil]bencil}piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (1H, s), 2.03-2.13 (2H, m), 2.41 (4H, brs), 2.78 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.88 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.46 (2H, s), 3.92 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 6.79-6.86 (2H, m), 6.91-7.00 (2H, m), 7.15 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

Ejemplo de Referencia 2501-(4-{3-[4-(Propan-2-il)fenoxi]propil}bencil)piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.45 (1H, s), 2.03-2.13 (2H, m), 2.41 (4H, brs), 2.78 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.80-2.90 (1H, m), 2.88 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.46 (2H, s), 3.94 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

Ejemplo de Referencia 251

diclorhidrato de 1-{4-[2-(4-Metilfenoxi)etil]bencil}piperazina

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.22 (3H, s), 3.04 (2H, t, $J =$

6.6 Hz), 3.01-3.80 (8H, m), 4.16 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.33 (2H, s), 6.82 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.40 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.57 (2H, d, J = 7.6 Hz), 9.67 (1H, s), 12.14 (1H, s).

5 Ejemplo de Referencia 252

1-{4-[2-(2-Metilfenoxi)etil]bencil}piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.47 (4H, s), 2.74 (1H, s), 2.94 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.09 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.48 (2H, s), 4.16 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.77-6.86 (2H, m),
10 7.09-7.15 (2H, m), 7.25 (4H, s).

Ejemplo de Referencia 253

1-{4-[2-(4-Butilfenoxi)etil]bencil}piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.26-1.40 (2H, m), 1.50-1.61 (2H, m), 2.40 (4H, s), 2.54 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.88 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.06 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.46 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 7.1 Hz), 6.78-6.83 (2H, m), 7.04-7.10 (2H, m), 7.20-7.28 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 254

diclorhidrato de 1-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]bencil}piperazina

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.05 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.12-3.60 (8H, m), 4.19 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.31 (2H, s), 6.90-6.98 (2H, m), 7.06-7.15 (2H, m), 7.41 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.56 (2H, d, J = 7.9 Hz), 9.56 (1H, brs), 12.01 (1H, brs).
25

Ejemplo de Referencia 2551-{4-[2-(1,3-Benzodioxol-5-iloxi)etil]bencil}piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.59 (1H, brs), 2.40 (4H, m), 2.88 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.04 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.46 (2H, s),
 5 4.08 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 5.90 (2H, s), 6.31 (1H, dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.2$ Hz).

Ejemplo de Referencia 256

diclorhidrato de 1-{4-[2-(2-Clorofenoxi)etil]
 10 bencil}piperazina

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.09 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.34-3.52 (10H, m), 4.22-4.34 (2H, m), 6.93 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.24-7.31 (1H, m), 7.38-7.46 (3H, m), 7.56 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 9.61 (2H, s).

15 Ejemplo de Referencia 257diclorhidrato de 2-[4-(Piperazin-1-ilmetil)fenil]etanol

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.75 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.92-3.42 (7H, m), 3.62 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.11-4.45 (4H, m), 7.29 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 9.85 (2H, s), 12.20 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 258

diclorhidrato de 1-{4-[2-(2,3-Dimetilfenoxi)etil]
bencil}piperazina

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.01 (3H, s), 2.18 (3H, s), 3.08
 25 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.21-3.55 (8H, m), 4.15 (2H, t, $J = 6.3$

Hz), 4.33 (2H, s), 6.73 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.01 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.42 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.57 (2H, d, J = 6.8 Hz), 9.65 (2H, s), 12.07 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 259

5 diclorhidrato de 1-{4-[2-(3,5-Dimetilfenoxi)etil] bencil}piperazina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.21 (6H, s), 3.04 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.22-3.59 (8H, m), 4.15 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.35 (2H, s), 6.53-6.57 (3H, m), 7.40 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.59
10 (2H, d, J = 7.8 Hz), 9.80 (2H, s), 12.00-12.31 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 260

diclorhidrato de 1-{4-[2-(3-etoxifenoxi)etil] bencil}piperazina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1.29 (3H, t, J = 6.8 Hz), 2.90-
15 3.80 (10H, m), 3.98 (2H, q, J = 6.8 Hz), 4.19 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.35 (2H, brs), 6.44-6.54 (3H, m), 7.15 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.41 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.57 (2H, d, J = 6.6 Hz), 9.65 (1H, brs), 12.11 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 261

20 diclorhidrato de 6-{2-[4-(Piperazin-1-ilmetil)fenil] etoxi}quinolina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3.20 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.31-
3.86 (8H, m), 4.38 (2H, s), 4.43 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.59 (2H, dd, J = 33.2, 7.8 Hz), 7.73-
25 7.80 (2H, m), 7.97 (1H, dd, J = 8.1, 5.1 Hz), 8.31 (1H, d, J

= 9.3 Hz), 8.92 (1H, d, J = 7.8 Hz), 9.08 (1H, d, J = 4.4 Hz), 9.86 (2H, s), 12.27 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 262

1-{4-[2-(4-Nitrofenoxi)etil]bencil}piperazina

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.75 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.12 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.20-3.22 (4H, m), 3.55 (2H, s), 4.26 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.94 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.24 (4H, brs), 8.18 (2H, d, J = 9.5 Hz).

Ejemplo de Referencia 263

10 1-{4-[(1,3-Benzodioxol-5-iloxi)metil]bencil}piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.68 (1H, brs), 2.41 (4H, brs), 2.88 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.49 (2H, s), 4.96 (2H, s), 5.91 (2H, s), 6.39 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 6.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.70 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.30-7.39 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 264

diclorhidrato de 1-{4-[2-(3,4-Diclorofenoxi)etil]bencil}piperazina

20 RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.07 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.23-3.56 (8H, m), 4.26 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.36 (2H, s), 6.97 (1H, dd, J = 8.9, 2.6 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.41 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.61 (2H, d, J = 7.6 Hz), 9.92 (2H, s), 12.28 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 265

diclorhidrato de 1-{4-[2-(4-Fluoro-3-metilfenoxi)etil] bencil}piperazina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.19 (3H, d, $J = 2.0$ Hz), 3.04
 5 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.11-3.61 (8H, m), 4.16 (2H, t, $J = 6.9$
 Hz), 4.34 (2H, brs), 6.72-6.77 (1H, m), 6.85 (1H, dd, $J =$
 6.2, 3.1 Hz), 7.00-7.04 (1H, m), 7.40 (2H, d, $J = 8.1$ Hz),
 7.57 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 9.65 (2H, brs), 12.11 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 266

10 diclorhidrato de 1-{4-[2-(3-Metilfenoxi)etil] bencil}piperazina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.26 (3H, s), 3.06 (2H, t, $J =$
 6.6 Hz), 3.10-3.60 (8H, m), 4.18 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.34
 (2H, s), 6.71-6.75 (3H, m), 7.15 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.41
 15 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 9.63 (1H, s),
 12.10 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 267

diclorhidrato de 1-{4-[2-(4-Clorofenoxi)etoxi] bencil}piperazina

20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.95-3.61 (10H, m), 4.26-4.33
 (4H, m), 7.00-7.07 (4H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 7.54 (2H,
 brs), 9.53 (2H, brs), 11.87 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 268

diclorhidrato de 1-[4-(4-Clorofenoxi)bencil]piperazina

25 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3.26-3.40 (8H, m), 4.35 (2H, s),

7.09 (4H, dd, $J = 8.4, 5.5$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 8.8$ Hz),
7.66 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 9.71 (2H, s), 12.12 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 269

diclorhidrato de 1-{4-[2-(4-metilfenoxi)etoxi]

5 bencil}piperazina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.23 (3H, s), 2.93-3.60 (10H, m), 4.27-4.33 (4H, m), 6.85-6.88 (2H, m), 7.08-7.14 (4H, m), 7.54-7.56 (2H, m), 9.59 (2H, brs), 11.92 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 270

10 diclorhidrato de 1-{4-[2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil]bencil}piperazina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1.67-1.70 (4H, m), 2.61-2.66 (4H, m), 3.03 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.29-3.45 (8H, m), 4.14 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.34 (2H, brs), 6.58-6.61 (1H, m), 6.65 (1H, dd, $J = 8.3, 2.7$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.56-7.58 (2H, m), 9.65 (2H, brs), 12.10 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 271

diclorhidrato de 1-{4-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)etil]bencil}piperazina

20 iloxi)etil]bencil}piperazina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1.94-1.99 (2H, m), 2.76-2.80 (4H, m), 3.04 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.29-3.44 (8H, m), 4.16 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.34 (2H, brs), 6.67 (1H, dd, $J = 8.2, 2.3$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 9.76 (2H,

brs), 12.17 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 272

1-(4-{2-[4-(Propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)-1,4-diazepano

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.70-
 5 1.79 (3H, m), 2.63-2.69 (4H, m), 2.81-2.91 (3H, m), 2.96 (2H,
 t, $J = 6.1$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.63 (2H, s), 4.14
 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 6.81-6.85 (2H, m), 7.11-7.13 (2H, m),
 7.22 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

Ejemplo de Referencia 273

10 diclorhidrato de 1-(Bifenil-4-ilmetil)piperazina

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 3.20-3.58 (8H, m), 4.40 (2H, s),
 7.40 (1H, t, $J = 7.2$ Hz), 7.49 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.68-7.78
 (6H, m), 9.78 (2H, s), 12.31 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 274

15 diclorhidrato de 1-{4-[4-(Propan-2-il)fenoxi]
 bencil}piperazina

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.85-
 2.96 (1H, m), 3.16-3.48 (8H, m), 4.33 (2H, s), 6.98 (2H, d, J
 = 8.5 Hz), 7.02 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.3$
 20 Hz), 7.61-7.62 (2H, m), 9.69 (2H, s), 12.07 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 275

diclorhidrato de 1-{4-[2-(Naftalen-2-iloxi)etil]
 bencil}piperazina

RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 3.13-3.71 (10H, m), 4.32-4.35
 25 (4H, m), 7.15 (1H, dd, $J = 8.9, 2.6$ Hz), 7.32-7.36 (2H, m),

7.43-7.47 (3H, m), 7.61 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.79-7.83 (3H, m), 9.73 (2H, brs), 12.18 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 276

diclorhidrato de 1-(4-{2-[(6-Bromopiridin-3-il)oxi]etil} bencil)piperazina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3.08 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.17-3.47 (8H, m), 4.31 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.36 (2H, brs), 7.40-7.42 (3H, m), 7.54 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.59-7.61 (2H, m), 8.12 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 9.85 (2H, brs), 12.26 (1H, brs).

10 Ejemplo de Referencia 277

diclorhidrato de 1-(4-Fluorofenil)-2-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenoxi]etanona

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.90-3.70 (8H, m), 4.29 (2H, s), 5.62 (2H, s), 7.05 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.43 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.10-8.14 (2H, m), 9.52 (1H, s), 11.82 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 278

1-(4-{2-[4-(Piperazin-1-ilmetil)fenil]etoxi}fenil)etanona

RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 2.46 (4H, brs), 2.54 (3H, s), 2.93 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.99 (1H, brs), 3.10 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.48 (2H, s), 4.22 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 6.90-6.93 (2H, m), 7.22-7.28 (4H, m), 7.90-7.93 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 279

diclorhidrato de 1-(4-{2-[(5-Cloropiridin-2-il)oxi]etil} bencil)piperazina

5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3.06 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.17-3.56 (8H, m), 4.35 (2H, s), 4.46 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 8.8, 0.5$ Hz), 7.38 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz), 8.20 (1H, t, $J = 1.5$ Hz), 9.87 (2H, brs), 12.26 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 280

10 diclorhidrato de 1-{4-[2-(Piridin-2-iloxi)etil] bencil}piperazina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3.08 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.28-3.66 (8H, m), 4.37 (2H, s), 4.50 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 5.0, 4.3$ Hz), 7.00-7.02 (1H, m), 7.40 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.61 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.74-7.78 (1H, m), 8.15-8.19 (1H, m), 9.96 (2H, brs), 12.28 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 281

diclorhidrato de 1-{4-[2-(4-ciclopropilfenoxi)etil] bencil}piperazina

20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 0.53-0.57 (2H, m), 0.82-0.88 (2H, m), 1.80-1.87 (1H, m), 3.04 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.17-3.50 (8H, m), 4.16 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.34 (2H, brs), 6.79-6.83 (2H, m), 6.97-6.99 (2H, m), 7.40 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.55 (2H, brs), 9.55 (2H, brs), 12.03 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 282

diclorhidrato de 1-{2-fluoro-4-[(4-fluorofenoxi)metil]
bencil}piperazina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3.25-3.46 (8H, m), 4.31 (2H, s),
 5 5.14 (2H, s), 7.02-7.07 (2H, m), 7.11-7.18 (2H, m), 7.36-7.43
 (2H, m), 7.73 (1H, s), 9.56 (2H, s).

Ejemplo de Referencia 283

N-Metil-N-{2-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]etil}-4-(propan-2-
il)anilina

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 7.1$ Hz), 1.69
 (1H, brs), 2.32-2.57 (4H, m), 2.77-2.93 (10H, m), 3.45-3.55
 (4H, m), 6.66-6.72 (2H, m), 7.08-7.14 (2H, m), 7.14-7.19 (2H,
 m), 7.21-7.28 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 284

15 diclorhidrato de 1-{3-Fluoro-4-[(4-propilfenoxi)metil]
bencil}piperazina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 0.87 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.53-
 1.56 (2H, m), 2.67-3.35 (8H, m), 3.80-3.87 (2H, m), 4.32-4.34
 (2H, m), 5.10 (2H, s), 6.93 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.11 (2H, d,
 20 $J = 8.5$ Hz), 7.42-7.60 (3H, br m), 9.51 (2H, s), 12.27 (1H,
 s).

Ejemplo de Referencia 285

diclorhidrato de 1-{3-fluoro-4-[(4-fluorofenoxi)metil]
bencil}piperazina

25 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3.13-3.48 (8H, m), 4.28-4.30

(2H, m), 5.13 (2H, s), 7.04-7.07 (2H, m), 7.13-7.16 (2H, m),
7.44-7.46 (1H, m), 7.61-7.64 (2H, m), 9.44-9.47 (2H, m),
12.17-12.20 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 286

5 1-(3-Fluoro-4-([4-(propan-2-iloxi)fenoxil]metil)
bencil)piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.40-
2.43 (4H, m), 2.89-2.90 (4H, m), 3.47 (2H, s), 4.39-4.45 (1H,
m), 5.05 (2H, s), 6.83 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 6.90 (2H, d, $J =$
10 9.0 Hz), 7.10 (2H, d, $J = 9.5$ Hz), 7.42 (1H, t, $J = 7.6$ Hz).

Ejemplo de Referencia 287

triclorhidrato de N-{2-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]etil}-4-
(propan-2-il)anilina

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.20 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.91
15 (1H, septeto, $J = 6.8$ Hz), 3.00-4.20 (13H, m), 4.37 (2H, s),
7.36 (4H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.43 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.61 (2H,
d, $J = 8.1$ Hz), 9.89 (2H, brs), 12.27 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 288

triclorhidrato de 4-fluoro-N-metil-N-{2-[4-(piperazin-1-
20 ilmetil)fenil]etil}anilina

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.60-4.60 (18H, m), 7.20-7.70
(8H, m), 9.88 (2H, brs), 12.27 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 289

triclorhidrato de 4-fluoro-N-{2-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]etil}anilina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.98 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 3.10-
 5 3.60 (14H, m), 7.17 (4H, brs), 7.36 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.58
 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 9.67 (2H, brs), 12.11 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 290

diclorhidrato de 1-(4-{2-[(6-Cloropiridin-3-il)oxi]etil}bencil)piperazina

10 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3.08 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.24-
 3.43 (8H, m), 4.30-4.33 (4H, m), 7.40-7.43 (3H, m), 7.47-7.51
 (1H, m), 7.57-7.59 (2H, m), 8.12 (1H, dd, $J = 3.2, 0.5$ Hz),
 9.72 (2H, brs), 12.18 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 291

15 diclorhidrato de 1-(4-{2-[(5-metilpiridin-2-il)oxi]etil}bencil)piperazina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.21 (3H, s), 3.06 (2H, t, $J =$
 6.8 Hz), 3.25 (2H, brs), 3.41-3.62 (4H, m), 4.36-4.47 (6H,
 m), 6.78 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.39 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.59-
 20 7.61 (3H, m), 7.99 (1H, dd, $J = 1.6, 0.9$ Hz), 9.83 (2H, brs),
 12.23 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 292

diclorhidrato de 1-(4-{2-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]etil}bencil)piperazina

25 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.61 (3H, s), 3.11 (2H, t, $J =$

6.7 Hz), 3.24-3.74 (8H, m), 4.33 (2H, brs), 4.42 (2H, t, J = 6.7 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.58-7.60 (2H, m), 7.71 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.97-7.99 (1H, m), 8.46 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.65 (2H, brs), 11.53 (1H, brs).

5 Ejemplo de Referencia 293

diclorhidrato de 1-(4-metilfenil)-2-[4-(piperazin-1-ilmetil) fenoxi]etanona

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.41 (3H, s), 2.90-3.65 (8H, m), 4.30 (2H, brs), 5.59 (2H, s), 7.03 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.39
10 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.53 (2H, d, J = 7.1 Hz), 7.92-7.95 (2H, m), 9.58 (1H, brs), 11.92 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 294

diclorhidrato de 1-(4-{2-[(5-bromopiridin-2-il)oxi]etil} bencil)piperazina

15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3.06 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.40-3.53 (8H, m), 4.33 (2H, brs), 4.46 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 8.8, 0.5 Hz), 7.38 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.54-7.56 (2H, m), 7.89 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 8.28 (1H, dd, J = 2.7, 0.5 Hz), 9.59 (2H, brs), 12.06 (1H, brs).

20 Ejemplo de Referencia 295

triclorhidrato de 4-metoxi-N-{2-[4-(piperazin-1-ilmetil) fenil]etil}anilina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3.00-3.70 (15H, m), 3.77 (3H, s), 4.33 (2H, brs), 7.00-7.10 (2H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.1
25 Hz), 7.40-7.51 (2H, m), 7.57 (2H, d, J = 7.6 Hz), 9.64 (2H,

brs).

Ejemplo de Referencia 296

diclorhidrato de 1-(4-{2-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]etil} bencil)piperazina

5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.39 (3H, s), 3.07 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.24-3.27 (2H, m), 3.43-3.46 (6H, m), 4.37 (2H, s), 4.46 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.66 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.87 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.41 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.60-7.66 (3H, m), 9.85 (2H, s), 12.25 (1H, s).

10 Ejemplo de Referencia 297

diclorhidrato de 1-(4-{2-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]etil} bencil)piperazina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3.05 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.32-3.57 (8H, m), 3.78 (3H, s), 4.22 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.35
15 (2H, brs), 6.75 (1H, dd, J = 9.0, 0.5 Hz), 7.39-7.41 (3H, m), 7.58-7.60 (2H, m), 7.85 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.76 (2H, brs), 12.20 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 298

diclorhidrato de 6-cloro-2-{2-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil] etoxi}-1,3-benzoxazol

20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3.03 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.22-3.57 (8H, m), 4.07 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.32 (2H, brs), 7.19 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.51-7.53 (3H, m), 9.75 (2H, brs), 12.14
25 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 299

diclorhidrato de 2-(4-metilfenoxi)-1-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]etanona

5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.23 (3H, s), 2.85-3.70 (10H, m), 4.42 (1H, s), 5.52 (2H, s), 6.84-6.87 (2H, m), 7.08 (2H, dd, $J = 8.8, 0.5$ Hz), 7.80 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.08 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 9.51 (1H, brs), 12.32 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 300

10 diclorhidrato de 1-{4-[2-(4-etoxifenoxi)etoxi]bencil}piperazina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1.31 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.18-3.79 (8H, m), 3.96 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.25-4.34 (6H, m), 6.85-6.93 (4H, m), 7.07 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.57-7.59 (2H, m), 9.70 (2H, brs), 12.05 (1H, brs).

15 Ejemplo de Referencia 301

diclorhidrato de 1-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etoxi]bencil}piperazina

20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3.23-3.50 (8H, m), 3.70 (3H, s), 4.24-4.26 (2H, m), 4.30-4.32 (4H, m), 6.87-6.92 (4H, m), 7.06 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 9.93 (2H, brs), 12.20 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 302

diclorhidrato de 1-{4-[(E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazina

25 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.23 (3H, s), 3.20-3.43 (8H,

m), 4.35 (2H, brs), 4.70 (2H, dd, $J = 5.6, 1.1$ Hz), 6.58 (1H, dt, $J = 16.1, 5.6$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 6.88 (2H, dt, $J = 9.1, 2.5$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.55-7.58 (4H, m), 9.60 (2H, brs), 12.10 (1H, brs).

5 Ejemplo de Referencia 303

diclorhidrato de 2-{2-[4-(Piperazin-1-ilmetil)fenil]etoxi}-1,3-benzotiazol

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.99 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.22-3.43 (8H, m), 4.18 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.30 (2H, brs), 7.16-10 7.20 (1H, m), 7.31-7.37 (4H, m), 7.53 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 7.7, 0.9$ Hz), 9.70 (2H, brs), 12.10 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 304

15 diclorhidrato de 2-metil-5-{2-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]etoxi}-1,3-benzotiazol

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.77 (3H, s), 3.11 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.29-3.58 (8H, m), 4.30 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.38 (2H, brs), 7.03 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.44-7.46 (3H, m), 7.62-7.67 (2H, m), 7.89 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 9.81 (2H, brs), 20 12.18 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 305

diclorhidrato de (3S)-N-metil-N-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)pirrolidin-3-amina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1.16 (6H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.33-25 2.46 (2H, m), 2.60 (3H, s), 2.78-2.85 (1H, m), 3.06 (2H, t, J

= 6.7 Hz), 3.20 (1H, brs), 3.47-3.66 (3H, m), 3.99-4.02 (1H, m), 4.16-4.19 (3H, m), 4.44-4.51 (1H, m), 6.83-6.86 (2H, m), 7.12-7.14 (2H, m), 7.41 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.56-7.58 (2H, m), 9.66 (1H, brs), 9.77 (1H, brs), 11.76 (1H, brs).

5 Ejemplo de Referencia 306

1-{4-[(E)-3-Fenoxiprop-1-en-1-il]bencil}piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.40 (4H, brs), 2.87 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.47 (2H, s), 4.69 (2H, dd, J = 5.8, 1.2 Hz), 6.40 (1H, dt, J = 15.9, 5.8 Hz), 6.72 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.93-
10 6.97 (3H, m), 7.26-7.32 (4H, m), 7.35-7.37 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 307

N-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]fenil}piperidin-4-amina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.24-1.37 (2H, m), 1.63 (1H, brs), 2.01-2.10 (2H, m), 2.66-2.76 (2H, m), 2.96 (2H, t, J = 7.3
15 Hz), 3.11 (2H, dt, J = 13.2, 3.6 Hz), 3.28-3.60 (2H, m), 4.06 (2H, t, J = 7.3 Hz), 6.51-6.61 (2H, m), 6.78-6.86 (2H, m), 6.90-7.00 (2H, m), 7.02-7.09 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 308

N-[4-(2-{[4-(Propan-2-il)fenil]amino}etil)fenil]piperidin-4-
20 amina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.27-1.39 (2H, m), 1.77 (1H, brs), 2.03-2.12 (2H, m), 2.67-2.85 (5H, m), 3.13 (2H, dt, J = 12.9, 3.7 Hz), 3.26-3.68 (5H, m), 6.51-6.61 (4H, m), 6.99-7.07 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 309

diclorhidrato de N-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]fenil}
piperidin-4-amina

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.78-1.96 (2H, m), 2.02-2.12
5 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.90 (2H, q, J = 11.5 Hz), 3.00 (2H,
t, J = 6.8 Hz), 3.26-3.38 (2H, m), 3.40-4.10 (3H, m), 4.13
(2H, t, J = 6.8 Hz), 6.78-6.84 (2H, m), 7.04-7.10 (2H, m),
7.16-7.44 (4H, m), 8.86-8.99 (1H, m), 9.16-9.29 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 310

10 diclorhidrato de 3-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]propan-1-ol

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.69-1.76 (2H, m), 2.64 (2H, t,
J = 7.7 Hz), 3.40-3.57 (10H, m), 4.35 (2H, s), 7.26-7.31 (2H,
m), 7.55-7.59 (2H, m), 9.85 (2H, brs), 12.10 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 311

15 diclorhidrato de 4-((E)-3-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]
prop-2-en-1-il)oxi)benzonitrilo

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3.41 (8H, brs), 4.36 (2H, s),
4.86 (2H, dd, J = 5.7, 1.1 Hz), 6.60 (1H, dt, J = 16.0, 5.7
Hz), 6.82 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.16-7.20 (2H, m), 7.57 (2H,
20 d, J = 8.2 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.77-7.81 (2H, m),
9.73 (2H, brs).

Ejemplo de Referencia 312

diclorhidrato de 1-{4-[(E)-3-(4-metoxifenoxi)prop-1-en-1-
il]bencil}piperazina

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3.40 (8H, brs), 3.70 (3H, s),

4.34 (2H, brs), 4.68 (2H, dd, $J = 5.6, 1.1$ Hz), 6.58 (1H, dt, $J = 16.1, 5.6$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 6.85-6.89 (2H, m), 6.92-6.96 (2H, m), 7.55-7.61 (4H, m), 9.62 (2H, brs).

Ejemplo de Referencia 313

5 diclorhidrato de 1-{4-[(E)-3-(4-fluorofenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3.38 (8H, brs), 4.32 (2H, s), 4.72 (2H, dd, $J = 5.6, 1.0$ Hz), 6.58 (1H, dt, $J = 16.1, 5.6$ Hz), 6.79 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.04-7.99 (2H, m), 7.10-7.16
10 (2H, m), 7.56-7.59 (4H, m), 9.55 (2H, brs), 12.04 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 314

diclorhidrato de 1-(4-{(E)-3-[4-(propan-2-il)fenoxi]prop-1-en-1-il}bencil)piperazina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1.17 (6H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.78-
15 2.88 (1H, m), 3.38 (8H, brs), 4.32 (2H, s), 4.71 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.59 (1H, dt, $J = 16.0, 5.2$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.91 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.55-7.61 (4H, m), 9.58 (2H, brs), 12.03 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 315

20 diclorhidrato de 1-(4-{(E)-3-[(6-cloropiridin-3-il)oxil]prop-1-en-1-il}bencil)piperazina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3.41 (8H, brs), 4.36 (2H, s), 4.85 (2H, dd, $J = 5.7, 1.2$ Hz), 6.59 (1H, dt, $J = 16.0, 5.7$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 8.8, 0.5$
25 Hz), 7.54-7.64 (5H, m), 8.19 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 9.74 (2H,

brs), 12.19 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 316

4-{(E)-3-[(6-Metilpiridin-3-il)oxil]prop-1-en-1-il}benzaldehído

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.50 (3H, s), 4.76 (2H, dd, J = 5.3, 1.6 Hz), 6.55 (1H, dt, J = 16.3, 5.3 Hz), 6.80 (1H, d, J = 16.3 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.5, 2.9 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.85 (2H, dt, J = 8.3, 1.7 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.9 Hz), 10.00 (1H, s).

10 Ejemplo de Referencia 317

diclorhidrato de 1-(4-{(E)-3-[(6-metilpiridin-3-il)oxil]prop-1-en-1-il}bencil)piperazina

15 RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 2.59-2.71 (3H, m), 3.46 (8H, brs), 4.37 (2H, s), 4.97 (2H, d, J = 5.6 Hz), 6.60 (1H, dt, J = 16.0, 5.6 Hz), 6.86 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.58 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.79 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.11 (1H, dd, J = 9.0, 2.8 Hz), 8.53 (1H, d, J = 2.8 Hz), 9.74 (2H, brs), 12.12 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 318

20 diclorhidrato de (E)-3-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]prop-2-en-1-ol

25 RMN ^1H (DMSO-d_6) δ : 3.43 (8H, brs), 4.14 (2H, dd, J = 4.8, 1.7 Hz), 4.33 (2H, s), 6.47 (1H, dt, J = 16.0, 4.8 Hz), 6.59 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.2 Hz), 9.61 (2H, brs), 11.98 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 319diclorhidrato de 1-[4-(3-fenoxipropil)bencil]piperazina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.00-2.07 (2H, m), 2.78 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.41 (8H, brs), 3.98 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 4.31 (2H, s), 6.91-6.94 (3H, m), 7.26-7.34 (4H, m), 7.54 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 9.59 (2H, brs), 11.91 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 320

diclorhidrato de 2-(4-{2-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]etoxi}fenil)etanol

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.64 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.05 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.24-3.55 (9H, m), 4.19-4.30 (5H, m), 6.83 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.56-7.59 (2H, m), 9.82 (2H, s), 12.23 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 321

diclorhidrato de 1-(4-{3-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]propil}bencil)piperazina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.01-2.08 (2H, m), 2.77 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.40-3.45 (8H, m), 4.07 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 4.33 (2H, brs), 7.32 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 8.8, 0.6$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 8.8, 3.2$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.12 (1H, dd, $J = 3.2, 0.6$ Hz), 9.73 (2H, brs), 12.10 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 322

diclorhidrato de 1-(4-{3-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]propil}bencil)piperazina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.04-2.11 (2H, m), 2.66 (3H, s),
 5 2.79 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.39-3.47 (8H, m), 4.19 (2H, t, $J =$
 6.2 Hz), 4.35 (2H, s), 7.33 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.58 (2H, d,
 $J = 8.2$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.09 (1H, dd, $J = 8.8,$
 2.9 Hz), 8.48 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 9.93 (2H, brs), 12.20 (1H,
 brs).

10 Ejemplo de Referencia 323

diclorhidrato de 1-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]-3-fluorobencil}piperazina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3.07-3.43 (10H, m), 4.23-4.31
 (4H, m), 6.96 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 9.0$ Hz),
 15 7.44-7.49 (3H, m), 9.75 (2H, s), 12.33 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 324

diclorhidrato de 1-(2-fluoro-4-{2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil}bencil)piperazina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3.12 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.21-
 20 3.49 (7H, m), 3.95-3.97 (1H, m), 4.32-4.34 (4H, m), 7.13 (2H,
 d, $J = 8.5$ Hz), 7.29-7.34 (2H, m), 7.64 (3H, d, $J = 8.8$ Hz),
 9.60 (2H, s), 12.18-12.20 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 325

diclorhidrato de 1-{4-[3-(4-metilfenoxi)propil]
bencil}piperazina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1.97-2.04 (2H, m), 2.22 (3H, s),
5 2.76 (2H, t, $J = 7.7$ Hz), 3.40 (8H, brs), 3.93 (2H, t, $J =$
6.2 Hz), 4.32 (2H, brs), 6.82 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.07 (2H,
d, $J = 8.5$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.55 (2H, d, $J =$
7.8 Hz), 9.70 (2H, brs), 12.07 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 326

10 A una solución de 4-(4-{[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]
metil}bencil)piperazina-1-carboxilato de ter-butilo (5.42 g)
en CH_2Cl_2 (41 mL) se adicionó TFA (10 mL) a temperatura
ambiente, entonces la mezcla de reacción se agitó durante 8
horas. La mezcla de reacción se basificó con NaOH acuso 5M,
15 y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con agua y
NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se
concentró bajo presión reducida para dar 1-(4-{[4-(propan-2-
iloxi)fenoxi]metil}bencil)piperazina como un sólido incoloro
(5.73 g).

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.73
(1H, brs), 2.35-2.47 (4H, m), 2.88 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.49
(2H, s), 4.42 (1H, septeto, $J = 5.9$ Hz), 4.98 (2H, s), 6.78-
6.93 (4H, m), 7.29-7.43 (4H, m).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma
25 manera como en el Ejemplo de Referencia 326 usando materiales

de inicio apropiados.

Ejemplo de Referencia 327

1-{4-[(4-Clorofenoxi)metil]bencil}piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.65 (1H, brs), 2.42 (4H, brs),
5 2.89 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.49 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.86-
6.93 (2H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.31-7.39 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 328

1-{4-[2-(4-Metilfenil)etoxi]bencil}piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.80 (1H, brs), 2.33 (3H, s),
10 2.35-2.45 (4H, m), 2.87 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.05 (2H, t, $J =$
7.3 Hz), 3.41 (2H, s), 4.13 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.79-6.88
(2H, m), 7.08-7.28 (6H, m).

Ejemplo de Referencia 329

1-(4-{2-[4-(Propan-2-il)fenil]etoxi}bencil)piperazina

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.24 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.94
(1H, brs), 2.33-2.43 (4H, m), 2.80-2.92 (5H, m), 3.06 (2H, t,
 $J = 7.3$ Hz), 3.41 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.79-
6.88 (2H, m), 7.15-7.28 (6H, m).

Ejemplo de Referencia 330

20 1-{4-[(4-Metoxifenoxi)metil]bencil}piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.91 (1H, brs), 2.35-2.50 (4H, m),
2.89 (4H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.50 (2H, s), 3.77 (3H, s), 4.99
(2H, s), 6.78-6.93 (4H, m), 7.30-7.43 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 3311-{4-[(4-etoxifenoxi)metil]bencil}piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.18
 (1H, brs), 2.38-2.50 (4H, m), 2.90 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.50
 5 (2H, s), 3.98 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 4.99 (2H, s), 6.78-6.93
 (4H, m), 7.30-7.43 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 3321-(4-{2-[4-(Propan-2-iloxi)fenoxi]etil}bencil)piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.29 (6H, d, $J = 5.9$ Hz), 1.86
 10 (1H, brs), 2.33-2.52 (4H, m), 2.88 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.05
 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.46 (2H, s), 4.11 (2H, t, $J = 7.3$ Hz),
 4.40 (1H, septeto, $J = 5.9$ Hz), 6.81 (4H, s), 7.18-7.34 (4H,
 m).

Ejemplo de Referencia 33315 1-{4-[2-(4-etoxifenoxi)etil]bencil}piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.69
 (1H, brs), 2.34-2.50 (4H, m), 2.88 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.05
 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.47 (2H, s), 3.97 (2H, q, $J = 6.9$ Hz),
 4.11 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 6.81 (4H, s), 7.16-7.30 (4H, m).

20 Ejemplo de Referencia 3341-{4-[2-(3-Clorofenoxi)etil]bencil}piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.61 (1H, brs), 2.34-2.48 (4H, m),
 2.88 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.47 (2H,
 s), 4.14 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 6.72-6.83 (1H, m), 6.85-6.95
 25 (2H, m), 7.10-7.30 (5H, m).

Ejemplo de Referencia 335

trifluoroacetato de 4-{2-[4-(Piperazin-1-ilmetil)fenil]etoxi}benzonitril

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.92-3.14 (6H, m), 3.22-3.45
 5 (4H, m), 4.01 (2H, brs), 4.31 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 7.11 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.38 (4H, s), 7.76 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 9.03 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 336

trifluoroacetato de 1-(4-{2-[4-(metilsulfonil)fenoxi]etil}bencil)piperazina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.93-3.13 (6H, m), 3.15 (3H, s),
 3.27 (4H, brs), 4.04 (2H, brs), 4.33 (2H, t, $J = 6.9$ Hz),
 7.16 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.39 (4H, s), 7.83 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 9.09 (2H, brs).

15 Ejemplo de Referencia 337

trifluoroacetato de 1-{4-[2-(4-yodofenoxi)etil]bencil}piperazina

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.93-3.11 (6H, m), 3.32 (4H, brs), 3.99 (2H, brs), 4.18 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 6.78 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.36 (4H, s), 7.58 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 8.99 (2H, brs), 11.12 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 338

6-(Piperazin-1-ilmetil)-2-[4-(propan-2-il)fenoxi]quinolina

RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 1.29 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.68
 25 (1H, brs), 2.45 (4H, brs), 2.90 (4H, t, $J = 4.6$ Hz), 2.95

(1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.62 (2H, s), 7.03 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.12-7.19 (2H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.62 (1H, dd, $J = 6.9, 1.8$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

5 Ejemplo de Referencia 339

2-(4-Metoxifenoxi)-6-(piperazin-1-ilmetil)quinolina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.58 (1H, brs), 2.44 (4H, brs), 2.89 (4H, t, $J = 4.5$ Hz), 3.61 (2H, s), 3.84 (3H, s), 6.91-6.99 (2H, m), 7.02 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.13-7.20 (2H, m), 10 7.61 (1H, dd, $J = 8.2$ Hz), 7.64-7.69 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 9.2$ Hz).

Ejemplo de Referencia 340

1-{4-[2-(4-Metilfenoxi)propil]bencil}piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.27 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.27 15 (3H, s), 2.40 (4H, brs), 2.78 (1H, dd, $J = 13.7, 6.6$ Hz), 2.88 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.07 (1H, dd, $J = 13.7, 5.9$ Hz), 3.45 (2H, s), 4.47-4.54 (1H, m), 6.78 (2H, dt, $J = 9.4, 2.6$ Hz), 7.05 (2H, dd, $J = 8.7, 0.6$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

20 Ejemplo de Referencia 341

1-{4-[1-(4-Metilfenoxi)propan-2-il]bencil}piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.27 (3H, s), 2.41 (4H, brs), 2.88 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.17-3.25 (1H, m), 3.47 (2H, s), 3.91 (1H, dd, $J = 9.2, 7.8$ Hz), 4.05 25 (1H, dd, $J = 9.2, 5.7$ Hz), 6.78 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.05

(2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

Ejemplo de Referencia 342

1-{4-[(E)-3-Metoxiprop-1-en-1-il]bencil}piperazina

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.42 (4H, brs), 2.89 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.39 (3H, s), 3.47 (2H, s), 4.09 (2H, dd, $J = 6.1, 1.5$ Hz), 6.26 (1H, dt, $J = 16.1, 6.1$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

Ejemplo de Referencia 343

10 1-{3-Metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.28 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.40 (4H, brs), 2.88 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.43 (2H, s), 4.10 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 6.79 (2H, dt, $J = 9.3, 2.5$ Hz), 7.05-7.12 (4H, m), 7.16 (1H, d, $J = 7.8$ Hz).

15 Ejemplo de Referencia 344

1-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-3-metilbencil}piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.35 (3H, s), 2.41 (4H, brs), 2.89 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.44 (2H, s), 4.09 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 6.79-6.85 (2H, m), 6.92-7.00 (2H, m), 7.09-7.16 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 345

N,N-Dimetil-4-{2-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]etoxi}anilina

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.39-2.42 (4H, m), 2.86-2.88 (10H, m), 3.05 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.46 (2H, s), 4.11 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.72-6.73 (2H, m), 6.82-6.84 (2H, m), 7.21-7.27 (4H,

m).

Ejemplo de Referencia 346

1-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)propil]bencil}piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.39
 5 (4H, brs), 2.79 (1H, dd, $J = 13.7, 6.6$ Hz), 2.88 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.04 (1H, dd, $J = 13.7, 6.1$ Hz), 3.46 (2H, s), 4.41-4.49 (1H, m), 6.77-6.82 (2H, m), 6.90-6.96 (2H, m), 7.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

Ejemplo de Referencia 347

10 1-{2-Metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.28 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.40
 (4H, brs), 2.85 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.03 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.41 (2H, s), 4.12 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.80 (2H, dt, $J = 9.3, 2.5$ Hz), 7.00-7.08 (4H, m), 7.19 (1H, d, $J = 7.6$ Hz).

15 Ejemplo de Referencia 348

2-[2-Fluoro-4-(piperazin-1-ilmetil)fenoxi]-2-metilpropan-1-ol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.28 (6H, s), 1.89-1.93 (2H, m),
 2.39-2.42 (4H, m), 2.89-2.90 (4H, m), 3.43 (2H, s), 3.59 (2H, s), 6.98-7.00 (2H, m), 7.10 (1H, d, $J = 12.0$ Hz).

20 Ejemplo de Referencia 349

A una solución de 4-(4-{(E)-3-[(5-bromopiridin-2-il)oxi]prop-1-en-1-il}bencil)piperazina-1-carboxilato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (0.604 g) en CH_2Cl_2 (10 mL) se adicionó piperidina (0.196 mL). Después de la agitación a temperatura
 25 ambiente durante 1 hora, a la mezcla de reacción se adicionó

piperidina (0.784 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Entonces a la mezcla de reacción se adicionó NH_4Cl acuso saturado y CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con NH_4Cl acuso saturado y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se lavó con Et_2O para dar 1-(4-((E)-3-[(5-bromopiridin-2-il)oxi]prop-1-en-1-il)bencil)piperazina como un polvo blanco (0.282 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.72 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.19 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.54 (2H, s), 4.96 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 6.42 (1H, dt, $J = 15.9, 6.1$ Hz), 6.68-6.72 (2H, m), 7.23-7.26 (2H, m), 7.36 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

El siguiente compuesto se produjo de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 349 usando materiales de inicio apropiados.

Ejemplo de Referencia 350

1-(4-((E)-3-[(5-Metilpiridin-2-il)oxi]prop-1-en-1-il)bencil)piperazina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.25 (3H, s), 2.74 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.21 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.54 (2H, s), 4.96 (2H, dd, $J = 6.0, 1.2$ Hz), 6.45 (1H, dt, $J = 15.9, 6.0$ Hz), 6.69-6.72 (2H, m), 7.23 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.40 (1H, ddd, $J = 8.5, 2.4, 0.5$ Hz), 7.96-7.97 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 351

A una solución en EtOH (500 mL) de butil (E)-3-{3-cloro-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-enoato (45.4 g) y polvo de estaño (57.3 g) se adicionó lentamente
5 HCl concentrado (36.6 mL) a 0°C, entonces la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH acuso 5M, y la mezcla se filtró completamente en Celita. El filtrado se evaporó y agua se adicionó al residuo, y la mezcla se
10 extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 2/1) para dar (E)-3-{4-[(5-aminopiridin-2-il)oxi]-3-clorofenil}prop-2-enoato de butilo (39.9 g) como
15 un sólido amarillo pálido.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0.97 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.38-1.50 (2H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 3.58 (2H, brs), 4.21 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.37 (1H, d, J = 16.1 Hz), 6.85 (1H, d, J = 7.8
20 Hz), 7.08-7.15 (2H, m), 7.39 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.55-7.67 (3H, m).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 351 usando materiales de inicio apropiados.

Ejemplo de Referencia 352

(E)-3-{4-[(5-aminopiridin-2-il)oxi]-3-metoxifenil}prop-2-enoato de etilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.50
 5 (2H, s), 3.83 (3H, s), 4.27 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.36 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.82 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.03-7.14 (4H, m), 7.65 (2H, dd, $J = 9.5, 6.6$ Hz).

Ejemplo de Referencia 353

(E)-3-{4-[(5-aminopiridin-2-il)oxi]-3-metilfenil}prop-2-enoato de butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.37-
 1.51 (2H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 2.24 (3H, s), 3.55 (2H, brs), 4.20 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 6.35 (1H, d, $J = 15.8$ Hz),
 6.76 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 8.6, 3.0$ Hz), 7.31-7.35 (1H, m), 7.41 (1H, brs), 7.63
 15 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

Ejemplo de Referencia 354

(E)-3-{4-[(5-aminopiridin-2-il)oxi]-3-cloro-5-metilfenil}prop-2-enoato de butilo

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.39-
 1.48 (2H, m), 1.65-1.72 (2H, m), 2.19 (3H, s), 3.47 (2H, brs), 4.20 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.37 (1H, d, $J = 15.9$ Hz),
 6.82 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.10-7.13 (1H, m), 7.31-7.32 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.56-7.60 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 355

(E)-3-{4-[(5-aminopiridin-2-il)oxil]-3,5-dimetoxifenil}prop-2-enoato de etilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.41
5 (2H, brs), 3.79 (6H, s), 4.27 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.38 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.82 (2H, s), 6.85 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 8.5, 2.9$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 15.9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 356

10 (E)-3-{4-[(5-aminopiridin-2-il)oxil]-2-metilfenil}prop-2-enoato de butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.37-1.50 (2H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 2.40 (3H, s), 3.58 (2H, brs), 4.20 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.29 (1H, d, $J = 15.8$ Hz),
15 6.80 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 6.86-6.90 (2H, m), 7.10 (1H, dd, $J = 8.6, 3.0$ Hz), 7.53-7.56 (1H, m), 7.73 (1H, dd, $J = 3.0$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 15.8$ Hz).

Ejemplo de Referencia 357

6-(4-Bromo-2-cloro-6-metilfenoxi)piridin-3-amina

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.16 (3H, s), 3.46 (2H, brs), 6.80 (1H, dd, $J = 8.6, 0.5$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 8.8, 3.2$ Hz), 7.25-7.33 (1H, m), 7.43 (1H, dd, $J = 2.3, 0.5$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 2.9, 0.5$ Hz).

Ejemplo de Referencia 358

(E)-3-{4-[(5-aminopiridin-2-il)oxi]-3-fluorofenil}prop-2-enoato de butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.39-
5 1.49 (2H, m), 1.66-1.73 (2H, m), 3.54 (2H, s), 4.21 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.36 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 7.17 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.26-7.35 (2H, m), 7.59-7.64 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 359

10 (E)-3-{4-[(5-aminopiridin-2-il)oxi]-3,5-dimetilfenil}prop-2-enoato de etilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.12
(6H, s), 3.44 (2H, brs), 4.26 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 6.36 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J =$
15 8.6, 2.9 Hz), 7.26 (2H, s), 7.61-7.65 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 360

A una solución de 6-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]naftaleno-2-carboxilato de etilo (23.3 g) en EtOH (460 mL) se adicionó Pd/C (0.367 g) bajo una atmósfera de H_2 .
20 Entonces la mezcla de reacción se calentó a 50°C , y se agitó durante 7.5 horas. La mezcla de reacción se filtró completamente en celita, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El sólido residual se secó bajo presión reducida a 60°C para dar 6-[(5-aminopiridin-2-il)oxi]naftaleno-2-carboxilato de etilo como un polvo café
25

pálido (19.6 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.44 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.60 (2H, s), 4.43 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J = 8.5, 0.5$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 8.5, 3.2$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.76 (1H, dd, $J = 2.9, 0.5$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.03 (1H, dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz), 8.57 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 361

A una solución de 2-(4-bromo-2-cloro-5-metilfenoxi)-5-nitropiridina (10.0 g) en AcOEt (150 mL) se adicionó 5 % Pt/C (1.00 g) a 0°C. Después de la agitación a temperatura ambiente durante 5 horas bajo a atmósfera de hidrógeno, la mezcla de reacción se filtró completamente usando celita, y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 6-(4-bromo-2-cloro-5-metilfenoxi)piridin-3-amina como un sólido rosa (9.13 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.33 (3H, s), 3.51 (2H, brs), 6.80-6.83 (1H, m), 7.01 (1H, s), 7.10 (1H, dd, $J = 8.5, 2.9$ Hz), 7.60 (1H, s), 7.63-7.64 (1H, m).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 361 usando materiales de inicio apropiados.

Ejemplo de Referencia 362

6-(4-Bromo-5-cloro-2-metilfenoxi)piridin-3-amina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.16 (3H, s), 3.53 (2H, brs), 6.76

(1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.05 (1H, s), 7.08-7.13 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.66 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 363

4-{4-[2-(4-aminofenoxi)etil]bencil}piperazina-1-carboxilato

5 de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 2.38 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.02-3.06 (2H, m), 3.41-3.43 (6H, m), 3.48 (2H, brs), 4.07-4.11 (2H, m), 6.62 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.73 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

10 Ejemplo de Referencia 364

A una solución en THF (400 mL) de (E)-3-{4-[(5-amino-
piridin-2-il)oxi]-3-clorofenil}prop-2-enoato de butilo (30.0 g)
se adicionó lentamente H_2SO_4 (6.92 mL) a 0°C . Después de la
agitación durante 10 minutos, n-pentil-nitrito (17.3 mL) se
15 adicionó lentamente a la mezcla de reacción. Entonces la mezcla
resultante se agitó a 0°C durante 1 hora. El precipitado
resultante se recolectó por filtración y se secó bajo presión
reducida para dar una sal de diazonio como un polvo amarillo
pálido. A ácido acético (400 mL) se adicionó lentamente la sal
20 de diazonio anterior a 100°C , entonces la mezcla resultante se
agitó a 100°C durante 3 horas. Después del enfriamiento, el
solvente se evaporó y el residuo se neutralizó con NaOH acuso
5M, y la mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó
con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y
25 se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 2/1) para dar (E)-3-{3-cloro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxil]fenil}prop-2-enoato de butilo (14.8 g) como un aceite café.

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.38-1.50 (2H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 4.21 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.26 (1H, brs), 6.37 (1H, d, J = 16.1 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.28 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.54-7.62 (2H, m), 7.75
10 (1H, d, J = 2.4 Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 364 usando materiales de inicio apropiados.

Ejemplo de Referencia 365

15 (E)-3-{3-cloro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-5-metilfenil}prop-2-enoato de butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.41-1.46 (2H, m), 1.66-1.72 (2H, m), 2.19 (3H, s), 4.21 (2H, t, J = 6.6 Hz), 5.59 (1H, s), 6.37 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.24-7.31 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 3.0 Hz).

Ejemplo de Referencia 366

(E)-3-{4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}prop-2-enoato de butilo

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.39-

1.48 (2H, m), 1.65-1.72 (2H, m), 2.37 (3H, s), 4.21 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.29 (1H, d, J = 16.1 Hz), 6.81-6.87 (3H, m), 7.24-7.27 (1H, m), 7.52-.54 (1H, m), 7.68 (1H, brs), 7.83 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.90 (1H, d, J = 16.1 Hz).

5 Ejemplo de Referencia 367

(E)-3-{4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-3-metoxifenil}prop-2-enoato de etilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.79 (3H, s), 4.27 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.36 (1H, d, J = 15.6 Hz), 10 6.45-6.75 (1H, m), 6.83 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.04-7.13 (3H, m), 7.22 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.61-7.73 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 368

(E)-3-{4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-enoato de etilo

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.35 (1H, brs), 6.35 (1H, d, J = 16.1 Hz), 6.87 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.06 (2H, dt, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 8.8, 3.1 Hz), 7.51 (2H, dt, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 3.2, 20 0.5 Hz).

Ejemplo de Referencia 369

(E)-3-{4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-3-metilfenil}prop-2-enoato de butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.96 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.39- 25 1.48 (2H, m), 1.65-1.72 (2H, m), 2.21 (3H, s), 4.21 (2H, t, J

= 6.9 Hz), 6.35 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.77 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 8.9, 3.0 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 7.40 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.44 (1H, s), 7.62 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.78 (1H, d, J = 2.7 Hz).

Ejemplo de Referencia 370

(E)-3-{3-fluoro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-enoato de butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.39-1.49 (2H, m), 1.66-1.73 (2H, m), 4.21 (2H, t, J = 6.7 Hz), 5.20 (1H, s), 6.37 (1H, d, J = 16.1 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.27-7.35 (3H, m), 7.61 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.75 (1H, d, J = 3.2 Hz).

Ejemplo de Referencia 371

15 6-(4-Bromo-2-cloro-6-metilfenoxi)piridin-3-ol

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.15 (3H, s), 6.24 (1H, brs), 6.84 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.22-7.29 (2H, m), 7.38-7.43 (1H, m), 7.63 (1H, d, J = 3.2 Hz).

Ejemplo de Referencia 372

20 (E)-3-{4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-3,5-dimetilfenil}prop-2-enoato de etilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.09 (6H, s), 4.26 (2H, t, J = 7.1 Hz), 6.34 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.19-7.26 (3H, m), 7.57-7.61 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 2.2 Hz).

Ejemplo de Referencia 373

6-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]naftaleno-2-carboxilato de
etilo

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1.37 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.38
5 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 7.03 (1H, dd, $J = 8.7, 0.6$ Hz), 7.33-
7.37 (2H, m), 7.51 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J =$
3.2, 0.5 Hz), 7.92-7.98 (2H, m), 8.16 (1H, d, $J = 9.3$ Hz),
8.61 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 9.82 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 374

10 6-(4-Bromo-2-cloro-5-metilfenoxi)piridin-3-ol

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.30 (3H, s), 6.96 (1H, d, $J =$
8.8 Hz), 7.23 (1H, s), 7.30 (1H, dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz), 7.63
(1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.79 (1H, s), 9.66 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 375

15 6-(4-Bromo-5-cloro-2-metilfenoxi)piridin-3-ol

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.09 (3H, s), 6.95 (1H, d, $J =$
8.8 Hz), 7.22 (1H, s), 7.30 (1H, dd, $J = 8.8, 3.2$ Hz), 7.66
(1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.71 (1H, s), 9.67 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 376

20 (E)-3-{4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-3,5-dimetoxifenil}
prop-2-enoato de etilo

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1.27 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.72
(6H, s), 4.20 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 16.1$ Hz),
6.79 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.14 (2H, s), 7.21 (1H, dd, $J =$
25 8.8, 2.9 Hz), 7.51 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 16.1$

Hz), 9.38 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 377

A una solución en 1,4-dioxano (10 mL) de 2-(4-bromo-2-cloro-6-metilfenoxi)-5-nitropiridina (1.00 g) y
5 acrilato de butilo (0.480 mL) se adicionaron N,N-diciclohexilmetilamina (0.655 mL), tetrafluoroborato de tri-terbutilfosfina (34 mg) y tris(dibencilidenoacetone)dipaladio (0) (40 mg) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó at 70°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 4
10 horas. A la mezcla de reacción se adicionó agua, y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 9/1 a 1/1) para
15 dar butilo (E)-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-enoato como un polvo amarillo (1.05 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0.97 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.39-1.49 (2H, m), 1.66-1.73 (2H, m), 2.20 (3H, s), 4.22 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.42 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.17 (1H, d, J = 9.0
20 Hz), 7.36-7.37 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.59 (1H, d, J = 16.1 Hz), 8.54 (1H, dd, J = 9.0, 2.9 Hz), 8.98-8.99 (1H, m).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 377 usando materiales
25 de inicio apropiados.

Ejemplo de Referencia 378

(E)-3-{5-cloro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}prop-2-enoato de butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.39-
 5 1.48 (2H, m), 1.66-1.73 (2H, m), 2.37 (3H, s), 4.21 (2H, t, J
 = 6.6 Hz), 5.38 (1H, brs), 6.32 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.90
 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.97 (1H, s), 7.26-7.29 (1H, m), 7.62
 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 15.9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 379

10 (E)-3-{2-cloro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-5-metilfenil}
prop-2-enoato de butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.39-
 1.49 (2H, m), 1.66-1.73 (2H, m), 2.20 (3H, s), 4.22 (2H, t, J
 = 6.8 Hz), 5.23-5.30 (1H, m), 6.38 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.87
 15 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.01 (1H, s), 7.28 (1H, dd, $J = 8.8, 2.9$
 Hz), 7.51 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 8.02 (1H, d, $J =$
 15.9 Hz).

Ejemplo de Referencia 380

A una solución en DMF (50 mL) de 6-(4-bromo-2-
 20 cloro-6-metilfenoxi)piridin-3-ol (5.00 g) se adicionaron
 imidazol (1.41 g) y TBDMSCl (2.87 g) a temperatura ambiente.
 Después de la agitación a temperatura ambiente durante 5
 horas, a la mezcla de reacción se adicionó NaHCO_3 acuoso
 saturado, y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó
 25 con agua, NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro,

y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 9/1 a 2/1) para dar 2-(4-bromo-2-cloro-6-metilfenoxi)-5-
{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}piridina como un aceite
5 incoloro (6.16 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.18 (6H, s), 0.97 (9H, s), 2.15 (3H, s), 6.86 (1H, dd, $J = 8.8, 0.7$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz), 7.30-7.31 (1H, m), 7.43-7.44 (1H, m), 7.65-7.67 (1H, m).

10 Ejemplo de Referencia 381

Una solución en THF (15 mL) de bis(pinacolato)diboro (3.03 g), cloruro de cobre (I) (0.032 g), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0.188 g) y ter-butóxido de sodio (0.063 g) se agitó a temperatura
15 ambiente durante 30 minutos bajo una atmosfera de argón. A la mezcla se adicionaron but-2-inoato de 2-(trimetilsilil)etilo (2.00 g) y MeOH (0.878 mL) en orden. Después de la agitación durante 5 horas a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de
20 Celita y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 19/1 a 9/1) para dar (Z)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enoato de 2-(trimetilsilil)etilo como un aceite incoloro (2.86 g).

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.05 (9H, s), 0.94-1.06 (2H, m),

1.28(12H, s), 2.17(3H, d, $J = 2.0$ Hz), 4.15-4.26(2H, m), 6.42(1H, d, $J = 1.6$ Hz).

Ejemplo de Referencia 382

Un mezcla de (E)-2-metil-3-([(trifluorometil) sulfonil]oxi)but-2-enoato de etilo (2.00 g), bis(pinacolato)diboro (2.02 g), diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) (0.15 g), trifenilfosfina (0.11 g) y ter-butóxido de potasio (1.44 g) en tolueno (40 mL) se agitó a 50°C durante 2 horas bajo una atmosfera de argón. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celita y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 99/1 a 19/1) para dar (Z)-2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-2-enoato de etilo como un aceite incoloro (0.91 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.28(12H, s), 1.30(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.87(3H, q, $J = 1.6$ Hz), 2.10(3H, q, $J = 1.6$ Hz), 4.22(2H, q, $J = 7.3$ Hz).

Ejemplo de Referencia 383

A una solución de 6-(4-bromo-2-cloro-6-metilfenoxi)piridin-3-ol (5.00 g) en CH_2Cl_2 -THF (70 mL, 5:2) se adicionaron 3,4-dihidro-2H-piran (4.35 mL) y PPTS (200 mg) a temperatura ambiente. Después de la agitación a temperatura ambiente durante 95 horas, el solvente se removió bajo presión reducida. Al residuo se adicionó NaHCO_3 acuoso

saturado, y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 4/1 a 1/1) para dar 2-(4-bromo-2-cloro-6-metilfenoxi)-5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)piridina como un aceite amarillo (6.30 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.51-2.01 (6H, m), 2.16 (3H, s), 3.57-3.62 (1H, m), 3.86-3.94 (1H, m), 5.28 (1H, t, J = 3.2 Hz), 6.88-6.92 (1H, m), 7.30-7.31 (1H, m), 7.43-7.52 (2H, m), 7.87-7.89 (1H, m).

El siguiente compuesto se produjo de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 105 usando materiales de inicio apropiados.

15 Ejemplo de Referencia 384

3-Cloro-5-metil-4-{[5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)piridin-2-il]oxi}benzaldehído

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.58-1.99 (6H, m), 2.26 (3H, s), 3.58-3.62 (1H, m), 3.86-3.92 (1H, m), 5.28-5.30 (1H, m), 6.96 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 9.0, 2.9 Hz), 7.70-7.71 (1H, m), 7.82 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.9 Hz), 9.92 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 385

A una solución en THF (100 mL) de fosfonoacetato de trietilo (44.0 mL) se adicionó lentamente NaH (dispersión al

60 % en aceite mineral, 8.8 g) a 0 °C. Después de la agitación durante 1 hora, una solución en THF (200 mL) de 3,5-dimetil-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]benzaldehído (54.5 g) se adicionó a la mezcla de reacción. Después de la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, AcOEt y H₂O se adicionaron a la mezcla de reacción. El precipitado resultante se recolectó para dar (E)-3-{3,5-dimetil-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-enoato de etilo como un polvo blanco (40.9 g).

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.12 (6H, s), 4.27 (2H, t, J = 7.1 Hz), 6.40 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.09 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.31 (2H, s), 7.64 (1H, d, J = 15.9 Hz), 8.51 (1H, dd, J = 9.0, 2.2 Hz), 9.01 (1H, d, J = 2.4 Hz).

15 Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 385 usando materiales de inicio apropiados.

Ejemplo de Referencia 386

20 (E)-3-{3,5-dimetoxi-4-[(5-nitropiridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-enoato de etilo

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.36 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.81 (6H, s), 4.29 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.42 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.84 (2H, s), 7.13 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.66 (1H, d, J = 16.2 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 9.1, 2.8 Hz), 8.99 (1H, d, J = 3.0 Hz).

Ejemplo de Referencia 387

(E)-3-(3-cloro-5-metil-4-{[5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-2-metilprop-2-enoato de etilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.55-
5 1.74 (3H, m), 1.82-1.89 (2H, m), 1.91-2.02 (1H, m), 2.13 (3H,
d, $J = 1.5$ Hz), 2.20 (3H, s), 3.56-4.64 (1H, m), 3.85-3.96
(1H, m), 4.27 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.29 (1H, t, $J = 3.3$ Hz),
6.91 (1H, dd, $J = 8.9, 0.5$ Hz), 7.20 (1H, d, $J = 2.0$ Hz),
7.35 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz),
10 7.55-7.60 (1H, m), 7.91 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

Ejemplo de Referencia 388

A una solución de (E)-3-(3-cloro-5-metil-4-{[5-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-2-metilprop-2-enoato de etilo (2.58 g) en EtOH (40 mL) se
15 adicionó p-toluenosulfónico ácido (1.14 g) a temperatura ambiente, entonces la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con H_2O , y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso
20 saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 10/1 a 2/1) para dar (E)-3-{3-cloro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-5-metilfenil}-2-metilprop-2-enoato de etilo como un producto
25 amorfo incoloro (1.98 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.13 (3H, d, $J = 1.5$ Hz), 2.20 (3H, s), 4.27 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.59 (1H, s), 6.90 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.18-7.22 (1H, m), 7.26-7.31 (1H, m), 7.35 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.56-7.59 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

Ejemplo de Referencia 389

A una solución en DMF (40 mL) (E)-3-{4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}prop-2-enoato de butilo (3.54 g) se adicionó NaH (60 % en aceite) (467 mg) a 0°C. Después de la agitación durante 10 minutos, 1-(bromometil)-4-metilbenceno (2.10 g) se adicionó, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas. A la mezcla de reacción se adicionó NH_4Cl acuso saturado, y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua, NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 9/1 a 3/1) para dar (E)-3-[2-metil-4-[(5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]prop-2-enoato de butilo como un sólido amarillo (4.72 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.41-1.47 (2H, m), 1.65-1.73 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.41 (3H, s), 4.20 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 5.03 (2H, s), 6.30 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.87-6.93 (3H, m), 7.20 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz), 7.55-7.57

(1H, m), 7.90-7.94 (2H, m).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 389 usando materiales de inicio apropiados.

5 Ejemplo de Referencia 390

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoato de butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.37-1.51 (2H, m), 1.64-1.75 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.36 (3H, s),
10 4.21 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.99 (2H, s), 6.38 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.26-7.38 (4H, m), 7.47 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

Ejemplo de Referencia 391

15 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-enoato de butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.38-1.49 (2H, m), 1.64-1.75 (2H, m), 2.20 (3H, s), 4.21 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 5.10 (2H, s), 6.38 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 6.95 (1H,
20 d, $J = 8.9$ Hz), 7.02-7.21 (2H, m), 7.28-7.35 (2H, m), 7.39 (1H, dd, $J = 8.9, 3.3$ Hz), 7.43-7.50 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

Ejemplo de Referencia 392

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-enoato de butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.41-
5 1.47 (2H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 2.20 (3H, s), 4.21 (2H, t, J
= 6.6 Hz), 5.14 (2H, s), 6.38 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.95 (1H,
d, $J = 8.9$ Hz), 7.26-7.32 (3H, m), 7.38-7.42 (2H, m), 7.47-
7.61 (3H, m), 7.82 (1H, d, $J = 2.6$ Hz).

Ejemplo de Referencia 393

10 (E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]prop-2-enoato de butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.41-
1.47 (2H, m), 1.66-1.71 (2H, m), 2.42 (3H, s), 4.21 (2H, t, J
= 6.8 Hz), 5.18 (2H, s), 6.31 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.86-6.93
15 (3H, m), 7.26-7.33 (2H, m), 7.36-7.42 (2H, m), 7.52-7.58 (2H,
m), 7.91-7.96 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 394

(E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metoxifenil]prop-2-enoato de etilo

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.32 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.77
(3H, s), 4.25 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.11 (2H, s), 6.38 (1H, d,
 $J = 16.1$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.07-7.14 (3H, m),
7.21-7.28 (2H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.65
(1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 395

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoato de butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.37-
 5 1.50 (2H, m), 1.64-1.75 (2H, m), 4.21 (2H, t, $J = 6.8$ Hz),
 5.17 (2H, s), 6.38 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 9.0$
 Hz), 7.17 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.25-7.32 (2H, m), 7.37-7.45
 (3H, m), 7.48-7.55 (1H, m), 7.56-7.66 (2H, m), 7.88 (1H, d, J
 = 3.2 Hz).

10 Ejemplo de Referencia 396

(E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]
 prop-2-enoato de etilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.26
 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 5.18 (2H, s), 6.36 (1H, d, $J = 15.9$ Hz),
 15 6.93 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.28-7.31
 (2H, m), 7.37-7.43 (2H, m), 7.52-7.54 (3H, m), 7.67 (1H, d, J
 = 15.9 Hz), 7.96 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 397

2-(4-Bromo-2-cloro-6-metilfenoxi)-5-[(2-clorobencil)
 20 oxil]piridina

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.16 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.93
 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.26-7.35 (3H, m), 7.36-7.42 (2H, m),
 7.44 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.49-7.55 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J =$
 2.9 Hz).

Ejemplo de Referencia 398

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metilprop-2-enoato de etilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.13 (3H, d, $J = 1.5$ Hz), 2.21 (3H, s), 4.27 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.15 (2H, s), 6.94 (1H, dd, $J = 9.0, 0.5$ Hz), 7.17-7.22 (1H, m), 7.25-7.33 (2H, m), 7.35 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.37-7.44 (2H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 7.83 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 399

10 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]but-2-enoato de 2-(trimetilsilil)etilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.07 (9H, s), 1.01-1.09 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.55 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 4.21-4.29 (2H, m), 6.09-6.14 (1H, m), 6.82-7.45 (8H, m), 7.75-7.84 (1H, m).

15 Ejemplo de Referencia 400

2-(4-Bromo-2-cloro-6-metilfenoxi)-5-[(4-metilbencil)oxil]piridina

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.16 (3H, s), 2.36 (3H, s), 4.99 (2H, s), 6.91 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.26-7.34 (3H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J = 2.4, 0.5$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 8.5, 2.9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 401

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metilprop-2-enoato de etilo

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.13

(3H, d, $J = 1.5$ Hz), 2.20 (3H, s), 2.36 (3H, s), 4.27 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.99 (2H, s), 6.91 (1H, dd, $J = 9.0, 0.5$ Hz), 7.16-7.22 (3H, m), 7.27-7.32 (2H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 7.55-7.61 (1H, m), 7.80 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

5 Ejemplo de Referencia 402

(E)-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-enoato de butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.42-1.46 (2H, m), 1.66-1.73 (2H, m), 2.20 (3H, s), 4.21 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 5.09 (2H, s), 6.38 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.33 (1H, s), 7.38 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.64 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 403

15 (E)-3-[4-((5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-3,5-dimetilfenil]prop-2-enoato de etilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.13 (6H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.13 (2H, s), 6.37 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.26-7.31 (4H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz), 7.38-7.40 (1H, m), 7.51-7.53 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 404

(E)-3-[3,5-dimetil-4-((5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]prop-2-enoato de etilo

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.12

(6H, s), 2.35 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.98 (2H, s), 6.36 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.27-7.34 (5H, m), 7.63 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

5 Ejemplo de Referencia 405

(E)-3-[4-({5-[(4-fluorobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]prop-2-enoato de etilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.12 (6H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.99 (2H, s), 6.36 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.05-7.09 (2H, m), 7.27 (2H, brs), 7.32 (1H, dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz), 7.36-7.40 (2H, m), 7.63 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

Ejemplo de Referencia 406

15 (E)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]prop-2-enoato de etilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.12 (6H, s), 3.81 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 4.95 (2H, s), 6.36 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.91 (2H, dt, $J = 9.3, 2.4$ Hz), 7.27 (2H, brs), 7.31-7.34 (3H, m), 7.63 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 407

(E)-3-[4-({5-[(4-cianobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]prop-2-enoato de etilo

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.12 (6H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.09 (2H, s), 6.37 (1H, d,

$J = 15.9$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.27 (2H, s), 7.34 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.68 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

5 Ejemplo de Referencia 408

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoato de butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.37-1.50 (2H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 4.21 (2H, t, $J = 6.6$ Hz),
10 5.02 (2H, s), 6.38 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.03-7.12 (2H, m), 7.16 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.32-7.46 (4H, m), 7.56-7.66 (2H, m), 7.85 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

Ejemplo de Referencia 409

(E)-3-[5-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]prop-2-enoato de butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.39-1.48 (2H, m), 1.66-1.73 (2H, m), 2.38 (3H, s), 4.21 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.16 (2H, s), 6.32 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.00 (1H, s), 7.27-7.32 (2H, m), 7.38-7.43
20 (2H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.84 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

Ejemplo de Referencia 410

(E)-3-[5-cloro-2-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoato de butilo

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.39-

1.49 (2H, m), 1.66-1.73 (2H, m), 2.36 (3H, s), 2.38 (3H, s),
 4.21 (2H, t, J = 6.6 Hz), 5.01 (2H, s), 6.32 (1H, d, J = 15.9
 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.98 (1H, s), 7.19 (2H, d, J =
 8.1 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.8, 2.9
 5 Hz), 7.63 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.87 (1H, d, J
 = 2.9 Hz).

Ejemplo de Referencia 411

(E)-3-[2-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-
 metilfenil]prop-2-enoato de butilo

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.40-
 1.49 (2H, m), 1.66-1.73 (2H, m), 2.20 (3H, s), 4.22 (2H, t, J
 = 6.9 Hz), 5.17 (2H, s), 6.39 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.91 (1H,
 d, J = 8.8 Hz), 7.04 (1H, s), 7.26-7.33 (2H, m), 7.38-7.42
 (2H, m), 7.51-7.54 (2H, m), 7.92 (1H, d, J = 3.2 Hz), 8.02
 15 (1H, d, J = 15.9 Hz).

Ejemplo de Referencia 412

(E)-3-[2-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-
 il}oxi)fenil]prop-2-enoato de butilo

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.41-
 1.49 (2H, m), 1.66-1.73 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.36 (3H, s),
 4.21 (2H, t, J = 6.6 Hz), 5.02 (2H, s), 6.38 (1H, d, J = 15.9
 Hz), 6.89 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.02 (1H, s), 7.19 (2H, d, J =
 7.8 Hz), 7.30 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.35 (1H, dd, J = 9.0, 2.9
 Hz), 7.51 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.02 (1H, d, J =
 25 15.9 Hz).

Ejemplo de Referencia 413

(E)-3-[3,5-dimetil-4-({5-[(6-metilpiridin-2-il)metoxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoato de etilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.12
 5 (6H, s), 2.56 (3H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.12 (2H, s), 6.36 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.28-7.30 (3H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz), 7.60-7.64 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 414

10 (E)-3-[4-({5-[(2-cianobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetoxifenil]prop-2-enoato de etilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.83 (6H, s), 4.30 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.25 (2H, s), 6.41 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.85 (2H, s), 7.00 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.42
 15 (1H, dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz), 7.45-7.49 (1H, m), 7.63-7.69 (3H, m), 7.73 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 415

(E)-3-[4-({5-[(4-cianobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetoxifenil]prop-2-enoato de etilo

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.79 (6H, s), 4.28 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.09 (2H, s), 6.39 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.83 (2H, s), 6.97 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.33 (1H, dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.62-7.69 (3H, m), 7.77 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 416

(E)-3-(3,5-dimetil-4-([5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi)fenil)prop-2-enoato de etilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.12
 5 (6H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.06 (2H, s), 6.37 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 4.9$ Hz), 7.32-7.36 (3H, m), 7.63 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 8.63 (2H, d, $J = 5.6$ Hz).

Ejemplo de Referencia 417

10 (E)-3-[3-cloro-4-([5-[(4-cianobencil)oxi]piridin-2-il]oxi)fenil]prop-2-enoato de butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.37-
 1.50 (2H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 4.21 (2H, t, $J = 7.3$ Hz),
 5.12 (2H, s), 6.38 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.99 (1H, dd, $J =$
 15 9.0, 0.5 Hz), 7.17 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J =$
 9.0, 3.2 Hz), 7.43 (1H, dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz), 7.51-7.56 (2H,
 m), 7.58-7.65 (2H, m), 7.65-7.72 (2H, m), 7.83 (1H, dd, $J =$
 3.2, 0.5 Hz).

Ejemplo de Referencia 418

20 (E)-3-(4-([5-(1,3-benzotiazol-6-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi)-3,5-dimetoxifenil)prop-2-enoato de etilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.79
 (6H, s), 4.28 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.19 (2H, s), 6.38 (1H, d,
 $J = 15.9$ Hz), 6.82 (2H, s), 6.96 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.36
 25 (1H, dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.64

(1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 8.03 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 9.01 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 419

(E)-3-[5-cloro-4-({5-[(4-cianobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]prop-2-enoato de butilo

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.41-1.48 (2H, m), 1.67-1.71 (2H, m), 2.39 (3H, s), 4.21 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 5.11 (2H, s), 6.32 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.96-6.98 (1H, m), 7.00 (1H, s), 7.37 (1H, dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz), 7.52-10 7.54 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.66-7.70 (2H, m), 7.82-7.86 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 420

(E)-3-[2-cloro-4-({5-[(4-cianobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-enoato de butilo

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.40-1.49 (2H, m), 1.66-1.73 (2H, m), 2.19 (3H, s), 4.22 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 5.13 (2H, s), 6.39 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.04 (1H, s), 7.37 (1H, dd, $J = 8.8, 3.2$ Hz), 7.52-7.55 (3H, m), 7.68-7.70 (2H, m), 7.88 (1H, d, $J = 3.2$ 20 Hz), 8.02 (1H, d, $J = 15.9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 421

(E)-3-(3,5-dimetil-4-({5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il}oxi)fenil)prop-2-enoato de etilo

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.12 (6H, s), 4.26 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.25 (2H, d, $J = 0.7$ Hz),

6.37 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J = 8.8, 0.5$ Hz),
 7.27 (2H, d, $J = 0.5$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz),
 7.63 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 2.0, 0.5$ Hz),
 7.87 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 8.83 (1H, d, $J = 0.7$ Hz).

5 Ejemplo de Referencia 422

(E)-3-(3,5-dimetil-4-([5-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi)fenil)prop-2-enoato de etilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.33 (3H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.12
 (6H, s), 4.26 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.23 (2H, s), 6.36 (1H, d,
 10 $J = 15.9$ Hz), 6.82-6.85 (1H, m), 7.27 (2H, s), 7.37-7.40 (2H,
 m), 7.63 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.85-7.86 (1H, m), 8.83-8.85
 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 423

(E)-3-{3-cloro-4-([5-{[4-(difluorometoxi)bencil]oxi}piridin-
 15 2-il]oxi]-5-metilfenil}prop-2-enoato de butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.39-
 1.49 (2H, m), 1.66-1.73 (2H, m), 2.20 (3H, s), 4.21 (2H, t, J
 = 6.6 Hz), 5.01 (2H, s), 6.38 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 6.51 (1H,
 t, $J = 73.7$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.14 (2H, d, $J =$
 20 8.5 Hz), 7.33 (1H, brs), 7.37 (1H, dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz), 7.41
 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.47 (1H, brs), 7.58 (1H, d, $J = 16.1$
 Hz), 7.78 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 424

A una solución de 2-(4-bromo-2-cloro-6-
 25 metilfenoxi)-5-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}piridina (1.00

g) en 1,4-dioxano (23.3 mL) se adicionaron K_2CO_3 2 M acuoso (2.33 mL) y $Pd(PPh_3)_4$ (81 mg) bajo a atmósfera de N_2 , entonces la mezcla de reacción se agitó durante la noche a $50^\circ C$. Entonces la mezcla de reacción se adicionó $Pd(PPh_3)_4$ (81 mg) y se agitó a $80^\circ C$ durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y se diluyó con AcOEt. La mezcla se filtró completamente en celita, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 10 10/1 a 4/1) para dar (E)-3-{4-[(5-{[ter-butil (dimetil)silil]oxi}piridin-2-il)oxi]-3-cloro-5-metilfenil}but-2-enoato de 2-(trimetilsilil)etilo como un aceite incoloro (0.630 g).

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ : 0.07 (9H, s), 0.18 (6H, s), 0.97 (9H, s), 1.00-1.10 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.54 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 4.22-4.29 (2H, m), 6.08-6.13 (1H, m), 6.87 (1H, dd, $J = 8.8, 0.7$ Hz), 7.22 (1H, d, $J = 8.8, 2.9$ Hz), 7.24-7.30 (1H, m), 7.38-7.44 (1H, m), 7.69 (1H, dd, $J = 2.9, 0.5$ Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 424 usando materiales de inicio apropiados.

Ejemplo de Referencia 425

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]but-2-enoato de 2-(trimetilsilil)etilo

RMN ^1H ($CDCl_3$) δ : 0.07 (9H, s), 1.01-1.09 (2H, m),

2.21 (3H, s), 2.55 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 4.21-4.29 (2H, m), 5.15 (2H, s), 6.09-6.12 (1H, m), 6.95 (1H, dd, $J = 8.8, 0.5$ Hz), 7.25-7.32 (3H, m), 7.36-7.43 (3H, m), 7.49-7.55 (1H, m), 7.83 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

5 Ejemplo de Referencia 426

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metilbut-2-enoato de etilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.79-1.84 (3H, m), 2.18 (3H, s), 2.22-2.25 (3H, m), 2.36 (3H, s), 10 4.26 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.00 (2H, s), 6.88 (1H, dd, $J = 8.8, 0.5$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J = 2.2, 0.7$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 2.0, 0.5$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 8.8, 3.2$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J = 3.0, 0.5$ Hz).

15 Ejemplo de Referencia 427

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metilbut-2-enoato de etilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.79-1.84 (3H, m), 2.19 (3H, s), 2.20-2.25 (3H, m), 4.26 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 5.15 (2H, s), 6.91 (1H, dd, $J = 8.8, 0.5$ Hz), 6.94 20 (1H, dd, $J = 2.2, 0.5$ Hz), 7.08 (1H, dd, $J = 2.2, 0.5$ Hz), 7.25-7.35 (2H, m), 7.35-7.43 (2H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 7.85 (1H, dd, $J = 2.9, 0.5$ Hz).

Ejemplo de Referencia 428

25 A una solución de 2-(trimetilsilil)etil (E)-3-{4-

[(5-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}piridin-2-il)oxi]-3-cloro-5-metilfenil}but-2-enoato (0.630 g) en EtOH (12 mL) se adicionó PPTS (0.296 g) a temperatura ambiente, entonces la mezcla de reacción se agitó durante 4 días. La mezcla de reacción se calentó a 60°C, y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con amortiguador de fosfato pH 7, y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 8/1 a 2/1) para dar (E)-3-{3-cloro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-5-metilfenil}but-2-enoato de 2-(trimetilsilil)etilo como un aceite incoloro (0.490 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0.07 (9H, s), 1.01-1.09 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.54 (3H, d, J = 1.5 Hz), 4.21-4.29 (2H, m), 4.94 (1H, s), 6.09-6.12 (1H, m), 6.89 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.26-7.30 (2H, m), 7.39 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 3.0, 0.5 Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 20 usando materiales de inicio apropiados.

Ejemplo de Referencia 429

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[2-(4-clorofenil)etoxi]piridin-2-il)oxi}-5-metilfenil]prop-2-enoato de butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.41-1.47 (2H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 2.19 (3H, s), 3.04 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.13 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.21 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.38 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.9$ Hz),
 5 7.18-7.21 (2H, m), 7.28-7.31 (4H, m), 7.46 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.71 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

Ejemplo de Referencia 430

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[2-(4-metilfenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoato de butilo

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.39-1.46 (2H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.04 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.13 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.21 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.38 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.90 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.12-7.16 (4H, m), 7.28-7.32 (2H, m), 7.46 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 3.3$ Hz).
 15

Ejemplo de Referencia 431

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[2-(3,4-diclorofenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-enoato de butilo

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.37-1.52 (2H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 2.19 (3H, s), 3.03 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.13 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.21 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.38 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz), 7.27-7.32 (2H, m), 7.36-7.38
 25 (2H, m), 7.46 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 16.2$ Hz),

7.71 (1H, d, J = 3.0 Hz).

Ejemplo de Referencia 432

A una solución en EtOH (50 mL) de (E)-3-[2-metil-4-
({5-[(4-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoato
5 de butilo (4.67 g) se adicionó 5 M NaOH (3.25 mL) a
temperatura ambiente. Después de la agitación durante 14
horas, 5 M NaOH (1.08 mL) y agua (25 mL) se adicionaron, y
entonces la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 2
horas. El solvente se removió bajo presión reducida. El
10 residuo se disolvió en agua, y se neutralizó con HCl 6M a
0°C. El precipitado resultante se recolectó por filtración y
se secó para dar ácido (E)-3-[2-metil-4-({5-[(4-
metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoico como un
sólido incoloro (4.06 g).

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.30 (3H, s), 2.36 (3H, s),
5.09 (2H, s), 6.37 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.88 (1H, dd, J =
8.5, 2.7 Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.04 (1H, d, J =
9.0 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.34 (2H, d, J = 7.8
Hz), 7.58 (1H, dd, J = 9.0, 3.2 Hz), 7.72 (1H, d, J = 8.5
20 Hz), 7.77 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.95 (1H, d, J = 3.2 Hz),
12.39 (1H, brs).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma
manera como en el Ejemplo de Referencia 432 usando materiales
de inicio apropiados.

Ejemplo de Referencia 433

ácido (E)-3-[3-cloro-4-({5-[2-(4-clorofenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-enoico

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.10 (3H, s), 3.02 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.20 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.57 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.34-7.37 (4H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.64 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.73 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.0 Hz), 12.43 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 434

10 ácido (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[2-(4-metilfenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoico

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.10 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.97 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.17 (2H, t, J = 6.9 Hz), 6.56 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.10 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.49-7.57 (2H, m), 7.64 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.73 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.0 Hz), 12.45 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 435

20 ácido (E)-3-[3-cloro-4-({5-[2-(3,4-diclorofenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-enoico

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.10 (3H, s), 3.04 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.22 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.57 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.4, 2.1 Hz), 7.51-7.58 (3H, m), 7.63-7.64 (2H, m), 7.74-7.75 (2H, m), 12.45 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 436

ácido (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoico

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.10 (3H, s), 2.30 (3H, s), 5.05
 5 (2H, s), 6.57 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.09 (1H, d, $J = 8.9$ Hz),
 7.20 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.52-7.61
 (2H, m), 7.65 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 2.0$ Hz),
 7.80 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 12.45 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 437

10 ácido (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-enoico

RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 2.21 (4H, s), 5.11 (2H, s), 6.37 (1H,
 d, $J = 16.2$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.04-7.22 (2H, m), 7.29-
 7.49 (5H, m), 7.64 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

15 Ejemplo de Referencia 438

ácido (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-enoico

RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 2.22 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.36
 (1H, d, $J = 15.8$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.26-7.35
 20 (3H, m), 7.37-7.44 (2H, m), 7.49-7.54 (2H, m), 7.64 (1H, d, J
 $= 15.8$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 2.6$ Hz).

Ejemplo de Referencia 439

ácido (E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metoxifenil]prop-2-enoico

25 RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 3.82 (3H, s), 5.16 (2H, s), 6.36

(1H, d, J = 15.9 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.11-7.20 (3H, m), 7.26-7.32 (3H, m), 7.37-7.43 (2H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo de Referencia 440

5 ácido (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoico

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 5.19 (2H, s), 6.58 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.37-7.44 (2H, m), 7.48-7.74 (5H, m), 7.93 (1H, d, J = 3.2
10 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.0 Hz).

Ejemplo de Referencia 441

ácido (E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]prop-2-enoico

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.37 (3H, s), 5.20 (2H, s), 6.38
15 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.90 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.38-7.46 (2H, m), 7.51-7.55 (1H, m), 7.61-7.65 (2H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.82 (1H, d, J = 15.6 Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.9 Hz), 12.40 (1H, brs).

20 Ejemplo de Referencia 442

ácido (E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoico

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5.19 (2H, s), 6.37 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.12 (2H, dt, J = 9.0,
25 2.3 Hz), 7.29-7.32 (2H, m), 7.38-7.43 (2H, m), 7.52-7.55 (1H,

m), 7.56 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

Ejemplo de Referencia 443

ácido (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metilprop-2-enoico

5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.05 (3H, d, $J = 1.5$ Hz), 2.12 (3H, s), 2.30 (3H, s), 5.05 (2H, s), 7.09 (1H, dd, $J = 9.0$, 0.5 Hz), 7.19 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.52-7.56
10 (1H, m), 7.58 (1H, dd, $J = 8.8$, 3.2 Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 3.2$, 0.5 Hz), 12.61 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 444

ácido (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metilbut-2-enoico

15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1.73 (3H, d, $J = 1.7$ Hz), 2.11 (3H, s), 2.18-2.23 (3H, m), 5.17 (2H, s), 7.09 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.12-7.15 (1H, m), 7.21 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.35-7.45 (2H, m), 7.48-7.55 (1H, m), 7.59-7.66 (2H, m), 7.88 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 12.51 (1H, brs).

20 Ejemplo de Referencia 445

ácido (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metilbut-2-enoico

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1.71-1.75 (3H, m), 2.10 (3H, s), 2.17-2.22 (3H, m), 2.30 (3H, s),
25 5.05 (2H, s), 7.06 (1H, dd, $J = 9.0$, 0.5 Hz), 7.09-7.14 (1H,

m), 7.17-7.23 (3H, m), 7.33 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 2.9, 0.5$ Hz), 12.55 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 446

5 ácido (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metilprop-2-enoico

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.05 (3H, d, $J = 1.5$ Hz), 2.13 (3H, s), 5.17 (2H, s), 7.12 (1H, dd, $J = 9.0, 0.5$ Hz), 7.36-7.46 (3H, m), 7.46-7.57 (3H, m), 7.58-7.67 (2H, m), 7.86 (1H, 10 dd, $J = 3.2, 0.5$ Hz), 12.62 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 447

ácido (E)-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxil}piridin-2-il)oxil]fenil}prop-2-enoico

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.10 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.58 15 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.62-7.69 (4H, m), 7.77-7.79 (3H, m), 7.84 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 12.49 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 448

20 ácido (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]prop-2-enoico

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.04 (6H, s), 5.16 (2H, s), 6.47 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.39-7.41 (2H, m), 7.45 (2H, brs), 7.49-7.53 (2H, m), 7.60-7.63 (2H, m), 7.85 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 449

ácido (E)-3-[3,5-Dimetil-4-({5-[(4-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoico

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.03 (6H, s), 2.30 (3H, s), 5.04
 5 (2H, s), 6.47 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.5$ Hz),
 7.19 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 7.43 (2H,
 brs), 7.50 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 8.8$ Hz),
 7.80 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 450

10 ácido (E)-3-[4-({5-[(4-fluorobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-
3,5-dimetilfenil]prop-2-enoico

RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 2.13 (6H, s), 4.99 (2H, s), 6.35
 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.04-7.10
 (2H, m), 7.29 (2H, brs), 7.33-7.40 (3H, m), 7.68 (1H, d, $J =$
 15 16.1 Hz), 7.82 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

Ejemplo de Referencia 451

ácido (E)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-
3,5-dimetilfenil]prop-2-enoico

RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 2.14 (6H, s), 3.82 (3H, s),
 20 4.96 (2H, s), 6.35 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.85 (1H, d, $J =$
 9.0 Hz), 6.91 (2H, dt, $J = 9.2, 2.4$ Hz), 7.29 (2H, brs),
 7.31-7.36 (3H, m), 7.68 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.82 (1H, d,
 $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 452

ácido (E)-3-[4-({5-[(4-cianobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]prop-2-enoico

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.13 (6H, s), 5.10 (2H, s),
 5 6.35 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 8.8$ Hz),
 7.26-7.29 (3H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz), 7.53
 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.67-7.69 (3H, m), 7.80 (1H, d, $J =$
 2.9 Hz).

Ejemplo de Referencia 453

10 ácido (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoico

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.12 (2H, s), 6.57 (1H, d, J
 = 16.1 Hz), 7.12 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.18-7.28 (3H, m),
 7.47-7.66 (4H, m), 7.69 (1H, dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz), 7.90
 15 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 12.49 (1H,
 brs).

Ejemplo de Referencia 454

ácido (E)-3-[5-cloro-2-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoico

20 RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.30 (3H, s), 2.35 (3H, s),
 5.08 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.08 (1H, d, $J = 8.8$
 Hz), 7.12 (1H, s), 7.20 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.33 (2H, d, $J =$
 7.8 Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz), 7.71 (1H, d, $J =$
 15.9 Hz), 7.87 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.90 (1H, s), 12.48 (1H,
 25 brs).

Ejemplo de Referencia 455

ácido (E)-3-[5-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]prop-2-enoico

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.35 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.14 (1H, s), 7.37-7.43 (2H, m), 7.50-7.54 (1H, m), 7.59-7.66 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.91-7.93 (2H, m), 12.49 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 456

ácido (E)-3-[2-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-enoico

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.13 (3H, s), 5.20 (2H, s), 6.58 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.16 (1H, s), 7.37-7.43 (2H, m), 7.50-7.54 (1H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 7.82 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.92 (1H, s), 7.96-7.97 (1H, m), 12.55 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 457

ácido (E)-3-{4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-3,5-dimetilfenil}prop-2-enoico

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.03 (6H, s), 6.45 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 8.8$, 2.9 Hz), 7.44 (2H, s), 7.52 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 9.49 (1H, s), 12.32 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 458

ácido (E)-3-{4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}prop-2-enoico

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.36 (3H, s), 6.36 (1H, d, $J =$

15.9 Hz), 6.85 (1H, dd, J = 8.5, 2.0 Hz), 6.90 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.7, 3.1 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.75-7.78 (2H, m), 9.76 (1H, s), 12.37 (1H, s).

5 Ejemplo de Referencia 459

ácido (E)-3-[4-({5-[(4-cianobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetoxifenil]prop-2-enoico

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3.72 (6H, s), 5.21 (2H, s), 6.61 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.11 (2H, s),
10 7.52 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.58 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.1 Hz), 12.36 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 460

15 ácido (E)-3-[4-({5-[(2-cianobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetoxifenil]prop-2-enoico

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3.73 (6H, s), 5.24 (2H, s), 6.61 (1H, d, J = 16.1 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.11 (2H, s), 7.54-7.61 (3H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.91 (1H, d, J = 7.6 Hz), 12.35 (1H, s).

20 Ejemplo de Referencia 461

ácido (E)-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)prop-2-enoico

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.03 (6H, s), 5.18 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.02 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.43-7.45
25 (4H, m), 7.52 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 9.0,

2.9 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.58 (2H, d, J = 5.9 Hz), 12.33 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 462

ácido (E)-3-[3,5-dimetil-4-({5-[(6-metilpiridin-2-il)metoxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoico

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.03 (6H, s), 2.59 (3H, s), 5.25 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.04 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.44-7.47 (3H, m), 7.52-7.55 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J = 9.0, 2.9 Hz), 7.85 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.01 (1H, brs).

10 Ejemplo de Referencia 463

ácido (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-cianobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoico

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 5.25 (2H, s), 6.57 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.13 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.50-7.73 (4H, m), 7.84-7.95 (5H, m), 12.45 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 464

ácido (E)-3-(4-{[5-(1,3-benzotiazol-6-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}-3,5-dimetoxifenil)prop-2-enoico

20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 3.72 (6H, s), 5.26 (2H, s), 6.61 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.93 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.11 (2H, s), 7.54 (1H, dd, J = 9.0, 2.9 Hz), 7.59 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.61-7.63 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.26 (1H, s), 9.41 (1H, s),
25 12.36 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 465

ácido (E)-3-[2-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoico

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.12 (3H, s), 2.30 (3H, s), 5.09
 5 (2H, s), 6.58 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.8 Hz),
 7.14 (1H, s), 7.20 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.1
 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.82 (1H, d, J = 15.9
 Hz), 7.91-7.92 (2H, m), 12.57 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 466

10 ácido (E)-3-[2-cloro-4-({5-[(4-cianobencil)oxi]piridin-2-il}
 oxi)-5-metilfenil]prop-2-enoico

RMN ¹H (DMSO- d₆) δ: 2.12 (3H, s), 5.26 (2H, s),
 6.59 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.15
 (1H, s), 7.62-7.66 (3H, m), 7.82 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.88
 15 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.92 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 2.9 Hz),
 12.58 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 467

ácido (E)-3-[5-cloro-4-({5-[(4-cianobencil)oxi]piridin-2-
 il}oxi)-2-metilfenil]prop-2-enoico

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.35 (3H, s), 5.25 (2H, s),
 6.51 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.10-7.13 (2H, m), 7.61-7.66
 (3H, m), 7.71 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.86-7.90 (4H, m),
 12.49 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 468

ácido (E)-3-(3,5-dimetil-4-([5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)
piridin-2-il]oxi}fenil)prop-2-enoico

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.03 (6H, s), 5.39 (2H, d, J =
5 0.5 Hz), 6.46 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 9.0,
0.5 Hz), 7.46 (2H, s), 7.52 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.60 (1H,
dd, J = 9.0, 3.2 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 3.2, 0.5 Hz), 8.00
(1H, d, J = 0.7 Hz), 9.13 (1H, d, J = 0.7 Hz), 12.35 (1H,
brs).

10 Ejemplo de Referencia 469

ácido (E)-3-(3,5-dimetil-4-([5-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)
piridin-2-il]oxi}fenil)prop-2-enoico

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.03 (6H, s), 5.22 (2H, s), 6.46
(1H, d, J = 15.9 Hz), 7.01 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.45 (2H, s),
15 7.52 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 9.0, 3.2 Hz),
7.83 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.84 (1H, d, J = 3.2 Hz), 9.12 (1H,
d, J = 2.0 Hz), 12.33 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 470

ácido (E)-3-{3-cloro-4-[(5-{[4-(difluorometoxi)bencil]oxi}
20 piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil}prop-2-enoico

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.10 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.57
(1H, d, J = 15.9 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d,
J = 8.3 Hz), 7.24 (1H, t, J = 74.1 Hz), 7.50-7.57 (3H, m),
7.60 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.65 (1H, brs), 7.75 (1H,
25 brs), 7.81 (1H, d, J = 2.9 Hz), 12.45 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 471

A una solución en DMF (40 mL) de (E)-3-{3-fluoro-4-
[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-enoato de butilo
(3.82 g) y cloruro de 2-clorobencilo (1.6 mL) se adicionó
5 hidruro de sodio (60 % p/p en aceite, 0.60 g) a 0°C, y se
agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de
reacción se extinguió por la adición de NH₄Cl saturado (90
mL), y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con
agua, NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se
10 evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna
de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 19/1 a 9/1) para dar éster
butílico del ácido (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-
2-il}oxi)-3-fluorofenil]prop-2-enoico (3.53 g).

A una solución en EtOH (40 mL) del éster se
15 adicionó 5 M NaOH (6.9 mL), y se agitó durante 2.5 horas a
50°C, entonces EtOH se evaporó. El residuo se disolvió en
agua, y se acidificó con HCl 6M. El precipitado resultante
se recolectó por filtración y se secó para dar ácido (E)-3-
[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-
20 fluorofenil]prop-2-enoico como un polvo blanco (2.78 g).

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 5.19 (2H, s), 6.57 (1H, d, J =
16.1 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (1H, t, J = 8.3 Hz),
7.37-7.44 (2H, m), 7.51-7.57 (3H, m), 7.60-7.63 (1H, m), 7.65
(1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 12.0, 2.0 Hz),
25 7.92 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 471 usando materiales de inicio apropiados.

Ejemplo de Referencia 472

5 ácido (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-cloro-2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-enoico

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.11 (3H, s), 5.20 (2H, s), 6.58 (1H, dd, $J = 15.9, 0.7$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.28 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.55 (2H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.60-7.67 (3H, m), 7.77 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 12.50 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 473

ácido (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2,3-difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-enoico

15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.11 (3H, s), 5.21 (2H, s), 6.58 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.23-7.28 (1H, m), 7.39 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 7.43-7.49 (1H, m), 7.55 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.64-7.67 (2H, m), 7.77 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 12.48 (1H, s).

20 Ejemplo de Referencia 474

ácido (E)-3-[3-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoico

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.12 (3H, s), 2.31 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.33 (2H,

d, $J = 8.1$ Hz), 7.50-7.59 (3H, m), 7.64 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 12.36 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 475

ácido (E)-3-[4-({5-[(2,3-diclorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metilfenil]prop-2-enoico

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.13 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.47 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.43 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.51-7.57 (2H, m), 7.60-7.68 (4H, m), 7.94 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 12.24 (1H, s).

10 Ejemplo de Referencia 476

ácido (E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metilfenil]prop-2-enoico

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.13 (3H, s), 5.19 (2H, s), 6.47 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.37-7.44 (2H, m), 7.52-7.58 (3H, m), 7.61-7.65 (3H, m), 7.93 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 12.38 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 477

ácido 6-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)naftaleno-2-carboxílico

20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 5.22 (2H, s), 7.16 (1H, dd, $J = 8.8, 0.5$ Hz), 7.37-7.45 (3H, m), 7.51-7.56 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.62-7.66 (1H, m), 7.68 (1H, dd, $J = 8.8, 3.2$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz), 8.03 (1H, dd, $J = 3.2, 0.5$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.61 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 13.03 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 478

ácido (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-cianobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-enoico

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.21 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.09-
 5 6.33 (1H, m), 6.37 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 6.96-7.01 (1H, m),
 7.34 (1H, s), 7.38-7.41 (1H, m), 7.48-7.54 (3H, m), 7.64 (1H,
 d, $J = 16.1$ Hz), 7.68-7.85 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 479

ácido 6-({5-[(2,3-difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)
 10 naftaleno-2-carboxílico

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.36 (1H, brs), 5.26 (2H, s),
 7.15 (1H, dd, $J = 8.8, 0.5$ Hz), 7.24-7.30 (1H, m), 7.36 (1H,
 dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.39-7.51 (2H, m), 7.58 (1H, d, $J = 2.4$
 Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 8.8, 3.2$ Hz), 7.89 (1H, d, $J = 9.0$
 15 Hz), 7.98 (1H, dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz), 8.02 (1H, dd, $J = 3.2,$
 0.5 Hz), 8.12 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 8.58 (1H, d, $J = 0.7$ Hz).

Ejemplo de Referencia 480

ácido (E)-3-[4-({5-[(2,3-difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]prop-2-enoico

20 RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 5.23 (2H, s), 6.57 (1H, d, $J =$
 15.9 Hz), 7.14 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.23-7.32 (2H, m), 7.37-
 7.41 (1H, m), 7.42-7.49 (1H, m), 7.54 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$
 Hz), 7.58 (1H, d, $J = 16.1$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 9.0, 3.2$
 Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 2.7$
 25 Hz), 12.47 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 481

ácido (E)-3-[4-({5-[(2,4-difluorobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]prop-2-enoico

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 5.14 (2H, s), 6.57 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.11-7.16 (2H, m), 7.27-7.34 (2H, m), 7.54 (1H, dd, J = 8.3, 1.7 Hz), 7.59 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.62-7.67 (2H, m), 7.77 (1H, dd, J = 12.0, 2.0 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.9 Hz), 12.46 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 482

10 ácido (E)-3-[4-({5-[(3,4-difluorobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]prop-2-enoico

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 5.12 (2H, s), 6.57 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 9.0, 0.5 Hz), 7.27-7.34 (2H, m), 7.46 (1H, dt, J = 14.8, 5.4 Hz), 7.52-7.64 (4H, m), 7.77 (1H, dd, J = 12.0, 2.0 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 3.2, 0.5 Hz), 12.45 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 483

ácido (E)-3-[4-({5-[(4-cianobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]prop-2-enoico

20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 5.25 (2H, s), 6.56 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.29 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.50-7.66 (5H, m), 7.77 (1H, dd, J = 12.0, 2.0 Hz), 7.87-7.90 (3H, m), 12.46 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 484

25 A una solución en THF (50 mL) de (E)-3-{4-[(5-aminopiridin-2-il)oxi]-3-cloro-5-metilfenil}prop-2-enoato de

butilo (5.00 g) se adicionaron ácido sulfúrico (1.1 mL) y n-pentil-nitrito (2.44 g) a 0°C. Después de la agitación durante 1 hora, el precipitado resultante se recolectó por filtración y se secó bajo presión reducida para dar una sal
5 de diazonio como un polvo café pálido (6.45 g).

A ácido acético (100 mL) se adicionó solución en ácido acético (50 mL) de la sal de diazonio (6.45 g) at 100-110°C. Después de la agitación durante 1 hora, ácido acético se evaporó. K₂CO₃ (9.58 g) se adicionó a una solución en EtOH
10 (50 mL) del residuo a temperatura ambiente. Después de la agitación durante la noche, EtOH se evaporó. Al residuo se adicionaron agua y AcOEt, y la mezcla se acidificó con 1 M HCl. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evaporó.
15 El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 7/3 a 1/1) para dar (E)-3-{3-cloro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-5-metilfenil}prop-2-enoico ácido butil éster (4.73 g).

A una solución en MeOH (10 mL) del éster (4.73 g)
20 se adicionó 5 M NaOH (2 mL), y se agitó durante 1 hora a 50°C, entonces MeOH se evaporó. El residuo se disolvió en agua, y se acidificó con HCl 6M. El precipitado resultante se recolectó por filtración y se secó para dar ácido (E)-3-{3-cloro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-5-metilfenil}prop-2-
25 enoico como un polvo amarillo pálido (3.77 g).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.10 (3H, s), 6.56 (1H, d, J = 16.2 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.9, 3.0 Hz), 7.52 (1H, d, J = 10.2 Hz), 7.53 (1H, d, J = 15.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.58
5 (1H, s), 12.45 (1H, brs).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 15 usando materiales de inicio apropiados.

Ejemplo de Referencia 485

10 ácido (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]but-2-enoico

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.13 (3H, s), 2.45-2.54 (3H, m), 5.17 (2H, s), 6.14-6.18 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.36-7.45 (2H, m), 7.48-7.54 (2H, m), 7.54-7.58 (2H, m),
15 7.60-7.70 (1H, m), 7.85 (1H, d, J = 2.9 Hz), 12.32 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 486

ácido (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]but-2-enoico

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.11 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.48
20 (3H, d, J = 1.5 Hz), 5.05 (2H, s), 6.14-6.18 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J = 9.0, 0.5 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.47-7.52 (1H, m), 7.54-7.57 (1H, m), 7.58 (1H, dd, J = 9.0, 3.2 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 3.2, 0.5 Hz), 12.31 (1H, brs).

Ejemplo de Referencia 487

25 A una solución en DMF (26 mL) de ácido (E)-3-{4-

[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-3,5-dimetilfenil}prop-2-
enoico (1.300 g) y clorhidrato de 1-{4-[2-(4-
clorofenoxi)etil] bencil}piperazina (2.116 g) se
adicionaron HOBT (0.070 g), WSC (1.310 g), y Et₃N (1.905
5 mL) a temperatura ambiente, entonces la mezcla resultante
se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La
mezcla se vertió en agua, y se extrajo con AcOEt. La
capa orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se
secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se evaporó. El residuo se
10 purificó por cromatografía en columna de gel de sílice
(n-hexano/AcOEt = 1/1 a 1/0 y entonces AcOEt/MeOH = 4/1)
para dar (E)-1-(4-{4-[2-(4-
clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-{4-[(5-
hidroxipiridin-2-il)oxi]-3,5-dimetilfenil}prop-2-en-1-ona
15 como un polvo amorfo amarillo pálido (2.57 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.09 (6H, s), 2.47-2.48 (4H, m),
3.07 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.52 (2H, s), 3.64-3.66 (2H, m),
3.73-3.76 (2H, m), 4.13 (2H, t, J = 7.0 Hz), 6.70 (1H, d, J =
8.8 Hz), 6.75 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.81 (2H, d, J = 9.0 Hz),
20 7.21-7.26 (10H, m), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.72 (1H, d, J
= 2.7 Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma
manera como en el Ejemplo de Referencia 487 usando materiales
de inicio apropiados.

Ejemplo de Referencia 488

(E)-3-{3-Cloro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-5-metilfenil}-
1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.17 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.48
 5 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.50 (2H, s), 3.63-3.73 (4H, m), 6.39
 (1H, s), 6.77 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 8.9$ Hz),
 7.14-7.20 (4H, m), 7.24-7.28 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J = 2.0$
 Hz), 7.54 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

Ejemplo de Referencia 489

10 (E)-3-{3-Cloro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-5-metilfenil}-
1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-
en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.16 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.6$
 Hz), 3.07 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.64-3.74 (4H,
 15 m), 4.13 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 6.78-6.81 (4H, m), 6.93-6.96
 (2H, m), 7.22-7.28 (6H, m), 7.38 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.53
 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

Ejemplo de Referencia 490

20 (E)-3-{3-Cloro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-5-metilfenil}-
1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-
il]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.18 (3H,
 s), 2.48 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz),
 3.08 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 4.15
 25 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 6.10 (1H, s), 6.75-6.88 (4H, m), 7.13 (2H,

d, $J = 8.9$ Hz), 7.26-7.28 (6H, m), 7.41 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.55 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

Ejemplo de Referencia 491

(E)-3-{3-Cloro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-5-metilfenil}-
 5 1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-
en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.18 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.65-3.75 (4H, m), 4.15 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.97 (1H, s),
 10 6.75-6.81 (3H, m), 6.87 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.24-7.29 (6H, m), 7.42 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

Ejemplo de Referencia 492

(E)-3-{3-Cloro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-5-metilfenil}-
 15 1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-
en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.17 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.64-3.76 (4H, m), 3.70 (3H, s), 4.12 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 6.76-6.84 (5H, m),
 20 7.24-7.27 (8H, m), 7.40 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 7.67 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

Ejemplo de Referencia 493

(E)-3-{3-Cloro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-5-metilfenil}-1-(4-
{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
 25 RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.09 (3H, s), 2.35 (2H, s), 2.41

(2H, s), 3.01 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.49 (2H, s), 3.56 (2H, s), 3.72 (2H, s), 4.18 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.94-6.98 (3H, m), 7.24-7.32 (8H, m), 7.43 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 2.9, 0.5 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.57 (1H, s).

Ejemplo de Referencia 494

4-{(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-enoil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.20 (3H, s), 3.49-3.70 (8H, m), 5.14 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.94-6.96 (1H, m), 7.25-7.32 (3H, m), 7.38-7.41 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.51-7.53 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.81-7.82 (1H, m).

15 Ejemplo de Referencia 495

4-{(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoil}piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.20 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.49-3.72 (8H, m), 4.99 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.91-6.93 (1H, m), 7.19 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.28-7.30 (3H, m), 7.36 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.60 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.79-7.80 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 496

(E)-1-(4-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-{4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-2-metilfenil}prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.31 (3H, s), 2.48-2.50 (4H, m),
 5 3.07 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.64-3.66 (2H, m),
 3.75-3.77 (2H, m), 4.12-4.14 (2H, m), 6.69 (1H, d, $J = 15.4$
 Hz), 6.79-6.87 (5H, m), 6.94-6.96 (2H, m), 7.25-7.26 (5H, m),
 7.48 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.85-7.89 (3H, m).

Ejemplo de Referencia 497

10 (3R)-4-{(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]prop-2-enoil}-3-metilpiperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.25-1.27 (3H, m), 1.48 (9H, s),
 2.19 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.90-4.88 (7H, m), 4.98 (2H, s),
 15 6.77 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.18
 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.27-7.29 (3H, m), 7.35 (1H, dd, $J =$
 8.8, 2.9 Hz), 7.46 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 15.4$
 Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 498

20 (3S)-4-{(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]prop-2-enoil}-3-metilpiperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.25-1.27 (3H, m), 1.48 (9H, s),
 2.19 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.89-4.87 (7H, m), 4.98 (2H, s),
 25 6.77 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.91-6.93 (1H, m), 7.18 (2H, d, J

= 7.8 Hz), 7.28-7.30 (3H, m), 7.36 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.78-7.79 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 499

5 (2S)-4-{(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoil}-2-metilpiperazina-1-carboxilato de ter-butilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.16 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.48 (9H, s), 2.20 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.78 (3H, m), 3.79-10 3.97 (2H, m), 4.35-4.62 (2H, m), 4.98 (2H, s), 6.72-6.83 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.28-7.30 (3H, m), 7.36 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.46 (1H, brs), 7.62 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.9 Hz).

15 Ejemplo de Referencia 500

5-{(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoil}-1,2,5-oxadiazepano-2-carboxilato de ter-butilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 2.20 (3H, s), 2.36 20 (3H, s), 3.77-3.90 (6H, m), 4.06-4.10 (2H, m), 4.99 (2H, s), 6.72-6.80 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.28-7.30 (3H, m), 7.36 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.46-7.47 (1H, m), 7.61-7.66 (1H, m), 7.80 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo de Referencia 501

4-[(E)-3-[4-[(5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-3,5-dimetilfenil]prop-2-enoil]piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.13 (6H, s), 3.49 (4H, brs), 3.65-3.69 (4H, m), 4.99 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 9.0, 0.5$ Hz), 7.04-7.10 (2H, m), 7.26 (2H, brs), 7.32 (1H, dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz), 7.35-7.40 (2H, m), 7.64 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 3.2,$
10 0.5 Hz).

Ejemplo de Referencia 502

4-[(E)-3-{4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-3,5-dimetilfenil}prop-2-enoil]piperazina-1-carboxilato de ter-butilo

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.12 (6H, s), 3.49 (4H, brs), 3.65-3.70 (4H, m), 6.74-6.79 (2H, m), 7.23-7.25 (3H, m), 7.62 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

Ejemplo de Referencia 503

5-{(E)-3-[4-[(5-[(4-cianobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-3,5-dimetilfenil]prop-2-enoil}-1,2,5-oxadiazepano-2-carboxilato de ter-butilo

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.12 (6H, s), 3.78-3.90 (6H, m), 4.06-4.11 (2H, m), 5.09 (2H, s), 6.75 (1H, t, $J = 14.9$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.25-7.27 (2H, m), 7.34 (1H, dd, $J = 9.0, 3.1$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.65-
25 7.69 (3H, m), 7.79-7.80 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 504

A una solución de (E)-3-[4-(clorometil)-3-metilfenil]prop-2-en-1-il-4-metilfenil-éter (0.180 g) y (E)-3-{4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-3,5-dimetilfenil}-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (0.222 g) en DMF (2 mL) se adicionó KHCO_3 (0.063 g) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de Ar. La mezcla se calentó a 100°C durante 3 horas, y entonces se enfrió a temperatura ambiente, y se evaporó bajo presión reducida. Al residuo se adicionó NaHCO_3 acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt) para dar (2E)-3-{4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-3,5-dimetilfenil}-1-(4-{2-metil-4-[(1E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (0.286 g) como un polvo incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.11 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.2$ Hz), 3.47 (2H, s), 3.62 (2H, brs), 3.72 (2H, brs), 4.67 (2H, dd, $J = 5.8, 1.4$ Hz), 5.46 (1H, brs), 6.40 (1H, dt, $J = 16.0, 5.8$ Hz), 6.68 (1H, dt, $J = 16.0, 1.4$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.86 (2H, dt, $J = 9.3, 2.6$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.20-7.25 (6H, m), 7.60 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

El siguiente compuesto se produjo de la misma

manera como en el Ejemplo de Referencia 231 usando materiales de inicio apropiados.

Ejemplo de Referencia 505

(E)-3-{4-[(5-Hidroxipiridin-2-il)oxi]-3,5-dimetilfenil}-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.11 (6H, s), 2.92 (4H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.65-3.71 (4H, m), 6.72 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.77 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.21-7.24 (3H, m), 7.59 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 3.2, 0.5$ Hz).

El siguiente compuesto se produjo de la misma manera como en el Ejemplo de Referencia 326 usando materiales de inicio apropiados.

Ejemplo de Referencia 506

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.67 (1H, s), 2.20 (3H, s), 2.91 (4H, t, $J = 5.1$ Hz), 3.62-3.70 (4H, m), 5.14 (2H, s), 6.81 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.93-6.95 (1H, m), 7.25-7.31 (3H, m), 7.36-7.42 (2H, m), 7.46 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.50-7.54 (1H, m), 7.58 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.81-7.82 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 507

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.90-2.92 (4H, m), 3.63-3.73 (4H, m), 4.99 (2H, s), 6.81 (1H, d, $J = 15.4$

Hz), 6.91 (1H, dd, $J = 8.8, 0.5$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.28-7.30 (3H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo de Referencia 508

5 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.59 (1H, brs), 2.19 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.70-4.98 (9H, m), 6.79 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.90-6.92 (1H, m), 7.18 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.28-10 7.30 (3H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.79-7.80 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 509

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[(2R)-2-metilpiperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.64 (1H, brs), 2.19 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.70-4.98 (9H, m), 6.79 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.90-6.93 (1H, m), 7.18 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.28-7.30 (3H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.58 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.79-20 7.80 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 510

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.13 (3H, d, $J = 5.4$ Hz), 1.64 (1H, brs), 2.19 (3H, s), 2.35-2.43 (3.5H, m), 2.77-2.87 (3H,

m), 3.06-3.09 (1H, m), 3.17-3.24 (0.5H, m), 3.88-3.98 (1H, m), 4.57-4.61 (1H, m), 4.98 (2H, s), 6.80 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.28-7.30 (3H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.46 (1H, 5 brs), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo de Referencia 511

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(1,2,5-oxadiazepan-5-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.16-10 3.19 (2H, m), 3.76-3.97 (6H, m), 4.98 (2H, s), 6.74-6.82 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.28-7.30 (3H, m), 7.36 (1H, dd, J = 9.0, 2.9 Hz), 7.45-7.47 (1H, m), 7.60-7.66 (1H, m), 7.79 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo de Referencia 512

15 (E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.12 (6H, s), 2.91 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.65-3.71 (4H, m), 4.99 (2H, s), 6.80 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.81 (1H, dd, J = 9.0, 0.6 Hz), 7.04-7.10 (2H, m), 7.24-7.27 (2H, 20 m), 7.32 (1H, dd, J = 9.0, 3.1 Hz), 7.35-7.40 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 3.1, 0.6 Hz).

Ejemplo de Referencia 513

4-{[(6-{2,6-Dimetil-4-[(E)-3-(1,2,5-oxadiazepan-5-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi}piridin-3-il)oxil]metil}benzonitrilo

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.12 (6H, s), 3.18 (2H, t, J = 5.4

Hz), 3.77-3.97 (6H, m), 5.09 (2H, s), 5.84 (1H, brs), 6.78 (1H, t, $J = 15.4$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.25-7.26 (2H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 9.0, 3.1$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.66-7.70 (3H, m), 7.80 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

5 Ejemplo 1

A una solución de ácido (E)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]prop-2-enoico (0.122 g) y diclorhidrato de 1-{4-[(E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazina (0.119 g) en
10 DMF (2 mL) se adicionaron Et₃N (0.08 mL), WSC (0.070 g), y HOBt (0.055 g) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de Ar. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, y se evaporó bajo presión reducida. Al residuo se adicionó NaHCO₃ acuoso saturado, y la mezcla se extrajo
15 con AcOEt. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt). El polvo resultante se cristalizó de EtOH (10 mL) para dar
20 (2E)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (0.195 g) como un polvo incoloro.

p.f.: 130-132°C

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ : 2.12 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.48

(4H, t, J = 4.9 Hz), 3.52 (2H, s), 3.65 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 3.81 (3H, s), 4.68 (2H, dd, J = 5.9, 1.5 Hz), 4.95 (2H, s), 6.41 (1H, dt, J = 16.1, 5.9 Hz), 6.72 (1H, d, J = 16.1 Hz), 6.78 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.79 (1H, dd, J = 8.8, 0.7 Hz), 6.86 (2H, dt, J = 9.3, 2.6 Hz), 6.91 (2H, dt, J = 9.3, 2.6 Hz), 7.09 (2H, dd, J = 8.8, 0.7 Hz), 7.25-7.34 (7H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.7 Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en el Ejemplo 1 usando materiales de inicio apropiados.

Ejemplo 2

(2E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
p.f.: 136-138°C

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.12 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.52 (2H, s), 3.65-3.74 (4H, m), 4.68 (2H, dd, J = 5.9, 1.5 Hz), 4.98 (2H, s), 6.41 (1H, dt, J = 16.0, 5.9 Hz), 6.72 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.78 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.81 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.86 (2H, dt, J = 9.1, 2.5 Hz), 7.04-7.10 (4H, m), 7.25-7.26 (2H, m), 7.29 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 9.0, 3.2 Hz), 7.36-7.39 (4H, m), 7.61 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 3.2 Hz).

Ejemplo 3

(2E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-(4-metilfénoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 152°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.53 (2H, s), 3.64 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 4.68 (2H, dd, J = 5.7, 1.3 Hz), 4.98 (2H, s), 6.41 (1H, dt, J = 16.0, 5.7 Hz), 6.72 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.79 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.86 (2H, dt, J = 9.2, 2.6 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.28-7.29 (5H, m), 7.33-7.39 (3H, m), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.9 Hz).

15 Ejemplo 4

(2E)-3-[4-({5-[(4-Metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-fenoxiprop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.21 (6H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.53 (2H, s), 3.65-3.74 (4H, m), 3.81 (3H, s), 4.70 (2H, dd, J = 5.7, 1.3 Hz), 4.94 (2H, s), 6.42 (1H, dt, J = 16.1, 5.7 Hz), 6.71-6.80 (3H, m), 6.89-6.92 (2H, m), 6.94-6.98 (3H, m), 7.25 (2H, s), 7.28-7.34 (7H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 5

4-[[[(6-{2,6-Dimetil-4-[(1E)-3-oxo-3-(4-{4-[(1E)-3-fenoxiprop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-1-en-1-il]fenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.11 (6H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.53 (2H, s), 3.65-3.74 (4H, m), 4.71 (2H, dd, J = 5.7, 1.3 Hz), 5.09 (2H, s), 6.43 (1H, dt, J = 16.1, 5.7 Hz), 6.71-6.85 (3H, m), 6.94-6.98 (3H, m), 7.25-7.34 (7H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.51-7.53 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 15.4 Hz),
10 7.67-7.70 (2H, m), 7.79-7.80 (1H, m).

Ejemplo 6

(2E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-fenoxiprop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.12 (6H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.53 (2H, s), 3.65-3.74 (4H, m), 4.71 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.98 (2H, s), 6.42 (1H, dt, J = 16.1, 5.7 Hz), 6.71-6.82 (3H, m), 6.94-6.98 (3H, m), 7.04-7.10 (2H, m), 7.25-7.33 (7H, m), 7.36-7.39 (4H, m), 7.61 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 3.2 Hz).

Ejemplo 7

4-[[[(6-{2-Cloro-4-[(1E)-3-(4-{4-[(1E)-3-(4-metoxifenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.18 (3H, s), 2.47 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.51 (2H, s), 3.63-3.76 (7H, m), 4.64 (2H, dd, J = 5.8,

1.5 Hz), 5.08 (2H, s), 6.39 (1H, dt, J = 16.0, 5.8 Hz), 6.70 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.76-6.85 (3H, m), 6.87-6.90 (2H, m), 6.94 (1H, dd, J = 8.8, 0.5 Hz), 7.26-7.28 (3H, m), 7.34-7.37 (3H, m), 7.44 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.50-7.57 (3H, m), 7.65-
5 7.68 (2H, m), 7.747-7.754 (1H, m).

Ejemplo 8

4-{[(2E)-3-{4-[(4-{(2E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-cianobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-enoil}piperazin-1-il)metil]fenil}prop-2-en-1-il]oxi}benzonitrilo

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.54 (2H, s), 3.65-3.74 (4H, m), 4.76 (2H, dd, J = 5.8, 1.5 Hz), 5.09 (2H, s), 6.38 (1H, dt, J = 15.9, 5.8 Hz), 6.74 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.80 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.95-7.02 (3H, m), 7.29-7.31 (3H, m), 7.35-7.39 (3H, m), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.51-
15 7.62 (5H, m), 7.67-7.69 (2H, m), 7.76 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 9

(2E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-(4-fluorofenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 p.f.: 112.7-113.3°C

Ejemplo 10

4-({[6-(2-Cloro-6-metil-4-{(1E)-3-oxo-3-[4-(4-{(1E)-3-[4-(propan-2-il)fenoxi]prop-1-en-1-il}bencil)piperazin-1-il]prop-1-en-1-il}fenoxi]piridin-3-il]oxi}metil)benzonitrilo

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.23 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.19

(3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 2.81-2.92 (1H, m), 3.53 (2H, s), 3.64-3.75 (4H, m), 4.68 (2H, dd, $J = 5.8, 1.5$ Hz), 5.09 (2H, s), 6.42 (1H, dt, $J = 16.0, 5.8$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.88-6.91 (2H, m), 6.95 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.13-7.17 (2H, m), 7.28-7.30 (3H, m), 7.35-7.39 (3H, m), 7.45 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.67-7.70 (2H, m), 7.77 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 11

10 4-([6-(2-Cloro-4-((1E)-3-[4-(4-((1E)-3-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]prop-1-en-1-il)bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.54 (2H, s), 3.65-3.75 (4H, m), 4.74 (2H, dd, $J = 5.9, 1.2$ Hz), 5.09 (2H, s), 6.36 (1H, dt, $J = 15.9, 5.9$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.238-7.243 (2H, m), 7.29-7.31 (3H, m), 7.36-7.39 (3H, m), 7.45 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.51-7.53 (2H, m), 7.57 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 7.67-7.69 (2H, m), 7.76 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 8.12 (1H, t, $J = 1.8$ Hz).

Ejemplo 12

4-([6-(2-Cloro-6-metil-4-((1E)-3-[4-(4-((1E)-3-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]prop-1-en-1-il)bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.47-2.49 (7H, m),

3.53 (2H, s), 3.65-3.74 (4H, m), 4.72 (2H, dd, J = 5.9, 1.2 Hz), 5.09 (2H, s), 6.39 (1H, dt, J = 15.9, 5.9 Hz), 6.73 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.80 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.95 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.5, 2.9 Hz), 7.29 (3H, d, J = 7.6 Hz), 7.35-7.39 (3H, m), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.51-7.59 (3H, m), 7.68 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.76 (1H, d, J = 3.2 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 13

4-([6-(4-((1E)-3-[4-(4-((1E)-3-[(5-Bromopiridin-2-il)oxi]prop-1-en-1-il)bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il)-2-cloro-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.53 (2H, s), 3.64-3.75 (4H, m), 4.97 (2H, dd, J = 6.1, 1.2 Hz), 5.10 (2H, s), 6.44 (1H, dt, J = 15.9, 6.1 Hz), 6.71-6.73 (2H, m), 6.80 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.26-7.30 (3H, m), 7.36-7.39 (3H, m), 7.46 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.65-7.70 (3H, m), 7.77 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.4 Hz).

Ejemplo 14

4-([6-(2-Cloro-6-metil-4-((1E)-3-[4-(4-((1E)-3-[(5-metilpiridin-2-il)oxi]prop-1-en-1-il)bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.52 (2H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 4.97

(2H, dd, $J = 6.1, 1.2$ Hz), 5.09 (2H, s), 6.46 (1H, dt, $J = 15.9, 6.1$ Hz), 6.69-6.74 (2H, m), 6.80 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.26-7.29 (3H, m), 7.35-7.42 (4H, m), 7.45 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.51-7.59 (3H, m), 7.68 (2H, dt, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.96-7.97 (1H, m).

Ejemplo 15

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[(4-clorofenoxi)metil]bencil} piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
p.f.: 168.4-169.1°C

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.09 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.36-2.42 (4H, m), 3.52 (2H, s), 3.57 (2H, brs), 3.73 (2H, brs), 5.05 (2H, s), 5.08 (2H, s), 7.02-7.09 (3H, m), 7.18-7.46 (12H, m), 7.56-7.62 (2H, m), 7.79-7.83 (2H, m).

Ejemplo 16

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[(4-clorofenoxi)metil]bencil} piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
p.f.: 167.1-167.6°C

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.10 (3H, s), 2.39 (4H, brs), 3.52 (2H, s), 3.56 (2H, brs), 3.72 (2H, brs), 5.08 (2H, s), 5.16 (2H, s), 7.03 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.26-7.53 (11H, m), 7.60-7.66 (3H, m), 7.84-7.85 (2H, m).

Ejemplo 17

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-
metilfenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)
piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.19
 (3H, s), 2.49 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.8$
 Hz), 3.54 (2H, s), 3.64 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 5.03 (2H,
 s), 5.14 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.91-6.95 (3H,
 m), 7.15 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.26-7.41 (9H, m), 7.45-7.47
 10 (1H, m), 7.50-7.54 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.81
 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 18

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-
il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)
 15 piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.19
 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.49 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.86 (1H,
 septeto, $J = 6.8$ Hz), 3.54 (2H, s), 3.64 (2H, brs), 3.74
 (2H, brs), 4.98 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J =$
 20 15.6 Hz), 6.90-6.93 (3H, m), 7.13-7.20 (4H, m), 7.28-7.30
 (3H, m), 7.33-7.37 (3H, m), 7.40 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.45
 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.79 (1H,
 d, $J = 3.4$ Hz).

Ejemplo 19

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[(4-fluorofenoxi)metil]bencil} piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 152.3-153.9°C

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.10 (3H, s), 2.35-2.43 (4H, m), 3.52 (2H, s), 3.56 (2H, brs), 3.73 (2H, brs), 5.06 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.99-7.04 (2H, m), 7.10-7.15 (3H, m), 7.27-7.45 (8H, m), 7.49-7.55 (1H, m), 7.59-7.65 (3H, m), 7.83-7.85 (2H, m).

10 Ejemplo 20

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[(4-fluorofenoxi)metil]bencil} piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

p.f.: 153.2-153.9°C

15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.09 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.35-2.43 (4H, m), 3.52 (2H, s), 3.56 (2H, brs), 3.72 (2H, brs), 5.05 (2H, s), 5.06 (2H, s), 7.00-7.14 (5H, m), 7.19 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.27-7.35 (5H, m), 7.40-7.45 (3H, m), 7.58 (1H, dd, $J = 8.6, 3.2$ Hz), 7.62 (1H, d, $J = 1.7$ Hz),
20 7.79 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 1.7$ Hz).

Ejemplo 21

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil} bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25 RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 1.31 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.41

(3H, s), 2.49 (4H, brs), 3.54 (2H, s), 3.64 (2H, brs), 3.75 (2H, brs), 4.42 (1H, septeto, $J = 6.1$ Hz), 5.00 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.71 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.81-6.86 (2H, m), 6.88-6.93 (5H, m), 7.26-7.43 (8H, m), 7.51-7.54 (2H, m), 7.90 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

Ejemplo 22

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metoxifenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.51-2.53 (4H, m), 3.57 (2H, s), 3.65-3.67 (2H, m), 3.75-3.77 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.40-4.45 (1H, m), 5.00 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.76-6.93 (6H, m), 7.05-7.19 (3H, m), 7.26-7.40 (8H, m), 7.50-7.54 (1H, m), 7.64 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 23

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-cloro-2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.31 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.49 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.55 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.75 (2H, s), 4.42 (1H, septeto, $J = 6.1$ Hz), 5.00 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.79-6.85 (3H, m), 6.88-6.92 (2H, m), 6.95 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.12 (1H, td, $J = 7.8, 1.0$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.33-7.41 (7H, m), 7.46

(1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 24

(E)-1-(4-{4-[(1,3-Benzodioxol-5-iloxi)metil]bencil}

5 piperazin-1-il)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

p.f.: 149.0-151.2°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.09 (3H, s), 2.30 (3H, s),
2.35-3.42 (4H, m), 3.52 (2H, s), 3.56 (2H, brs), 3.72 (2H,
10 brs), 5.00 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.95 (2H, s), 6.44 (1H, dd,
J = 8.3, 2.7 Hz), 6.70 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.81 (1H, d, J =
8.3 Hz), 7.07 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.1 Hz),
7.27-7.34 (5H, m), 7.38-7.45 (3H, m), 7.58 (1H, dd, J = 9.0,
3.2 Hz), 7.62 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.79 (1H, d, J = 3.2 Hz),
15 7.82 (1H, d, J = 1.7 Hz).

Ejemplo 25

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-
[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]
prop-2-en-1-ona

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.23 (6H, d, J = 7.1 Hz), 2.49
(4H, t, J = 4.8 Hz), 2.83-2.90 (1H, m), 3.54 (2H, s), 3.65-
3.75 (4H, m), 5.03 (2H, s), 5.18 (2H, s), 6.79 (1H, d, J =
15.4 Hz), 6.91-6.94 (3H, m), 7.09 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.15
(2H, d, J = 8.5 Hz), 7.28-7.42 (8H, m), 7.51-7.54 (3H, m),
25 7.65 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.95 (1H, d, J = 3.2 Hz).

Ejemplo 26

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.31 (6H, d, J = 6.1 Hz), 2.49 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.55 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.75 (2H, s), 4.42 (1H, septeto, J = 6.1 Hz), 5.00 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.78-6.93 (5H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.19 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.26-7.41 (10H, m), 7.52 (1H, t, J = 4.6 Hz),
10 7.61 (1H, d, J = 15.1 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 27

(E)-3-[2-Metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.36 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.48 (4H, brs), 2.86 (1H, septeto, J = 6.8 Hz), 3.54 (2H, s), 3.63-3.75 (4H, m), 5.02 (4H, s), 6.71 (1H, d, J = 15.1 Hz), 6.86-6.93 (5H, m), 7.13-7.17 (2H, m), 7.19 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.29-7.35 (5H, m), 7.40 (2H, d, J =
20 8.3 Hz), 7.51-7.53 (1H, m), 7.88-7.93 (2H, m).

Ejemplo 28

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{[(4-fluorobencil)oxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9

Hz), 3.54 (2H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 4.53 (2H, s), 4.54 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.80 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.02-7.06 (2H, m), 7.26-7.41 (11H, m), 7.46 (1H, brs), 7.51-7.53 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 29

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{{(4-fluorobencil)oxi}metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.18 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.54 (2H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 4.53 (2H, s), 4.54 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.01-7.07 (2H, m), 7.19 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.28-7.37 (10H, m), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz),
15 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 3.2 Hz).

Ejemplo 30

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-{4-[4-({[4-(propan-2-il)bencil]oxi}metil)bencil]piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.24 (6H, d, J = 7.1 Hz), 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.90 (1H, septeto, J = 7.1 Hz), 3.53 (2H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 4.53 (2H, s), 4.54 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.27-7.41 (11H, m), 7.45
25 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.50-7.53 (1H, m), 7.56 (1H, d, J = 15.4

Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 31

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-{4-[4-({[4-(propan-2-il)bencil]oxi}metil)bencil]piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.24 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.18 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.90 (1H, septeto, J = 6.8 Hz), 3.53 (2H, s), 3.63-3.74 (4H, m), 4.53 (2H, s), 4.54 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.17-7.36 (14H, m), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 3.2 Hz).

Ejemplo 32

4-{{(6-{2-Cloro-4-[(E)-3-(4-{2-fluoro-4-[(4-fluorofenoxi)metil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi}piridin-3-il)oxi}metil}benzonitrilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.54-2.58 (4H, m), 3.64-3.68 (4H, m), 3.74-3.77 (2H, m), 5.01 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.88-7.01 (5H, m), 7.12-7.18 (2H, m), 7.28 (1H, s), 7.35-7.40 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.51-7.58 (3H, m), 7.68 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 33

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{2-fluoro-4-[(4-fluorofenoxi)metil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.18 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.54-2.58 (4H,

m), 3.65-3.68 (4H, m), 3.74-3.77 (2H, m), 4.98 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.78 (1H, d, J = 15.1 Hz), 6.88-6.92 (3H, m), 6.96-7.00 (2H, m), 7.12-7.20 (4H, m), 7.26-7.30 (3H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.55 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.9 Hz).

5 Ejemplo 34

4-{[(6-{2-Cloro-4-[(E)-3-(4-{3-fluoro-4-[(4-propilfenoxi)metil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.56-1.66
10 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.48-2.49 (4H, m), 2.52-2.54 (2H, m), 3.53
(2H, s), 3.64-3.66 (2H, m), 3.74-3.77 (2H, m), 5.09 (4H, s), 6.80
(1H, d, J = 15.4 Hz), 6.91 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.95 (1H, d, J =
8.8 Hz), 7.08-7.13 (4H, m), 7.29 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J = 9.0,
2.9 Hz), 7.44-7.48 (2H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.57 (1H, d,
15 J = 15.4 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 35

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{3-fluoro-4-[(4-fluorofenoxi)metil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 p.f.: 133.0-133.4°C

Ejemplo 36

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{3-fluoro-4-[(4-fluorofenoxi)metil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.20 (3H, s), 2.48-2.49 (4H, m),

3.53 (2H, s), 3.64-3.67 (2H, m), 3.74-3.77 (2H, m), 5.07 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.80 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.90-7.01 (5H, m), 7.12 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.26-7.31 (3H, m), 7.38-7.46 (4H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 37

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{3-fluoro-4-[(4-propilfenoxi)metil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.93 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.56-1.64 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.48-2.49 (4H, m), 2.53 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.53 (2H, s), 3.64-3.66 (2H, m), 3.74-3.76 (2H, m), 4.98 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.80 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.91 (3H, d, J = 8.1 Hz), 7.10 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.12 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.27-7.30 (3H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.43-7.48 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 38

20 4-{[(6-{2-Cloro-4-[(E)-3-(4-{3-fluoro-4-[(4-fluorofenoxi)metil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.48-2.50 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.64-3.67 (2H, m), 3.74-3.77 (2H, m), 5.08 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.80 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.90-7.01 (5H, m), 7.12 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.29 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J =

8.9, 3.1 Hz), 7.42-7.47 (2H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 39

5 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(3-fluoro-4-{[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.31 (6H, d, J = 5.9 Hz), 2.20 (3H, s), 2.48-2.49 (4H, m), 3.53 (2H, s), 3.64-3.67 (2H, m),
10 3.74-3.77 (2H, m), 4.39-4.46 (1H, m), 5.06 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.78-6.85 (3H, m), 6.91 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.94 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.11 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.27-7.31 (3H, m), 7.38-7.41 (2H, m), 7.43-7.48 (2H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 7.58 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.7 Hz).

15 Ejemplo 40

4-({[6-(2-Cloro-4-{(E)-3-[4-(3-fluoro-4-{[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi]piridin-3-il}oxi)metil)benzonitrilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.31 (6H, d, J = 6.1 Hz), 2.19 (3H, s), 2.48-2.49 (4H, m), 3.53 (2H, s), 3.64-3.66 (2H, m), 3.74-3.76 (2H, m), 4.39-4.45 (1H, m), 5.06 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.78-6.86 (3H, m), 6.91 (2H, d, J = 9.3 Hz), 6.95 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.10 (1H, s), 7.12 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.43-7.47 (2H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.1 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.9 Hz).
25

Ejemplo 41

(E)-3-[5-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-
metilfenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}
bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.37 (3H, s), 2.50 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.86 (1H, septeto, J = 6.8 Hz), 3.55 (2H, s), 3.65-3.75 (4H, m), 5.03 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.73 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.91-6.96 (3H, m), 6.99 (1H, s), 7.15 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.26-7.35 (4H, m), 7.38-7.41 (4H, m), 7.51-7.53 (1H, m),
 10 7.59 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 42

4-{{(6-{4-[(E)-3-(4-{4-[(4-Clorofenoxi)metil]bencil}
piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi}
piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.11 (6H, s), 2.48-2.49 (4H, m), 3.55 (2H, s), 3.64-3.67 (2H, m), 3.73-3.76 (2H, m), 5.03 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.78 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.90 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.23-7.25 (4H, m), 7.31-7.40 (5H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 15.4
 20 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 43

4-{{[6-(2,6-Dimetil-4-{(E)-3-oxo-3-[4-(4-{[4-(propan-2-
iloxi)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-1-en-1-
il}fenoxi]piridin-3-il]oxi}metil}benzonitrilo

- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.31 (6H, d, J = 6.1 Hz), 2.11

(6H, s), 2.47-2.50 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.64-3.66 (2H, m), 3.73-3.76 (2H, m), 4.41-4.43 (1H, m), 5.00 (2H, s), 5.09 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.82-6.84 (3H, m), 6.90 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.25-7.26 (2H, m), 7.31-7.35 (3H, m), 7.40
 5 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.68 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 44

(E)-3-[2-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-
 10 metilfenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)
piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.48-2.50 (4H, m), 2.86 (1H, septeto, $J = 6.8$ Hz), 3.55 (2H, s), 3.64-3.75 (4H, m), 5.03 (2H, s), 5.17 (2H, s),
 15 6.79 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.89-6.93 (3H, m), 7.03 (1H, s), 7.13-7.17 (2H, m), 7.27-7.42 (8H, m), 7.46 (1H, s), 7.51-7.54 (1H, m), 7.91-7.95 (2H, m).

Ejemplo 45

(E)-3-[2-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-
 20 il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)
piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.16 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.12 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.37-2.43 (4H, m), 2.82 (1H, septeto, $J = 6.8$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.57-3.72 (4H, m), 5.04 (2H, s),
 25 5.08 (2H, s), 6.90-6.93 (2H, m), 7.07 (1H, d, $J = 9.0$ Hz),

7.11 (1H, s), 7.12-7.16 (2H, m), 7.20 (2H, d, J = 7.8 Hz),
7.27 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.32-7.34 (4H, m), 7.40 (2H, d, J
= 7.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 9.0, 3.2 Hz), 7.75 (1H, d, J =
15.4 Hz), 7.91 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.97 (1H, s).

5 Ejemplo 46

(E)-3-[5-Cloro-2-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-
il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)
piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.36
10 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.49 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.86 (1H,
septeto, J = 6.8 Hz), 3.55 (2H, s), 3.65-3.75 (4H, m), 5.01
(2H, s), 5.03 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.90-6.94
(3H, m), 6.97 (1H, s), 7.13-7.17 (2H, m), 7.19 (2H, d, J =
7.8 Hz), 7.29 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.33-7.37 (3H, m), 7.40
15 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.59 (1H, s), 7.81-7.87 (2H, m).

Ejemplo 47

4-({[6-(5-Cloro-2-metil-4-({E)-3-oxo-3-[4-(4-{[4-(propan-2-
il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-1-en-1-
il}fenoxi)piridin-3-il]oxi}metil)benzonitrilo

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.19
(3H, s), 3.49 (4H, brs), 2.86 (1H, septeto, J = 6.8 Hz), 3.55
(2H, s), 3.64-3.75 (4H, m), 5.03 (2H, s), 5.12 (2H, s), 6.79
(1H, d, J = 15.4 Hz), 6.90-6.93 (3H, m), 7.03 (1H, s), 7.13-
7.17 (2H, m), 7.33-7.41 (5H, m), 7.46 (1H, s), 7.53 (2H, d, J
25 = 8.3 Hz), 7.68-7.70 (2H, m), 7.87 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.93

(1H, d, J = 15.4 Hz).

Ejemplo 48

4-([6-(2-Cloro-5-metil-4-{(E)-3-oxo-3-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-1-en-1-il}fenoxi)
 5 piridin-3-il]oxi}metil)benzonitrilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.37 (3H, s), 2.49 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.86 (1H, septeto, J = 6.8 Hz), 3.55 (2H, s), 3.64-3.75 (4H, m), 5.03 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.73 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.90-6.93 (2H, m), 6.95-6.99 (2H, m), 7.13-7.17 (2H, m), 7.33-7.41 (5H, m), 7.51-7.53 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.67-7.70 (2H, m), 7.81-7.85 (2H, m).

Ejemplo 49

(E)-3-(3,5-Dimetil-4-{[5-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
 15

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.12 (6H, s), 2.49 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.86 (1H, septeto, J = 6.8 Hz), 3.54 (2H, s), 3.65-3.75 (4H, m), 5.03 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.77-6.83 (2H, m), 6.90-6.94 (2H, m), 7.13-7.18 (2H, m), 7.25 (2H, s), 7.33-7.42 (6H, m), 7.61 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.83 (1H, d, J = 2.2 Hz).

Ejemplo 50

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.11 (3H, d, J = 1.5 Hz), 2.18 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.46 (4H, brs), 2.86 (1H, septeto, J = 6.8 Hz), 3.55 (2H, s), 3.61 (4H, brs), 4.99 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.41 (2H, s), 6.88-6.95 (3H, m), 7.09 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.11-7.21 (4H, m), 7.24-
10 7.42 (7H, m), 7.80 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 51

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, d, J = 1.0 Hz), 2.36 (3H, s), 2.45 (4H, dt, J = 17.6, 4.9 Hz), 2.87 (1H, septeto, J = 6.8 Hz), 3.50-3.58 (4H, m), 3.72 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.99 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.24 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.89-6.95 (3H, m), 7.11-7.21 (4H, m), 7.24-
20 7.31 (3H, m), 7.31-7.43 (6H, m), 7.80 (1H, d, J = 2.7 Hz).

Ejemplo 52

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.30 (6H, d, J = 6.4 Hz), 2.20

(3H, s), 2.49 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.55 (2H, s), 3.59-3.79 (4H, m), 4.42 (1H, septeto, $J = 6.4$ Hz), 5.00 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.77-6.86 (3H, m), 6.88-6.97 (3H, m), 7.24-7.42 (9H, m), 7.46 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.49-7.54 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 3.4$ Hz).

Ejemplo 53

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[(4-metoxifenoxi)metil]bencil} piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.20 (3H, s), 2.49 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.55 (2H, s), 3.60-3.80 (7H, m), 5.01 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.77-6.87 (3H, m), 6.89-6.97 (3H, m), 7.24-7.42 (9H, m), 7.46 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.49-7.54 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 54

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[(4-etoxifenoxi)metil]bencil} piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.20 (3H, s), 2.49 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.55 (2H, s), 3.60-3.82 (4H, m), 3.98 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 5.00 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.78-6.86 (3H, m), 6.88-6.98 (3H, m), 7.24-7.42 (9H, m), 7.46 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.48-7.54 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 3.4$ Hz).

Ejemplo 55

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)
fenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil}bencil)
piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.30 (6H, d, J = 6.1 Hz), 2.49
 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.55 (2H, s), 3.60-3.80 (4H, m), 4.42
 (1H, septeto, J = 6.1 Hz), 5.00 (2H, s), 5.16 (2H, s), 6.77-
 6.86 (3H, m), 6.88-6.92 (2H, m), 6.97 (1H, dd, J = 9.0, 0.5
 10 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.27-7.38 (4H, m), 7.37-7.43
 (5H, m), 7.48-7.55 (1H, m), 7.56-7.64 (2H, m), 7.88 (1H, d, J
 = 2.9 Hz).

Ejemplo 56

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-
metilfenil]-1-[4-(4-{[4-(1H-pirrol-1-il)fenoxi]metil}
 15 bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.20 (3H, s), 2.50 (4H, t, J =
 4.9 Hz), 3.56 (2H, s), 3.60-3.80 (4H, m), 5.08 (2H, s),
 5.14 (2H, s), 6.32 (2H, t, J = 2.2 Hz), 6.80 (1H, d, J =
 15.4 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.99-7.06 (4H, m),
 20 7.25-7.33 (5H, m), 7.36-7.44 (6H, m), 7.46 (1H, d, J = 2.0
 Hz), 7.49-7.54 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.81
 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 57

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metil-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.11 (3H, d, $J = 1.7$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.46 (4H, brs), 2.87 (1H, septeto, $J = 7.1$ Hz), 3.55 (2H, s), 3.62 (4H, brs), 5.03 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.41 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 6.86-6.96 (3H, m), 7.10 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.11-7.18
10 (2H, m), 7.24-7.42 (9H, m), 7.49-7.56 (1H, m), 7.83 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 58

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.80 (3H, d, $J = 1.5$ Hz), 1.96 (3H, d, $J = 1.5$ Hz), 2.17 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.40-2.56 (4H, m), 2.87 (1H, septeto, $J = 6.8$ Hz), 3.52 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.55 (2H, s), 3.73 (2H, brs),
20 4.99 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.86-6.94 (3H, m), 6.98 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.09-7.21 (5H, m), 7.24-7.42 (7H, m), 7.81 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 59

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metil-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.80 (3H, d, J = 1.5 Hz), 1.96 (3H, d, J = 1.5 Hz), 2.18 (3H, s), 2.40-2.56 (4H, m), 2.87 (1H, septeto, J = 6.8 Hz), 3.52 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.55 (2H, s), 3.73 (2H, brs), 5.03 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.88-6.94 (3H, m), 6.95-7.00 (1H, m), 7.11 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.13-7.18 (2H, m), 7.24-7.43 (8H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 60

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)

15 piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 7.1 Hz), 2.20 (3H, s), 2.23 (3H, d, J = 0.7 Hz), 2.40-2.51 (4H, m), 2.87 (1H, septeto, J = 7.1 Hz), 3.50-3.57 (4H, m), 3.72 (2H, brs), 5.03 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.24 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.90-6.97 (3H, m), 7.12-7.18 (2H, m), 7.24-7.42 (10H, m), 7.49-7.55 (1H, m), 7.83 (1H, d, J = 3.2 Hz).

Ejemplo 61

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-
5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3,4-diclorofenoxi)etil]bencil}
piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.47-2.49 (4H, m),
 3.08 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.53 (2H, s), 3.63-3.66 (2H, m),
 3.73-3.76 (2H, m), 4.13 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 5.10 (2H, s),
 6.74 (1H, dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 15.4$ Hz),
 6.94 (1H, dd, $J = 8.8, 0.5$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 2.9$ Hz),
 10 7.06-7.11 (1H, m), 7.17 (1H, td, $J = 7.5, 1.1$ Hz), 7.22-7.33
 (7H, m), 7.39 (1H, dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz), 7.45-7.49 (2H, m),
 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.81 (1H, t, $J = 1.6$ Hz).

Ejemplo 62

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-
 15 il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(3,4-diclorofenoxi)etil]bencil}
piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.47-
 2.49 (4H, m), 3.08 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.53 (2H, s), 3.63-
 3.66 (2H, m), 3.73-3.76 (2H, m), 4.13 (3H, t, $J = 7.0$ Hz),
 20 4.98 (2H, s), 6.74 (1H, dd, $J = 8.9, 2.8$ Hz), 6.80 (1H, d, J
 $= 15.4$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 2.9$
 Hz), 7.19 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.1$ Hz),
 7.26-7.31 (6H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz), 7.45 (1H,
 d, $J = 2.2$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.79 (1H, d, $J =$
 25 2.9 Hz).

Ejemplo 63

(E)-1-(4-{4-[2-(4-Clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-[2-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 124.5-124.8°C

Ejemplo 64

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[2-(4-clorofenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.18 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.85 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.04-3.08 (4H, m), 3.52 (2H, s), 3.65-3.74 (4H, m), 4.13-4.15 (4H, m), 6.78-6.83 (3H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.6 Hz),
15 7.25-7.29 (8H, m), 7.45 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 15.5 Hz), 7.71 (1H, d, J = 3.3 Hz).

Ejemplo 65

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[2-(4-metilfenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.18 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.03 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.08 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.52 (2H, s), 3.65-3.74 (4H, m), 4.12 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.9 Hz), 6.78-6.83 (3H, m), 6.88-
25 6.99 (3H, m), 7.12-7.16 (4H, m), 7.22-7.30 (6H, m), 7.45 (1H,

d, $J = 2.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

Ejemplo 66

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(2-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.11 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 4.17 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.98 (2H, s), 6.77-6.88 (3H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.10-7.20 (4H, m), 7.26-7.31 (7H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 8.9, 3.0$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

Ejemplo 67

(E)-1-(4-{4-[2-(4-Butilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.26-1.40 (2H, m), 1.50-1.61 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.46-2.57 (6H, m), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 4.15 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.98 (2H, s), 6.77-6.83 (3H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.05-7.10 (2H, m), 7.19 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.23-7.31 (7H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 8.9, 3.0$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

Ejemplo 68

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-
metilfenil]-1-[4-(4-{2-[3-(propan-2-il)fenoxi]etil}
bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.19
 (3H, s), 2.46-2.50 (4H, m), 2.81-2.91 (1H, m), 3.09 (2H,
 t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.62-3.66 (2H, m), 3.72-3.76
 (2H, m), 4.17 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.13 (2H, s), 6.68-6.75
 (1H, m), 6.76-6.85 (3H, m), 6.94 (1H, d, $J = 8.9$ Hz),
 10 7.16-7.28 (8H, m), 7.36-7.61 (5H, m), 7.81 (1H, d, $J = 2.6$
 Hz).

Ejemplo 69

(E)-1-(4-{4-[2-(1,3-Benzodioxol-5-iloxi)etil]bencil}
piperazin-1-il)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
 15 piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J =$
 4.9 Hz), 3.05 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.64
 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 4.09 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 5.14
 (2H, s), 5.90 (2H, s), 6.31 (1H, dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz),
 20 6.48 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 6.69 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 6.80
 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.22-7.32
 (7H, m), 7.38-7.41 (2H, m), 7.45 (1H, d, $J = 1.8$ Hz),
 7.52 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.81 (1H, d, $J =$
 2.7 Hz).

Ejemplo 70

(E)-1-(4-{4-[2-(1,3-Benzodioxol-5-iloxi)etil]bencil}
piperazin-1-il)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)
oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.48
 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.05 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.52 (2H, s),
 3.64 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 4.09 (2H, t, J = 6.9 Hz),
 4.98 (2H, s), 5.90 (2H, s), 6.31 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz),
 6.48 (1H, d, J = 2.3 Hz), 6.68 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.79 (1H,
 10 d, J = 15.6 Hz), 6.91 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.19 (2H, d, J =
 9.2 Hz), 7.22-7.30 (7H, m), 7.35 (1H, dd, J = 9.2, 3.2 Hz),
 7.45 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.56 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.79
 (1H, d, J = 3.2 Hz).

Ejemplo 71

15 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-
metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3,4-dimetilfenoxi)etil]bencil}
piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.18 (3H, s), 2.19 (3H, s),
 2.22 (3H, s), 2.49-2.52 (4H, m), 3.07 (2H, t, J = 6.9 Hz),
 20 3.55 (2H, s), 3.64-3.67 (2H, m), 3.74-3.77 (2H, m), 4.13
 (2H, t, J = 6.9 Hz), 5.13 (2H, s), 6.64 (1H, dd, J = 8.2,
 2.3 Hz), 6.71 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.80 (1H, d, J = 15.1
 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.2 Hz),
 7.23-7.31 (7H, m), 7.37-7.58 (5H, m), 7.81 (1H, d, J = 3.2
 25 Hz).

Ejemplo 72

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-
metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3-metoxifenoxi)etil]bencil}
piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.50-2.53 (4H, m),
 3.09 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.55 (2H, s), 3.65-3.67 (2H, m),
 3.73-3.79 (5H, m), 4.16 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.14 (2H, s),
 6.45-6.52 (3H, m), 6.79 (1H, d, J = 15.1 Hz), 6.95 (1H, d, J
 = 8.7 Hz), 7.17 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.24-7.30 (7H, m), 7.37-
 10 7.46 (3H, m), 7.51-7.58 (2H, m), 7.82 (1H, d, J = 2.7 Hz).

Ejemplo 73

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-
metilfenil]-1-(4-{4-[2-(2-clorofenoxi)etil]bencil} piperazin-
1-il)prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.47-2.50 (4H, m),
 3.15 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.53 (2H, s), 3.63-3.66 (2H, m),
 3.73-3.76 (2H, m), 4.22 (2H, t, J = 6.9 Hz), 5.14 (2H, s),
 6.80 (1H, d, J = 15.1 Hz), 6.85-6.91 (2H, m), 6.95 (1H, d, J
 = 9.2 Hz), 7.18 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.26-7.32 (7H, m), 7.33-
 20 7.42 (3H, m), 7.45 (1H, s), 7.51-7.59 (2H, m), 7.81 (1H, d, J
 = 2.7 Hz).

Ejemplo 74

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-yodofenoxi)etil]bencil} piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 125.8-126.2°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.06-3.10 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.65 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 4.11-4.15 (2H, m), 4.98 (2H, brs), 6.67 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.80 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.24 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.26-7.28 (3H, m), 7.29 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.34-7.37 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.55-7.59 (1H, m), 7.78 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 75

15 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-yodofenoxi)etil]bencil} piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.06-3.10 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.64 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 4.11-4.15 (2H, m), 5.14 (2H, brs), 6.67 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.80 (1H, d, J = 15.1 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.22-7.32 (7H, m), 7.38-7.41 (2H, m), 7.46 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.51-7.59 (4H, m), 7.81 (1H, d, J = 3.4 Hz).

Ejemplo 76

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil} piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.20 (3H, s), 2.47-2.50 (4H, m), 3.08 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.53 (2H, s), 3.64-3.66 (2H, m), 3.73-3.76 (2H, m), 4.14 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 5.14 (2H, s), 6.76-6.85 (3H, m), 6.95 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.21-7.29 (9H, m), 7.38-7.59 (5H, m), 7.81 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

10 Ejemplo 77

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3-clorofenoxi)etil]bencil} piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.47-2.49 (4H, m), 3.08 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.63-3.65 (2H, m), 3.73-3.76 (2H, m), 4.15 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 5.13 (2H, s), 6.76-6.83 (2H, m), 6.88-6.95 (3H, m), 7.17 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.22-7.30 (7H, m), 7.37-7.41 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.50-7.53 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

20 Ejemplo 78

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(quinolin-6-iloxi)etil]bencil} piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.47-2.51 (4H, m),

3.17 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.53 (2H, s), 3.64-3.66 (2H, m),
 3.73-3.76 (2H, m), 4.30 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.13 (2H, s),
 6.81 (1H, d, J = 15.1 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.06
 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.26-7.41 (11H, m), 7.45-7.61 (3H, m),
 5 7.81 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.98-8.03 (2H, m), 8.74-8.78 (1H,
 m).

Ejemplo 79

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-
metilfenil]-1-(4-{4-[2-(2,3-dimetilfenoxi)etil]bencil}

10 piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.12 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.25
 (3H, s), 2.47-2.48 (4H, m), 3.10 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.52
 (2H, s), 3.63-3.65 (2H, m), 3.73-3.76 (2H, m), 4.15 (2H, t, J
 = 7.2 Hz), 5.14 (2H, s), 6.68 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.76 (1H,
 15 d, J = 7.6 Hz), 6.80 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.94 (1H, d, J =
 8.8 Hz), 7.02 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.25-7.31 (7H, m), 7.38-
 7.41 (2H, m), 7.45-7.59 (3H, m), 7.81 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 80

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-
 20 metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3-metilfenoxi)etil]bencil} piperazin-
1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.47-
 2.48 (4H, m), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.63-
 3.65 (2H, m), 3.73-3.75 (2H, m), 4.15 (2H, t, J = 7.1 Hz),
 25 5.13 (2H, s), 6.68-6.83 (4H, m), 6.94 (1H, d, J = 9.0 Hz),

7.15 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.22-7.30 (7H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 7.44-7.60 (3H, m), 7.81 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 81

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3,5-dimetilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.27 (6H, s), 2.48-2.49 (4H, m), 3.07 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.63-3.65 (2H, m), 3.73-3.76 (2H, m), 4.14 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.13 (2H, s), 6.53 (2H, s), 6.59 (1H, s), 6.80 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.26-7.31 (7H, m), 7.38-7.59 (5H, m), 7.81 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 82

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.85 (1H, septeto, $J = 7.1$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.75 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.16 (2H, s), 6.79 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.19 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.24-7.35 (8H, m), 7.38-7.41 (2H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

Ejemplo 83

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-3-
metoxifenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}
bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.55-
 2.56 (4H, m), 2.82-2.87 (1H, m), 3.07 (2H, t, $J = 7.0$ Hz),
 3.59 (2H, s), 3.67-3.69 (2H, m), 3.76-3.79 (2H, m), 3.80 (3H,
 s), 4.14 (3H, t, $J = 6.3$ Hz), 5.15 (2H, s), 6.77 (1H, d, $J =$
 15.4 Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.8$ Hz),
 10 7.06-7.15 (5H, m), 7.22-7.32 (6H, m), 7.34-7.42 (2H, m),
 7.49-7.54 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.87 (1H, d, J
 = 2.9 Hz).

Ejemplo 84

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-3-
 15 metoxifenil]-1-(4-{4-[2-(3-metilfenoxi)etil]bencil}
piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.31 (3H, s), 2.52-2.54 (4H, m),
 3.08 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.56 (2H, s), 3.66-3.68 (2H, m),
 3.75-3.78 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J = 7.0$ Hz),
 20 5.15 (2H, s), 6.68-6.80 (4H, m), 6.92 (1H, d, $J = 8.8$ Hz),
 7.06-7.18 (4H, m), 7.25-7.32 (6H, m), 7.33-7.42 (2H, m),
 7.50-7.53 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.87 (1H, d, J
 = 2.9 Hz).

Ejemplo 85

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metoxifenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.46-2.49 (4H, m), 3.07 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.52 (2H, s), 3.64-3.66 (2H, m), 3.73-3.76 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.12 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.14 (2H, s), 6.77-6.84 (3H, m), 6.89-6.97 (3H, m), 7.07-7.15 (3H, m), 7.23-7.30 (6H, m), 7.33-7.41 (2H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 7.64
10 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 86

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metoxifenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.28 (3H, s), 2.48-2.49 (4H, m), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.64-3.66 (2H, m), 3.74-3.76 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.14 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.15 (2H, s), 6.76-6.82 (3H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.06-7.10 (4H, m), 7.13-7.16 (1H, m), 7.24-7.31 (6H, m),
20 7.34-7.41 (2H, m), 7.50-7.54 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 87

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-
metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}
piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.40 (3H, s), 2.48 (4H, t, J =
 4.6 Hz), 3.07 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.63 (2H,
 brs), 3.75 (2H, brs), 4.13 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.17 (2H,
 s), 6.71 (1H, d, J = 15.1 Hz), 6.80-6.85 (2H, m), 6.89-
 6.99 (5H, m), 7.23-7.33 (6H, m), 7.36-7.42 (2H, m), 7.51-
 10 7.53 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 15.1 Hz), 7.94 (1H, d, J =
 3.2 Hz).

Ejemplo 88

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-
metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-
 15 1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.27 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.48
 (4H, brs), 3.07 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.51 (2H, s), 3.63 (2H,
 brs), 3.75 (2H, brs), 4.14 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.17 (2H, s),
 6.71 (1H, d, J = 15.1 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.89-
 20 6.91 (3H, m), 7.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.22-7.42 (8H, m),
 7.51-7.53 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 15.1 Hz), 7.94 (1H, d, J
 = 3.2 Hz).

Ejemplo 89

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.21 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.40 (3H, s), 2.48 (4H, brs), 2.85 (1H, septeto, J = 6.8 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.51 (2H, s), 3.63 (2H, brs), 3.75 (2H, brs), 4.15 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.17 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 15.1 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.89-6.91 (3H, m), 7.13
10 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.22-7.42 (8H, m), 7.51-7.53 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 15.1 Hz), 7.94 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 90

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-cloro-2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

p.f.: 127.3-128.5°C

Ejemplo 91

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-cloro-2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]

20 bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.53 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.74 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 7.2 Hz), 5.11 (2H, s), 6.78-6.85 (3H, m), 6.93-6.99 (3H, m), 7.12 (1H, td, J = 7.9, 1.1
25 Hz), 7.23-7.29 (5H, m), 7.36-7.41 (3H, m), 7.46 (1H, d, J =

2.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 92

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-cloro-2-fluorobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]

5 etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.85 (1H, septeto, J = 6.8 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.74 (2H, s), 4.15 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.10 (2H, s), 6.78-
10 6.85 (3H, m), 6.95 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.09-7.15 (3H, m), 7.24-7.29 (5H, m), 7.37-7.40 (3H, m), 7.46 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.80 (1H, d, J = 3.2 Hz).

Ejemplo 93

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2,3-difluorobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]
15 bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.75 (2H, s), 4.15 (2H, t, J = 7.1
20 Hz), 5.11 (2H, s), 6.78-6.82 (3H, m), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.09-7.19 (2H, m), 7.22-7.29 (6H, m), 7.38 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.46 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.1 Hz), 7.81 (1H, d, J = 3.2 Hz).

Ejemplo 94

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2,3-difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.85 (1H, septeto, $J = 7.1$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.75 (2H, s), 4.16 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 5.11 (2H, s), 6.78-6.85 (3H, m), 6.95 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.10-7.17 (4H, m),
10 7.22-7.29 (6H, m), 7.38 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

Ejemplo 95

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.80-2.90 (1H, m), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.64 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 4.15 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.18 (2H, s), 6.79 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.08 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.23-7.31 (6H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 7.51-7.54 (3H, m), 7.65 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

Ejemplo 96

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-
metoxifenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}
piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.47-2.48 (4H, m), 3.08 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.52 (2H, s), 3.64-3.66 (2H, m), 3.73-3.76 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.13 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.14 (2H, s), 6.76-6.83 (3H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.07-7.16 (3H, m), 7.20-7.31 (8H, m), 7.34-7.41 (2H, m), 7.50-7.53 (1H, m),
 10 7.64 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 97

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-
metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3,4-diclorofenoxi)etil]bencil}
piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.47-2.49 (4H, m), 3.08 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.52 (2H, s), 3.63-3.66 (2H, m), 3.73-3.76 (2H, m), 4.13 (2H, t, J = 6.8 Hz), 5.14 (2H, s), 6.72-6.83 (2H, m), 6.93-6.99 (2H, m), 7.22-7.32 (8H, m), 7.37-7.47 (3H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 15.4
 20 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 98

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-
il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}
piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.47-

2.49 (4H, m), 3.08 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.63-
 3.66 (2H, m), 3.73-3.76 (2H, m), 4.14 (2H, t, $J = 7.0$ Hz),
 4.98 (2H, s), 6.77-6.85 (3H, m), 6.92 (1H, d, $J = 9.0$ Hz),
 7.17-7.30 (11H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz), 7.45 (1H,
 5 s), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 99

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-
metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-nitrofenoxi)etil]bencil} piperazin-
1-il)prop-2-en-1-ona

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, brs), 3.14
 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.53 (2H, s), 3.65 (2H, brs), 3.74 (2H,
 brs), 4.27 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 5.14 (2H, brs), 6.80 (1H, d,
 $J = 15.4$ Hz), 6.95 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.24-7.32 (9H, m),
 7.38-7.41 (2H, m), 7.46 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.51-7.53 (1H,
 15 m), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 8.19
 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).

Ejemplo 100

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-
il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-nitrofenoxi)etil]bencil}
 20 piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.48
 (4H, brs), 3.14 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.53 (2H, s), 3.65 (2H,
 brs), 3.74 (2H, brs), 4.27 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 4.98 (2H,
 brs), 6.80 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.8$ Hz),
 25 6.94 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.25 (2H,

d, $J = 7.8$ Hz), 7.28-7.30 (5H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 8.19 (2H, d, $J = 9.3$ Hz).

Ejemplo 101

5 (E)-1-(4-{4-[2-(4-Metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-[3-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.21 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s),
10 3.60-3.85 (7H, m), 4.13 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.01 (2H, s), 6.76-6.86 (6H, m), 6.97 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.23-7.35 (8H, m), 7.40 (1H, s), 7.63 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 102

15 (E)-3-[3-Metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.21 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz),
20 3.52 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.74 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.01 (2H, s), 6.76-6.82 (3H, m), 6.84 (1H, dd, $J = 8.9, 0.6$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.07 (2H, dd, $J = 8.7, 0.6$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.23-7.35 (8H, m), 7.40 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.88
25 (1H, dd, $J = 3.2, 0.5$ Hz).

Ejemplo 103

(E)-3-[3-Metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 7.1 Hz), 2.21 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.85 (1H, septeto, J = 7.1 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.74 (2H, s), 4.15 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.01 (2H, s), 6.78 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.82-6.85 (3H, m), 6.97
10 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.11-7.15 (2H, m), 7.19 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.23-7.35 (8H, m), 7.40 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 104

(E)-3-[4-({5-[(2,3-Diclorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.21 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.85 (1H, septeto, J = 7.1 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.75 (2H, s), 4.15 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.16 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.82-6.85 (2H, m), 6.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.11-7.15 (2H, m), 7.23-7.27 (5H, m), 7.34-7.37 (2H, m), 7.41 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.45 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 3.2 Hz).

Ejemplo 105

(E)-3-[4-({5-[(2,3-Diclorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.21 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.74 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.16 (2H, s), 6.77-6.81 (3H, m), 6.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23-7.28 (5H, 10 m), 7.34-7.37 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.45 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 3.2 Hz).

Ejemplo 106

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.22 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.65-3.74 (4H, m), 4.14 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.16 (2H, s), 6.76-6.81 (3H, m), 6.87 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.23-7.32 (6H, m), 7.34-7.42 (4H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 7.63 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.91 (1H, d, J = 3.4 Hz).

Ejemplo 107

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-
metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}
piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.22 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.65-3.74 (4H, m), 4.13 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.16 (2H, s), 6.77-6.89 (4H, m), 6.92-6.99 (3H, m), 7.23-7.30 (6H, m), 7.32-7.42 (4H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

10 Ejemplo 108

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-
metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)
piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.22 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.8$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.75 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.16 (2H, s), 6.79 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 6.82-6.88 (3H, m), 6.98 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.11-7.15 (2H, m), 7.24-7.32 (5H, m), 7.34-7.41 (5H, m), 7.50-7.55 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 3.4$ Hz).

20 Ejemplo 109

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-
metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-
1-il)prop-2-en-1-ona

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.22 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.48

(4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.09 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.75 (2H, s), 4.16 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.16 (2H, s), 6.70-6.81 (4H, m), 6.87 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.15 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.24-7.41 (10H, m), 7.51-7.54 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 3.4$ Hz).

Ejemplo 110

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.28 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.75 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.16 (2H, s), 6.77-6.84 (3H, m), 6.97 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.15-7.45 (11H, m), 7.47-7.56 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J =$
15 2.9 Hz), 7.86 (1H, d, $J = 15.4$ Hz).

Ejemplo 111

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.75 (2H, s), 4.13 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 5.16 (2H, s), 6.77-6.84 (3H, m), 6.93-6.98 (3H, m), 7.19 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.23-7.35 (8H, m), 7.38-7.41 (2H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 7.61 (1H, d, J
25 = 15.4 Hz), 7.86 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

Ejemplo 112

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-(4-{4-[2-(3-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.32 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.09 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.75 (2H, s), 4.16 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.16 (2H, s), 6.69-6.77 (3H, m), 6.79 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.97 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.13-7.21 (2H, m), 7.24-7.35 (8H, m), 7.38-7.41 (2H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 113

(E)-1-(4-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-[2-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

- 15 p.f.: 124.3-125.0°C

- RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3.26 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.07 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.52-3.63 (4H, m), 4.13 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.02 (2H, s), 6.70 (1H, d, J = 15.1 Hz), 6.80-6.99 (7H, m), 7.19 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.23-7.35 (7H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 7.88-7.93 (2H, m).

Ejemplo 114

(E)-3-[2-Metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.27 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.40

(3H, s), 2.47 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.07 (2H, t, J = 7.1 Hz),
 3.51 (2H, s), 3.63-3.74 (4H, m), 4.14 (2H, t, J = 7.1 Hz),
 5.02 (2H, s), 6.70 (1H, d, J = 15.1 Hz), 6.78-6.81 (2H, m),
 6.86-6.91 (3H, m), 7.05-7.07 (2H, m), 7.19 (2H, d, J = 7.8
 5 Hz), 7.23-7.28 (4H, m), 7.30 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.33 (1H,
 dd, J = 8.8, 3.2 Hz), 7.05-7.53 (1H, m), 7.90 (1H, d, J =
 15.1 Hz), 7.92 (1H, d, J = 3.2 Hz).

Ejemplo 115

(E)-3-[2-Metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)
 10 fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)
piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.21 (6H, d, J = 7.1 Hz), 2.36
 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.47 (4H, brs), 2.85 (1H, septeto, J =
 7.1 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.51 (2H, s), 3.63-3.74
 15 (4H, m), 4.15 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.02 (2H, s), 6.70 (1H, d,
 J = 15.1 Hz), 6.81-6.85 (2H, m), 6.86-6.91 (3H, m), 7.11-7.14
 (2H, m), 7.19 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.23-7.35 (7H, m), 7.50-
 7.53 (1H, m), 7.88-7.93 (2H, m).

Ejemplo 116

20 (E)-1-(4-{4-[2-(4-Acetilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-
[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-
metilfenil]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9
 Hz), 2.55 (3H, s), 3.12 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s),
 25 3.64-3.74 (4H, m), 4.24 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.14 (2H, s),

6.80 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 6.91-6.95 (3H, m), 7.24-7.31 (7H, m), 7.38-7.41 (2H, m), 7.45-7.46 (1H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.91 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

5 Ejemplo 117

(E)-1-(4-(4-[2-(4-Acetilfenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.18 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.48
 10 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.55 (3H, s), 3.12 (2H, t, $J = 7.1$ Hz),
 3.53 (2H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 4.13 (2H, t, $J = 7.1$ Hz),
 4.98 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.90-6.94 (3H, m),
 7.19 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.24-7.30 (7H, m), 7.35 (1H, dd, J
 = 8.8, 3.2 Hz), 7.45 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.57 (1H, d, $J =$
 15 15.4 Hz), 7.79 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.90-7.94 (2H, m).

Ejemplo 118

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-(4-[2-(4-metilfenoxi)propil]bencil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.29 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.19
 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.47 (4H, t, $J = 5.0$
 Hz), 2.80 (1H, dd, $J = 13.7, 6.6$ Hz), 3.07 (1H, dd, $J = 13.7,$
 5.9 Hz), 3.51 (2H, s), 3.64 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 4.48-
 4.55 (1H, m), 4.98 (2H, s), 6.76-6.81 (3H, m), 6.91 (1H, d, J
 25 = 9.0 Hz), 7.06 (2H, dd, $J = 8.7, 0.6$ Hz), 7.18-7.30 (9H, m),

7.35 (1H, dd, J = 9.0, 3.1 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz),
7.56 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 3.1 Hz).

Ejemplo 119

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[1-(4-metilfenoxi)propan-2-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.40 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.19 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.18-3.27 (1H, m), 3.52 (2H, s), 3.64 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 3.93 (1H, dd, J = 9.3, 7.8 Hz), 4.06 (1H, dd, J = 9.3, 5.9 Hz), 4.98 (2H, s), 6.76-6.82 (3H, m), 6.91 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.23-7.30 (7H, m), 7.35 (1H, dd, J = 9.0, 3.1 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 3.1 Hz).

Ejemplo 120

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[1-(4-metilfenoxi)propan-2-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.40 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.19 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.49 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.20-3.25 (1H, m), 3.52 (2H, s), 3.65 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 3.93 (1H, dd, J = 9.3, 7.7 Hz), 4.06 (1H, dd, J = 9.3, 5.9 Hz), 5.14 (2H, s), 6.78 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.80 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.94 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.1 Hz),

7.22-7.32 (7H, m), 7.38-7.41 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.51-7.53 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.82 (1H, d, J = 3.2 Hz).

Ejemplo 121

5 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, d, J = 6.1 Hz), 2.19 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.47 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.80 (1H, 10 dd, J = 13.7, 6.3 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 13.7, 5.9 Hz), 3.51 (2H, s), 3.64 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 4.48-4.55 (1H, m), 5.14 (2H, s), 6.77-6.81 (3H, m), 6.94 (1H, dd, J = 8.8, 0.5 Hz), 7.06 (2H, dd, J = 8.7, 0.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.27-7.31 (3H, m), 7.38-7.41 15 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.51-7.53 (1H, m), 7.56 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.7 Hz).

Ejemplo 122

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil} bencil)- 20 1,4-diazepan-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.20-1.26 (6H, m), 1.91-1.93 (2H, m), 2.19-2.21 (3H, m), 2.63-2.67 (2H, m), 2.72-2.76 (2H, m), 2.80-2.89 (1H, m), 3.05-3.10 (2H, m), 3.62 (2H, s), 3.67-3.77 (4H, m), 4.12-4.17 (2H, m), 5.14 (2H, s), 6.74-6.86 (3H, m), 25 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.11-7.15 (2H, m), 7.22-7.32 (7H,

m), 7.37-7.41 (2H, m), 7.44-7.48 (1H, m), 7.50-7.55 (1H, m),
7.58-7.64 (1H, m), 7.82 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 123

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)-1,4-diazepan-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.20-1.23 (6H, m), 1.88-1.96 (2H, m), 2.19-2.20 (3H, m), 2.35 (3H, s), 2.63-2.67 (2H, m), 2.72-2.76 (2H, m), 2.80-2.89 (1H, m), 3.05-3.10 (2H, m), 3.62 (2H, s), 3.66-3.77 (4H, m), 4.09-4.17 (2H, m), 4.98 (2H, s), 6.74-6.86 (3H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.11-7.14 (2H, m), 7.16-7.30 (9H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.8, 3.2 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.58-7.63 (1H, m), 7.79 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 124

4-({[6-(2-Cloro-6-metil-4-{{(E)-3-oxo-3-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-1-en-1-il}fenoxi)piridin-3-il]oxi}metil)benzonitrilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 7.1 Hz), 2.19 (3H, s), 2.47-2.49 (4H, m), 2.81-2.88 (1H, m), 3.08 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.52 (2H, s), 3.63-3.65 (2H, m), 3.73-3.75 (2H, m), 4.15 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.09 (2H, s), 6.78-6.84 (3H, m), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.25-7.27 (4H, m), 7.27-7.30 (1H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.45 (1H, s), 7.52 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.56 (1H, d, J =

15.4 Hz), 7.68 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 125

4-[[[(6-{2-Cloro-6-metil-4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)

etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi}

5 piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.47-
2.48 (4H, m), 3.07 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.63-
3.65 (2H, m), 3.73-3.75 (2H, m), 4.14 (2H, t, $J = 7.0$ Hz),
5.08 (2H, s), 6.78-6.82 (3H, m), 6.95 (1H, d, $J = 8.8$ Hz),
10 7.06 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.25-7.29 (5H, m), 7.36 (1H, dd, J
= 8.9, 3.1 Hz), 7.45 (1H, s), 7.51 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.56
(1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.67 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.76 (1H, d,
 $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 126

15 [6-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)naftalen-2-il][4-
(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-
il]metanona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.41-
2.54 (4H, m), 2.84 (1H, septeto, $J = 6.8$ Hz), 3.07 (2H, t, J
20 = 7.1 Hz), 3.49-3.83 (4H, m), 3.52 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J =$
7.1 Hz), 5.19 (2H, s), 6.81-6.84 (2H, m), 6.96 (1H, d, $J =$
9.0 Hz), 7.10-7.14 (2H, m), 7.22-7.33 (7H, m), 7.39-7.42 (2H,
m), 7.47 (1H, dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 2.2$ Hz),
7.52-7.55 (1H, m), 7.76 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.85-7.88 (2H,
25 m), 7.96 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

Ejemplo 127

[6-({5-[(2,3-Difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)naftalen-2-il][4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]metanona

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.41-2.53 (4H, m), 2.84 (1H, septeto, $J = 6.8$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.48 (2H, brs), 3.52 (2H, s), 3.83 (2H, brs), 4.14 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.16 (2H, s), 6.81-6.84 (2H, m), 6.95-7.00 (1H, m), 7.09-7.18 (4H, m), 7.23-7.27 (5H, m), 7.32 (1H, 10 dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.86-7.89 (2H, m), 7.95 (1H, dd, $J = 3.2, 0.5$ Hz).

Ejemplo 128

15 (E)-3-[4-({5-[(4-Metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[1-(4-metilfenoxi)propan-2-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.12 (6H, s), 2.27 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.18-3.29 (1H, m), 3.52 (2H, s), 3.66 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 3.81 (3H, s), 3.92 (1H, dd, $J = 9.3, 7.7$ Hz), 4.06 (1H, dd, $J = 9.3, 5.9$ Hz), 4.95 (2H, s), 6.76-6.80 (4H, m), 6.91 (2H, dt, $J = 9.1, 2.7$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.23-7.34 (9H, m), 7.61 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.82 (1H, d, 25 $J = 3.2$ Hz).

Ejemplo 129

(E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-
dimetilfenil]-1-(4-{4-[1-(4-metilfenoxi)propan-2-
il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.40 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.12 (6H, s), 2.27 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.18-3.27 (1H, m), 3.52 (2H, s), 3.66 (2H, brs), 3.75 (2H, brs), 3.91-3.95 (1H, m), 4.06 (1H, dd, J = 9.2, 6.2 Hz), 4.99 (2H, s), 6.77-6.82 (4H, m), 7.05-7.09 (4H, m), 7.24-7.33 (7H, m), 7.36-7.39 (2H, m), 7.61
 10 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 130

(E)-3-[3,5-Dimetil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-
il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}
piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.12 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.52 (2H, s), 3.65 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 4.13 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.98 (2H, s), 6.76-6.84 (4H, m), 6.95 (2H, t, J = 8.5 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.24-7.33 (9H, m), 7.60 (1H, d, J =
 20 15.4 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 131

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-
dimetilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}
piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.12 (6H, s), 2.48 (4H, s), 3.07

(2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.65 (2H, brs), 3.76 (5H, brs), 4.12 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 5.13 (2H, s), 6.76-6.83 (6H, m), 7.26-7.29 (8H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 7.39-7.41 (1H, m), 7.51-7.52 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J = 15.1$ Hz),
 5 7.84 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

Ejemplo 132

(E)-3-[3,5-Dimetil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.12 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.05-08 (2H, m), 3.52 (3H, s), 3.65 (2H, brs), 3.76 (4H, brs), 4.11-4.15 (2H, m), 4.98 (2H, s), 6.76-6.86 (5H, m), 7.18 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.24-7.33 (10H, m), 7.60 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

15 Ejemplo 133

(E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.12 (6H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.65 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 4.13 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 5.13 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.80-6.84 (3H, m), 6.93-6.97 (2H, m), 7.23-7.31 (8H, m), 7.34-7.37 (1H, m), 7.38-7.40 (1H, m), 7.51-7.53 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

25

Ejemplo 134

(E)-3-[4-({5-[(4-Metoxibencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-3,5-
dimetilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)propil]bencil}
piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.28 (3H, d, J = 6.1 Hz), 2.12
 (6H, s), 2.27 (3H, s), 2.47 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.80 (1H,
 dd, J = 13.8, 6.5 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 13.8, 6.1 Hz),
 3.50 (2H, s), 3.65 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 3.81 (3H,
 s), 4.48-4.55 (1H, m), 4.95 (2H, s), 6.76-6.80 (4H, m),
 10 6.91 (2H, dt, J = 9.2, 2.3 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.8 Hz),
 7.19-7.34 (9H, m), 7.60 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.82 (1H, d,
 J = 2.9 Hz).

Ejemplo 135

(E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-3,5-
 15 dimetilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)propil]bencil}
piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.29 (3H, d, J = 6.1 Hz), 2.12
 (6H, s), 2.28 (3H, s), 2.47 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.80 (1H,
 dd, J = 13.7, 6.6 Hz), 3.07 (1H, dd, J = 13.7, 6.1 Hz),
 20 3.51 (2H, s), 3.65 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 4.48-4.56
 (1H, m), 4.98 (2H, s), 6.76-6.82 (4H, m), 7.04-7.10 (4H,
 m), 7.19-7.28 (6H, m), 7.32 (1H, dd, J = 9.0, 3.2 Hz),
 7.36-7.39 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.81 (1H, d,
 J = 3.2 Hz).

Ejemplo 136

(E)-3-[5-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil} piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.27 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.49 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.65-3.75 (4H, m), 4.14 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.16 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 15.1 Hz), 6.78-6.81 (2H, m), 6.95-6.96 (1H, m), 6.99 (1H, s), 7.05-7.08 (1H, m), 7.23-7.32 (7H, m), 7.37-
10 7.41 (2H, m), 7.51-7.53 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 15.1 Hz), 7.88-7.89 (1H, m).

Ejemplo 137

(E)-3-[5-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil) piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.21 (6H, d, J = 7.1 Hz), 2.37 (3H, s), 2.49 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.85 (1H, septeto, J = 7.1 Hz). 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.65-3.74 (4H, m), 4.15 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.16 (2H, s), 6.72 (1H, d, J =
20 15.4 Hz), 6.82-6.84 (2H, m), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.99 (1H, s), 7.11-7.14 (2H, m), 7.23-7.32 (6H, m), 7.37-7.41 (2H, m), 7.51-7.53 (1H, m), 7.58 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 3.2 Hz).

Ejemplo 138

(E)-3-[5-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.27 (3H, s), 2.49 (4H, brs),
 3.07 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.65-3.74 (4H,
 m), 4.13 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.16 (2H, s), 6.72 (1H, d,
 $J = 15.4$ Hz), 6.81-6.84 (2H, m), 6.93-6.99 (4H, m), 7.23-
 7.31 (6H, m), 7.38-7.40 (2H, m), 7.50-7.53 (1H, m), 7.58
 10 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.88 (1H, d, $J = 2.7$
 Hz).

Ejemplo 139

(E)-3-[5-Cloro-2-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.35
 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.85 (1H,
 septeto, $J = 6.8$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H,
 s), 3.64-3.74 (4H, m), 4.15 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.01 (2H,
 20 s), 6.72 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 6.81-6.85 (2H, m), 6.91-
 6.93 (1H, m), 6.97 (1H, s), 7.11-7.14 (2H, m), 7.19 (2H,
 d, $J = 7.8$ Hz), 7.23-7.30 (6H, m), 7.34-7.37 (1H, m), 7.58
 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 2.7$
 Hz).

Ejemplo 140

(E)-3-[5-Cloro-2-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.27 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.07 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 4.14 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.10 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 15.1 Hz), 6.78-6.81 (2H, m), 6.91-6.94 (1H, m), 6.97 (1H, s), 7.05-7.08 (2H, m), 7.19 (2H, d, J = 7.8 Hz),
10 7.23-7.30 (6H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.58 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 15.1 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.7 Hz).

Ejemplo 141

(E)-3-[5-Cloro-2-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.30 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.35-2.40 (4H, m), 3.00 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.48 (2H, s), 3.56-3.72 (4H, m), 4.16 (2H, t, J = 6.8 Hz), 5.07 (2H, s), 6.91-6.96 (2H, m), 7.05-7.12 (4H, m), 7.18-7.29 (7H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.1
20 Hz), 7.56-7.64 (2H, m), 7.86-7.87 (1H, m), 8.01 (1H, s).

Ejemplo 142

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.30 (6H, d, J = 6.1 Hz), 2.19

(3H, s), 2.49 (4H, d, $J = 4.6$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 7.0$ Hz),
 3.52 (2H, s), 3.64 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 4.10-4.15 (2H,
 m), 4.38-4.44 (1H, m), 5.14 (2H, s), 6.70-6.82 (5H, m), 6.94
 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.23-7.31 (7H, m), 7.38-7.41 (2H, m),
 5 7.45 (1H, s), 7.51-7.53 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz),
 7.81 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 143

(E)-3-[3,5-Dimetil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-
 il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]etil}
 10 bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.12
 (6H, s), 2.35 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.07 (2H, t,
 $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.65 (2H, brs), 3.74 (2H, brs),
 4.12 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.38-4.44 (1H, m), 4.98 (2H, s),
 15 6.76-6.82 (6H, m), 7.19 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.24-7.33 (9H,
 m), 7.61 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 144

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-
 il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]etil}
 20 bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.19
 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.49 (4H, d, $J = 4.4$ Hz), 3.07 (2H, t,
 $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.64 (2H, brs), 3.74 (2H, brs),
 4.12 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.38-4.44 (1H, m), 4.98 (2H, s),
 25 6.78-6.82 (5H, m), 6.92 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.19 (2H, d, $J =$

7.8 Hz), 7.23-7.31 (7H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.45 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 145

5 (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.30 (6H, d, J = 5.9 Hz), 2.12 (6H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.07 (2H, t, J = 7.1 Hz),
10 3.52 (2H, s), 3.65 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 4.12 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.38-4.44 (1H, m), 5.13 (2H, s), 6.77-6.83 (6H, m), 7.25-7.31 (8H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.39-7.41 (1H, m), 7.51-7.53 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.9 Hz).

15 Ejemplo 146

4-{[(6-{4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-Clorofenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.11 (6H, s), 2.47-2.48 (4H, m),
20 3.08 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.52 (2H, s), 3.64-3.66 (2H, m), 3.73-3.75 (2H, m), 4.14 (3H, t, J = 7.0 Hz), 5.09 (2H, s), 6.79-6.82 (4H, m), 7.20-7.28 (8H, m), 7.33 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.9 Hz).
25

Ejemplo 147

(E)-3-[2-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.07 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.65-3.74 (4H, m), 4.13 (2H, t, J = 4.9 Hz), 5.17 (2H, s), 6.76-6.84 (3H, m), 6.89-6.97 (3H, m), 7.03 (1H, s), 7.23-7.32 (6H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.51-7.53 (1H, m), 7.90-7.94 (2H, m).

10 Ejemplo 148

(E)-3-[2-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.12 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.35-2.42 (4H, m), 2.99 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.49 (2H, s), 3.57-3.71 (4H, m), 4.13 (2H, t, J = 6.8 Hz), 5.08 (2H, s), 6.79-6.83 (2H, m), 7.05-7.08 (3H, m), 7.11 (1H, s), 7.20 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.24-7.29 (5H, m), 7.33 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 9.0, 3.2 Hz), 7.75 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.90 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.97 (1H, s).

20 Ejemplo 149

(E)-3-[2-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.12 (3H, s), 2.30 (3H, s),

2.35-2.41 (4H, m), 3.00 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.49 (2H, s),
 3.57-3.71 (4H, m), 4.16 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 5.08 (2H, s),
 6.91-6.96 (2H, m), 7.06-7.12 (4H, m), 7.20 (2H, d, $J = 7.8$
 Hz), 7.24-7.29 (5H, m), 7.33 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.59 (1H,
 5 dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.90-7.91
 (1H, m), 7.97 (1H, s).

Ejemplo 150

(E)-3-[2-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-
metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil} piperazin-
 10 1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.48
 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s),
 3.64-3.74 (4H, m), 4.14 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.17 (2H, s),
 6.76-6.81 (3H, m), 6.89-6.91 (1H, m), 7.03-7.07 (3H, m),
 15 7.23-7.33 (6H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.51-7.53
 (1H, m), 7.90-7.94 (2H, m).

Ejemplo 151

(E)-3-[2-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-
il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)
 20 piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.19
 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.85 (1H,
 septeto, $J = 6.8$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s),
 3.64-3.74 (4H, m), 4.15 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.02 (2H, s),
 25 6.78 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.83 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.87

(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.01 (1H, s), 7.12 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.23-7.31 (6H, m), 7.34 (1H, dd, J = 9.0, 3.2 Hz), 7.44 (1H, s), 7.89-7.94 (2H, m).

Ejemplo 152

5 (E)-3-[2-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.21 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.85 (1H, septeto, J = 6.8
10 Hz), 3.07 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 4.15 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.17 (2H, s), 6.76-6.85 (3H, m), 6.89-6.91 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.11-7.15 (2H, m), 7.23-7.32 (6H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.51-7.54 (1H, m), 7.90-7.94 (2H, m).

15 Ejemplo 153

4-{{(6-{4-[(E)-3-(4-{4-[2-(3,5-Dimetilfenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.11 (6H, s), 2.27 (6H, s), 2.47-
20 2.48 (4H, m), 3.07 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.51 (2H, s), 3.64-3.66 (2H, m), 3.73-3.75 (2H, m), 4.14 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.08 (2H, s), 6.53 (2H, s), 6.58 (1H, s), 6.79 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.83 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.25-7.27 (6H, m), 7.33 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.61
25 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.79 (1H, d,

$J = 3.1 \text{ Hz}$).

Ejemplo 154

4-{[(6-{2,6-Dimetil-4-[(E)-3-oxo-3-(4-{4-[2-(quinolin-6-

iloxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-1-en-1-il]fenoxi}

5 piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.11 (6H, s), 2.47-2.49 (4H, m),
 3.17 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 3.53 (2H, s), 3.64-3.67 (2H, m),
 3.73-3.75 (2H, m), 4.30 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 5.08 (2H, s),
 6.79 (1H, d, $J = 15.1 \text{ Hz}$), 6.83 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.06
 10 (1H, d, $J = 2.4 \text{ Hz}$), 7.25 (2H, s), 7.29-7.34 (6H, m), 7.37
 (1H, dd, $J = 9.3, 2.9 \text{ Hz}$), 7.51 (2H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.61
 (1H, d, $J = 15.1 \text{ Hz}$), 7.67 (2H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.79 (1H, d,
 $J = 2.9 \text{ Hz}$), 7.98-8.00 (2H, m), 8.75 (1H, dd, $J = 4.2, 1.2$
 Hz).

15 Ejemplo 155

2-([6-(2,6-Dimetoxi-4-{(E)-3-oxo-3-[4-(4-{2-[3-(propan-2-

il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-1-en-1-il}fenoxi)

piridin-3-il]oxi]metil}benzonitrilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2.49
 20 (4H, s), 2.83-2.90 (1H, m), 3.09 (2H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 3.53
 (2H, s), 3.66 (2H, brs), 3.76 (2H, brs), 3.80 (4H, s), 4.17
 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 5.22 (2H, s), 6.72 (1H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$),
 6.76-6.83 (5H, m), 6.97 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.19 (1H, t, $J =$
 7.9 Hz), 7.26-7.27 (6H, m), 7.38 (1H, dd, $J = 9.0, 2.9 \text{ Hz}$),
 25 7.42-7.46 (1H, m), 7.60-7.64 (3H, m), 7.70 (1H, d, $J = 7.8$

Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.7 Hz).

Ejemplo 156

2-{[(6-{4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]bencil}
piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetoxifenoxi}
 5 piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.49 (4H, brs), 3.08 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.53 (2H, s), 3.66 (2H, brs), 3.76 (2H, brs), 3.80 (6H, s), 4.13 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.22 (2H, s), 6.76-6.84 (5H, m), 6.93-6.98 (3H, m), 7.26 (4H, brs), 7.38 (1H, dd, J = 9.0, 2.9 Hz), 7.43-7.46 (1H, m), 7.60-7.64 (3H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.7 Hz).

Ejemplo 157

4-{[(6-{4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]bencil}
piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetoxifenoxi}
 15 piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.49 (4H, brs), 3.08 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.53 (2H, s), 3.66 (2H, brs), 3.76 (2H, brs), 3.79 (6H, s), 4.13 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.08 (2H, s), 6.77 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.79 (2H, s), 6.82 (2H, dd, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.93-6.97 (3H, m), 7.23-7.29 (4H, m), 7.32 (1H, dd, J = 9.0, 2.9 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 15.1 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 158

4-([6-(2,6-Dimetoxi-4-{(E)-3-oxo-3-[4-(4-{2-[3-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-1-en-1-il}fenoxi)piridin-3-il]oxi}metil)benzonitrilo

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.23 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.49 (4H, s), 2.82-2.88 (1H, m), 3.09 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.53 (2H, s), 3.66 (2H, brs), 3.76 (2H, brs), 3.79 (4H, s), 4.17 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.08 (2H, s), 6.72 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.76-6.83 (5H, m), 6.96 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.19 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.26-7.27 (4H, m), 7.32 (1H, dd, J = 9.0, 2.9 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 159

15 (E)-3-[4-([5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{3-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.12 (6H, s), 2.28 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.09 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.49 (2H, s), 3.65-3.74 (4H, m), 4.11 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.98 (2H, s), 6.76-6.82 (4H, m), 7.05-7.12 (6H, m), 7.18 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.25-7.26 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.36-7.39 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 3.1 Hz).

Ejemplo 160

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{3-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.09 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.49 (2H, s), 3.65-3.74 (4H, m), 4.12 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.98 (2H, s), 6.78-6.81 (3H, m), 6.91 (1H, dd, J = 8.9, 0.6 Hz), 7.06-7.12 (4H, m), 7.17-7.20 (3H, m), 7.28-7.30 (3H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.56 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 3.1, 0.6 Hz).

Ejemplo 161

15 (E)-1-(4-{4-[2-(3,4-Dimetilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)prop-2-en-1-ona

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.12 (6H, s), 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.47-2.49 (4H, m), 3.07 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.52 (2H, s), 3.64-3.66 (2H, m), 3.73-3.76 (2H, m), 4.14 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.05 (2H, s), 6.64 (1H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz), 6.71 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.79 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.83 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.26-7.27 (6H, m), 7.32-7.35 (3H, m), 7.61 (1H, d, J = 15.1 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.62 (2H, d, J = 5.6 Hz).

Ejemplo 162

4-[[(6-{5-Cloro-2-metil-4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.18 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.07 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 4.14 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.12 (2H, s), 6.77-6.81 (3H, m), 6.90-6.92 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.05-7.08 (2H, m), 7.23-7.28 (4H, m), 7.36 (1H, dd, J = 9.0, 3.2 Hz),
10 7.45 (1H, s), 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.68-7.70 (2H, m), 7.87 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.92 (1H, d, J = 15.4 Hz).

Ejemplo 163

4-[[(6-{2-Cloro-4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-5-metilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.37 (3H, s), 2.49 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.07 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.53 (2H, s), 3.65-3.75 (4H, m), 4.13 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.11 (2H, s), 6.73 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.80-6.85 (2H, m), 6.92-6.99 (4H, m), 7.23-7.28 (4H, m), 7.36 (1H, dd, J = 9.0, 3.2 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.5 Hz),
20 7.58 (1H, s), 7.67-7.70 (2H, m), 7.81-7.85 (2H, m).

Ejemplo 164

4-([6-(5-Cloro-4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-metilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil)benzonitrilo

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.18 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.07 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 4.13 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.12 (2H, s), 6.77-6.85 (3H, m), 6.90-6.99 (3H, m), 7.03 (1H, s), 7.23-7.28 (4H, m), 7.36 (1H, dd, J = 9.0, 3.2 Hz), 7.45 (1H, s), 7.52-7.54 (2H, m),
10 7.68-7.71 (2H, m), 7.87 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.92 (1H, d, J = 15.4 Hz).

Ejemplo 165

4-([6-(2-Cloro-5-metil-4-{(E)-3-oxo-3-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il]prop-1-en-1-il}fenoxi)piridin-3-il)oxi]metil)benzonitrilo

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.21 (6H, d, J = 7.1 Hz), 2.37 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.85 (1H, septeto, J = 7.1 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.64-3.75 (4H, m), 4.15 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.11 (2H, s), 6.73 (1H, d, J =
20 15.4 Hz), 6.81-6.85 (2H, m), 6.96 (1H, dd, J = 8.8, 0.5 Hz), 6.99 (1H, s), 7.11-7.14 (2H, m), 7.23-7.28 (4H, m), 7.36 (1H, dd, J = 8.8, 3.2 Hz), 7.51-7.53 (2H, m), 7.58 (1H, s), 7.67-7.70 (2H, m), 7.81-7.85 (2H, m).

Ejemplo 166

4-([6-(5-Cloro-2-metil-4-{(E)-3-oxo-3-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-1-en-1-il}fenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.21 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.18 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.85 (1H, septeto, J = 6.8 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.64-3.75 (4H, m), 4.15 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.12 (2H, s), 6.77-6.85 (3H, m), 6.90-6.92 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.11-7.14 (2H, m), 7.23-
10 7.28 (4H, m), 7.36 (1H, dd, J = 9.0, 3.2 Hz), 7.45 (1H, s), 7.52-7.54 (2H, m), 7.68-7.71 (2H, m), 7.86-7.87 (1H, m), 7.92 (1H, d, J = 15.4 Hz).

Ejemplo 167

4-([6-(2-Cloro-5-metil-4-{(E)-3-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.27 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.49 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.64-3.75 (4H, m), 4.14 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.11
20 (2H, s), 6.73 (1H, d, J = 15.1 Hz), 6.78-6.81 (2H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.99 (1H, s), 7.05-7.08 (2H, m), 7.23-7.28 (4H, m), 7.36 (1H, dd, J = 8.8, 3.2 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.58 (1H, s), 7.67-7.69 (2H, m), 7.81-7.85 (2H, m).

Ejemplo 168

(E)-1-(4-{4-[2-(2-Clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-[3,5-dimetil-4-({5-[(6-metilpiridin-2-il)metoxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.11 (6H, s), 2.47-2.48 (4H, m),
2.55 (3H, s), 3.14 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.52 (2H, s), 3.64-
3.66 (2H, m), 3.73-3.75 (2H, m), 4.21 (2H, t, J = 7.0 Hz),
5.12 (2H, s), 6.78-6.81 (2H, m), 6.85-6.89 (2H, m), 7.08 (1H,
d, J = 7.8 Hz), 7.16-7.18 (1H, m), 7.24-7.30 (7H, m), 7.33-
10 7.37 (2H, m), 7.58-7.63 (2H, m), 7.84 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 169

(E)-1-(4-{4-[2-(3-Clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.11 (6H, s), 2.47-2.49 (4H, m),
3.08 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.52 (2H, s), 3.64-3.67 (2H, m),
3.73-3.75 (2H, m), 4.15 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.05 (2H, s),
6.79-6.83 (3H, m), 6.89-6.91 (2H, m), 7.16-7.18 (1H, m),
7.25-7.27 (6H, m), 7.32-7.35 (3H, m), 7.61 (1H, d, J = 15.4
20 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.62 (2H, d, J = 5.9 Hz).

Ejemplo 170

(E)-3-(4-{[5-(1,3-Benzotiazol-6-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}-3,5-dimetoxifenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.30 (6H, d, J = 6.1 Hz), 2.49

(4H, s), 3.07 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.65 (2H, brs), 3.75 (2H, brs), 3.79 (6H, s), 4.12 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.41 (1H, septeto, $J = 6.1$ Hz), 5.18 (2H, s), 6.75-6.79 (3H, m), 6.81 (4H, s), 6.95 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.26 (4H, brs),
 5 7.35 (1H, dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 8.02 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 9.01 (1H, s).

Ejemplo 171

(E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-3-metilbencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.12 (6H, s), 2.37 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.09 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.49 (2H, s), 3.66-3.73 (4H, m), 4.10 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.99 (2H, s),
 15 6.76-6.85 (4H, m), 6.93-7.00 (2H, m), 7.05-7.13 (4H, m), 7.18 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.25-7.26 (2H, m), 7.32 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz), 7.36-7.39 (2H, m), 7.61 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 3.1$ Hz).

Ejemplo 172

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-3-metilbencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.09 (2H, t, $J = 7.3$ Hz),
 25 3.49 (2H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 4.10 (2H, t, $J = 7.3$ Hz),

4.99 (2H, s), 6.78-6.84 (3H, m), 6.90-7.00 (3H, m), 7.10-7.13 (2H, m), 7.17-7.20 (3H, m), 7.28-7.30 (3H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 3.1$ Hz).

5 Ejemplo 173

(E)-3-(4-{[5-(1,3-Benzotiazol-6-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.49 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.53 (2H, s), 3.66 (2H, brs), 3.75 (2H, brs), 3.79 (6H, s), 4.13 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.18 (2H, s), 6.75-6.79 (3H, m), 6.81-6.84 (2H, m), 6.93-6.98 (3H, m), 7.24 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 8.02 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 9.01 (1H, s).

Ejemplo 174

(E)-1-(4-{4-[2-(4-ter-butilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-[4-({5-[(3,4-difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.29 (9H, s), 2.48 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.63-3.74 (4H, m), 4.16 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.99 (2H, s), 6.79 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.82-6.86 (2H, m), 6.96 (1H, dd, $J = 9.0, 0.5$ Hz), 7.10-7.37 (13H, m), 7.60 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.81 (1H, dd,

$J = 3.1, 0.6 \text{ Hz}$).

Ejemplo 175

4-([6-(2,6-Dimetil-4-((E)-3-[4-(4-{2-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]etil)bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il}fenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.11 (6H, s), 2.43 (3H, s), 2.47-2.48 (4H, m), 3.08 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 3.51 (2H, s), 3.64-3.66 (2H, m), 3.73-3.75 (2H, m), 4.49 (2H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 5.09 (2H, s), 6.51 (1H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 6.69-6.70 (1H, m), 6.79 (1H, d, $J = 15.4 \text{ Hz}$), 6.83 (1H, d, $J = 8.9 \text{ Hz}$), 7.25-7.26 (6H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 8.9, 2.9 \text{ Hz}$), 7.43-7.45 (1H, m), 7.52 (2H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.60 (1H, d, $J = 15.4 \text{ Hz}$), 7.68 (2H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.80 (1H, d, $J = 2.9 \text{ Hz}$).

Ejemplo 176

(E)-3-[4-([5-[(3,4-Difluorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi)-3-fluorofenil]-1-(4-[4-[(4-metilfenoxi)acetil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
p.f.: 152.9-154.3°C

Ejemplo 177

(E)-3-[3-Cloro-4-([5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi)-5-metilfenil]-1-(4-[4-[(4-metilfenoxi)acetil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.20 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.50 (4H, t, $J = 5.0 \text{ Hz}$), 3.60 (2H, s), 3.67-3.76 (4H, m), 5.14 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J = 15.4 \text{ Hz}$), 6.83-6.87

(2H, m), 6.95 (1H, dd, J = 9.0, 0.5 Hz), 7.08 (2H, dd, J = 8.7, 0.6 Hz), 7.25-7.32 (3H, m), 7.38-7.41 (2H, m), 7.46-7.53 (4H, m), 7.58 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 2.9, 0.5 Hz), 7.97-8.00 (2H, m).

5 Ejemplo 178

(E)-1-(4-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-3-metilbencil}
piperazin-1-il)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-
il}oxi)-3,5-dimetilfenil]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.12 (6H, s), 2.37 (3H, s), 2.48
 10 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.09 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.49 (2H, s),
 3.66 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 3.81 (3H, s), 4.10 (2H, t, J
 = 7.3 Hz), 4.95 (2H, s), 6.76-6.85 (4H, m), 6.89-7.00 (4H,
 m), 7.10-7.13 (2H, m), 7.18 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.25-7.26
 (2H, m), 7.30-7.34 (3H, m), 7.61 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.82
 15 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 179

4-{[(6-{2-Fluoro-4-[(E)-3-(4-{4-[(4-metilfenoxi)acetil]
bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi}piridin-3-
il)oxi]metil}benzonitrilo

20 p.f.: 137.1-137.9°C

Ejemplo 180

4-({[6-(2-Fluoro-4-{(E)-3-oxo-3-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)
fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-1-en-1-il}fenoxi)
piridin-3-il]oxi}metil}benzonitrilo

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 7.1 Hz), 2.48 (4H,

t, $J = 5.0$ Hz), 2.85 (1H, septeto, $J = 7.1$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.63-3.74 (4H, m), 4.15 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.11 (2H, s), 6.79 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.82-6.85 (2H, m), 6.97 (1H, dd, $J = 8.9, 0.6$ Hz), 7.11-7.15 (2H, m),
 5 7.19 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.23-7.38 (7H, m), 7.51-7.54 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.67-7.70 (2H, m), 7.81 (1H, dd, $J = 3.2, 0.5$ Hz).

Ejemplo 181

(E)-3-(3,5-Dimetil-4-{[5-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.12 (6H, s), 2.27 (3H, s), 2.46-2.49 (4H, m), 3.07 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.65-3.74 (4H, m), 4.14 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.76-15 6.83 (4H, m), 7.05-7.08 (2H, m), 7.23-7.28 (6H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 8.83 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

Ejemplo 182

(E)-3-(3,5-Dimetil-4-{[5-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.12 (6H, s), 2.47 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.65-3.74 (4H, m), 4.13 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.22 (2H, s), 6.76-6.84 (4H, 25 m), 6.92-6.97 (2H, m), 7.23-7.28 (6H, m), 7.36-7.40 (2H, m),

7.60 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.83-8.84 (1H, m).

Ejemplo 183

(E)-3-(3,5-Dimetil-4-{[5-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.21 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.12 (6H, s), 2.47 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.85 (1H, septeto, J = 6.8 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.51 (2H, s), 3.65-3.74 (4H, m), 4.15 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.22 (2H, s), 6.77-6.85 (4H, m), 7.11-7.15 (2H, m), 7.23-7.28 (6H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 3.2, 2.7 Hz), 8.83 (1H, d, J = 2.0 Hz).

Ejemplo 184

(E)-3-[4-({5-[(4-Metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{3-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.12 (6H, s), 2.28 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.09 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.49 (2H, s), 3.66 (2H, brs), 3.75 (2H, brs), 3.81 (3H, s), 4.11 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.95 (2H, s), 6.76-6.82 (4H, m), 6.91 (2H, dt, J = 9.1, 2.4 Hz), 7.06-7.13 (4H, m), 7.18 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.25-7.26 (2H, m), 7.30-7.34 (3H, m), 7.61 (1H, d, J = 15.1 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 185

4-{[(6-{4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-3-
metilbencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-
dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.11 (6H, s), 2.37 (3H, s),
2.48 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.09 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.65
(2H, brs), 3.75 (2H, brs), 4.10 (2H, t, J = 7.3 Hz), 5.09
(2H, s), 6.76-6.85 (4H, m), 6.93-6.98 (2H, m), 7.10-7.13
(2H, m), 7.18 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.25-7.26 (4H, m), 7.33
10 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61
(1H, d, J = 15.4 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.79 (1H,
d, J = 3.1 Hz).

Ejemplo 186

(E)-3-{3-Cloro-4-[(5-{[4-(difluorometoxi)bencil]oxi}piridin-
15 2-il)oxi]-5-metilfenil}-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]
bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.47-
2.49 (4H, m), 3.06-3.09 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.64 (2H,
brs), 3.74 (2H, brs), 4.11-4.16 (2H, m), 5.00 (2H, s), 6.51
20 (1H, t, J = 73.8 Hz), 6.80 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.80 (2H, d,
J = 8.3 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.3
Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.26 (4H, brs), 7.28 (1H,
brs), 7.36 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.3
Hz), 7.45 (1H, brs), 7.56 (1H, d, J = 15.3 Hz), 7.78 (1H, d,
25 J = 2.9 Hz).

Ejemplo 187

(E)-1-(4-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)-
3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-3,5-
dimetilfenil]prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.29 (3H, d, J = 6.1 Hz), 2.12
 (6H, s), 2.46 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 13.7,
 6.3 Hz), 3.05 (1H, dd, J = 13.7, 6.1 Hz), 3.51 (2H, s), 3.64-
 3.74 (4H, m), 3.81 (3H, s), 4.43-4.51 (1H, m), 4.95 (2H, s),
 6.76-6.82 (4H, m), 6.90-6.96 (4H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.1
 10 Hz), 7.24-7.26 (4H, m), 7.30-7.34 (3H, m), 7.61 (1H, d, J =
 15.4 Hz), 7.82 (1H, d, J = 3.2 Hz).

Ejemplo 188

(E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-3,5-
dimetilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)propil]bencil}
 15 piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.29 (3H, d, J = 6.1 Hz), 2.12
 (6H, s), 2.47 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.81 (1H, dd, J = 13.7,
 6.3 Hz), 3.05 (1H, dd, J = 13.7, 6.1 Hz), 3.51 (2H, s), 3.65
 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 4.43-4.51 (1H, m), 4.98 (2H, s),
 20 6.76-6.82 (4H, m), 6.91-6.95 (2H, m), 7.05-7.09 (2H, m), 7.19
 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.24-7.26 (4H, m), 7.32 (1H, dd, J =
 8.9, 3.1 Hz), 7.36-7.40 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 15.4 Hz),
 7.81 (1H, d, J = 3.1 Hz).

Ejemplo 189

(E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-3,5-
dimetilfenil]-1-(4-{2-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]
bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.12 (6H, s), 2.28 (3H, s),
 2.36 (3H, s), 2.47 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.04 (2H, t, J =
 7.2 Hz), 3.47 (2H, s), 3.63 (2H, brs), 3.71 (2H, brs),
 4.14 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.99 (2H, s), 6.79 (1H, d, J =
 15.6 Hz), 6.79-6.82 (2H, m), 7.05-7.09 (5H, m), 7.19 (1H,
 10 d, J = 7.3 Hz), 7.25-7.26 (4H, m), 7.32 (1H, dd, J = 8.9,
 3.1 Hz), 7.36-7.39 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 15.6 Hz),
 7.81 (1H, d, J = 3.1 Hz).

Ejemplo 190

(E)-3-[4-({5-[(4-Metoxibencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-3,5-
 15 dimetilfenil]-1-(4-{2-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}
piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.12 (6H, s), 2.28 (3H, s),
 2.37 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.04 (2H, t, J =
 7.3 Hz), 3.47 (2H, s), 3.63 (2H, brs), 3.71 (2H, brs),
 20 3.81 (3H, s), 4.14 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.95 (2H, s),
 6.77-6.82 (3H, m), 6.91 (2H, dt, J = 9.3, 2.4 Hz), 7.06-
 7.09 (3H, m), 7.19 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.25-7.26 (4H, m),
 7.30-7.34 (3H, m), 7.61 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.82 (1H, d,
 J = 2.7 Hz).

Ejemplo 191

4-([6-(2-Cloro-4-{(E)-3-[4-(4-{2-[4-(2-hidroxietil)fenoxi]etil})bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il}-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.74-1.76 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.47-2.49 (4H, m), 2.80 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.63-3.65 (2H, m), 3.73-3.75 (2H, m), 3.81 (2H, t, J = 6.5 Hz), 4.15 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.09 (2H, s), 6.80-6.84 (3H, m), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.25-7.27 (5H, m), 7.36-7.38 (1H, m), 7.45-7.58 (4H, m), 7.68 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.7 Hz).

Ejemplo 192

15 4-{[(6-{2-Cloro-6-metil-4-[(E)-3-oxo-3-{4-[4-(2-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)etil})bencil)piperazin-1-il}prop-1-en-1-il]fenoxi)piridin-3-il]oxi]metil)benzonitrilo

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.09 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 4.58 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.09 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 5.1 Hz), 6.82 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.96 (1H, dd, J = 9.0, 0.5 Hz), 7.24-7.29 (5H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.51-7.59 (3H, m), 7.68 (2H, dt, J = 8.2, 1.7 Hz), 7.74-7.77 (2H, m), 8.42-8.43 (1H, m).

Ejemplo 193

4-([6-(4-[(E)-3-(4-(4-[2-(4-Clorofenoxi)etil]-3-fluorobencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi)piridin-3-il)oxi]metil)benzonitrilo

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.11 (6H, s), 2.47-2.48 (4H, m),
 3.11 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.51 (2H, s), 3.65-3.67 (2H, m),
 3.73-3.76 (2H, m), 4.15 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.09 (2H, s),
 6.79-6.82 (4H, m), 7.04-7.07 (2H, m), 7.21-7.25 (5H, m), 7.33
 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.61
 10 (1H, d, J = 15.1 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.79 (1H, d,
 J = 2.9 Hz).

Ejemplo 194

4-([6-(4-[(E)-3-[4-(2-Fluoro-4-{2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil)bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-
 15 dimetilfenoxi)piridin-3-il]oxi]metil)benzonitrilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.11 (6H, s), 2.51-2.53 (4H, m),
 3.10 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.61 (2H, s), 3.65-3.67 (2H, m),
 3.73-3.76 (2H, m), 4.21 (2H, t, J = 6.7 Hz), 5.09 (2H, s),
 6.78-6.83 (2H, m), 6.96-7.03 (4H, m), 7.27-7.32 (4H, m),
 20 7.52-7.53 (4H, m), 7.60 (1H, d, J = 15.1 Hz), 7.67 (2H, d, J
 = 8.1 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 195

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.10 (3H, d, $J = 1.5$ Hz), 2.18 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.45 (4H, brs), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.54-3.75 (4H, brs), 4.14 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.99 (2H, s), 6.41 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 6.77-6.93 (2H, m), 6.90 (1H, dd, $J = 9.0, 0.5$ Hz), 7.02-7.11 (3H, m), 7.18 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.22-7.31 (7H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz), 7.80 (1H, dd, $J = 2.9, 0.5$ Hz).

Ejemplo 196

15 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 2.36 (3H, s), 2.44 (4H, dt, $J = 17.3, 4.9$ Hz), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.8$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.53 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.72 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 4.15 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.99 (2H, s), 6.23 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 6.80-6.88 (2H, m), 6.91 (1H, dd, $J = 8.8, 0.5$ Hz), 7.09-7.15 (2H, m), 7.18 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.22-7.31 (7H, m), 7.32-7.39 (2H, m), 7.80 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

Ejemplo 197

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, d, J = 1.2 Hz), 2.28 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.44 (4H, dt, J = 17.1, 4.9 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.51 (2H, s), 3.53 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.72 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.14 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.98 (2H, s), 6.23 (1H, d, J = 1.2 Hz), 6.76-6.82 (2H, m),
10 6.91 (1H, dd, J = 8.8, 0.5 Hz), 7.04-7.09 (2H, m), 7.18 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.21-7.31 (7H, m), 7.33-7.39 (2H, m), 7.80 (1H, dd, J = 2.9, 0.5 Hz).

Ejemplo 198

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, d, J = 1.2 Hz), 2.36 (3H, s), 2.44 (4H, dt, J = 16.7, 4.9 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.53 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.72
20 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.13 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.99 (2H, s), 6.23 (1H, d, J = 1.0 Hz), 6.79-6.87 (2H, m), 6.89-7.01 (3H, m), 7.16-7.31 (9H, m), 7.32-7.39 (2H, m), 7.80 (1H, dd, J = 2.9, 0.5 Hz).

Ejemplo 199

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(3-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.32 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.599-3.80 (4H, m), 4.16 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.16 (2H, s), 6.67-6.84 (4H, m), 6.97 (1H, dd, J = 8.8, 0.5 Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.24-7.32 (6H, m), 7.36-7.42 (3H, m), 7.48-7.55 (1H, m), 7.58-7.63
10 (2H, m), 7.87 (1H, d, J = 2.7 Hz).

Ejemplo 200

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.59-3.80 (4H, m), 4.13 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.16 (2H, s), 6.78-6.86 (3H, m), 6.91-7.00 (3H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.22-7.34 (6H, m), 7.36-7.43 (3H, m), 7.48-7.55 (1H, m), 7.56-7.63 (2H, m), 7.87
20 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 201

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.21 (6H, d, J = 7.1 Hz), 2.48

(4H, t, J = 4.9 Hz), 2.85 (1H, septeto, J = 7.1 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.60-3.80 (4H, m), 4.15 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.16 (2H, s), 6.77-6.88 (3H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.10-7.18 (3H, m), 7.23-7.33 (6H, m),
 5 7.37-7.44 (3H, m), 7.49-7.56 (1H, m), 7.66-7.64 (2H, m), 7.87 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 202

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil} piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.28 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.60-3.80 (4H, m), 4.15 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.16 (2H, s), 6.77-6.84 (3H, m), 6.97 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.04-7.10 (2H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.23-7.33 (6H, m), 7.37-7.43 (3H, m), 7.48-7.55 (1H, m), 7.56-7.64 (2H, m), 7.88 (1H, d, J = 3.2 Hz).

Ejemplo 203

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3-etoxifenoxi)etil]bencil} piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.60-3.80 (4H, m), 4.00 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.14 (2H, q, J = 7.7 Hz), 5.14 (2H, s), 6.43-6.52 (3H, m),
 25 6.80 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.10-

7.60 (13H, m), 7.81 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 204

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}

5 piperazin-1-il)-2-metilprop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.09-2.13 (3H, m), 2.18 (3H, s),
2.36 (3H, s), 2.45 (4H, brs), 3.07 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.52
(2H, s), 3.62 (4H, brs), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.99 (2H,
s), 6.41 (1H, brs), 6.79-6.86 (2H, m), 6.88-6.99 (3H, m),
10 7.09 (1H, s), 7.19 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.24-7.32 (7H, m),
7.32-7.38 (1H, m), 7.80 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 205

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-

15 etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.21 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.10
(3H, d, J = 1.7 Hz), 2.18 (3H, s), 2.45 (4H, brs), 2.85
(1H, septeto, J = 6.8 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52
(2H, s), 3.61 (4H, brs), 4.15 (2H, t, J = 7.3 Hz), 5.14
20 (2H, s), 6.39-6.43 (1H, m), 6.80-6.86 (2H, m), 6.93 (1H,
dd, J = 9.0, 0.5 Hz), 7.06-7.15 (3H, m), 7.24-7.32 (7H,
m), 7.37-7.42 (2H, m), 7.49-7.55 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J
= 3.2, 0.5 Hz).

Ejemplo 206

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-2-metilprop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.11 (3H, d, J = 1.7 Hz), 2.18 (3H, s), 2.45 (4H, brs), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.62 (4H, brs), 4.13 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.14 (2H, s), 6.39-6.43 (1H, m), 6.79-6.86 (2H, m), 6.91-7.00 (3H, m), 7.08-7.11 (1H, m), 7.24-7.32 (7H, m), 7.36-7.42 (2H, m),
10 7.49-7.55 (1H, m), 7.83 (1H, d, J = 3.2 Hz).

Ejemplo 207

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metil-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.10 (3H, d, J = 1.5 Hz), 2.18 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.45 (4H, brs), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.62 (4H, brs), 4.14 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.14 (2H, s), 6.39-6.43 (1H, m), 6.77-6.83 (2H, m), 6.93 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.03-7.12 (3H, m), 7.24-7.32 (7H, m), 7.36-
20 7.42 (2H, m), 7.49-7.56 (1H, m), 7.83 (1H, d, J = 3.2 Hz).

Ejemplo 208

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.10 (3H, d, J = 1.5 Hz), 2.18

(3H, s), 2.28 (3H, s), 2.45 (4H, brs), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.62 (4H, brs), 4.14 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.14 (2H, s), 6.39-6.43 (1H, m), 6.77-6.83 (2H, m), 6.93 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.03-7.12 (3H, m), 7.24-7.32 (7H, m), 7.36-
5 7.42 (2H, m), 7.49-7.56 (1H, m), 7.83 (1H, d, J = 3.2 Hz).

Ejemplo 209

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.80 (3H, d, J = 1.5 Hz), 1.95 (3H, d, J = 1.5 Hz), 2.17 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.40-2.55 (4H, m), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.49-3.54 (4H, m), 3.73 (2H, brs), 4.14 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.99 (2H, s), 6.76-6.82 (2H, m), 6.88 (1H, dd, J = 8.8, 0.5 Hz), 6.96-
15 6.99 (1H, m), 7.00-7.08 (2H, m), 7.10 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.15-7.32 (8H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.7 Hz).

Ejemplo 210

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-2-metilbut-2-en-1-ona

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.80 (3H, d, J = 1.5 Hz), 1.95 (3H, d, J = 1.5 Hz), 2.17 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.40-2.56 (4H, m), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.49-3.55 (4H, m), 3.73
25 (2H, brs), 4.13 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.99 (2H, s), 6.79-6.86

(2H, m), 6.88 (1H, dd, $J = 8.8, 0.5$ Hz), 6.91-7.00 (3H, m), 7.10 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.24-7.32 (6H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 8.8, 3.2$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 2.9, 0.5$ Hz).

5 Ejemplo 211

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-2-metilbut-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.80 (3H, d, $J = 1.5$ Hz), 1.96
 10 (3H, d, $J = 1.5$ Hz), 2.18 (3H, s), 2.40-2.55 (4H, m), 3.08
 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.49-3.55 (4H, m), 3.73 (2H, brs), 4.13
 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.15 (2H, s), 6.79-6.86 (2H, m), 6.89-
 7.00 (4H, m), 7.11 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.24-7.32 (6H, m),
 7.36-7.43 (2H, m), 7.49-7.55 (1H, m), 7.84 (1H, d, $J = 3.2$
 15 Hz).

Ejemplo 212

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metil-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.80
 (3H, d, $J = 1.5$ Hz), 1.96 (3H, d, $J = 1.5$ Hz), 2.17 (3H, s),
 2.38-2.56 (4H, m), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.8$ Hz), 3.08 (2H,
 t, $J = 7.1$ Hz), 3.49-3.55 (4H, m), 3.74 (2H, brs), 4.15 (2H,
 t, $J = 7.1$ Hz), 5.15 (2H, s), 6.80-6.87 (2H, m), 6.91 (1H, d,
 25 $J = 8.8$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.09-7.16 (3H, m),

7.24-7.32 (6H, m), 7.35-7.43 (2H, m), 7.49-7.55 (1H, m), 7.84 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 213

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metil-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.80 (3H, d, $J = 1.5$ Hz), 1.95 (3H, d, $J = 1.5$ Hz), 2.18 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.38-2.55 (4H, m), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.49-3.55 (4H, m), 3.73 (2H, brs), 4.14 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.25 (2H, s), 6.78-6.82 (2H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.96-6.99 (1H, m), 7.03-7.09 (2H, m), 7.10 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.24-7.32 (6H, m), 7.35-7.43 (2H, m), 7.49-7.55 (1H, m), 7.84 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 214

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil} piperazin-1-il)but-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, d, $J = 1.0$ Hz), 2.28 (3H, s), 2.44 (4H, dt, $J = 17.3, 4.9$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.49-3.56 (4H, m), 3.66-3.76 (2H, m), 4.14 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.14 (2H, s), 6.24 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 6.76-6.82 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.23-7.32 (7H, m), 7.34-7.42 (3H, m), 7.49-7.55 (1H, m), 7.82 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

Ejemplo 215

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil} piperazin-1-il)but-2-en-1-ona

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, d, $J = 0.7$ Hz), 2.44 (4H, dt, $J = 16.8, 5.1$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.49-3.56 (4H, m), 3.66-3.77 (2H, m), 4.14 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.14 (2H, s), 6.24 (1H, s), 6.79-6.85 (2H, m), 6.94 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.20-7.32 (9H, m), 7.34-7.42 (3H, m),
10 7.50-7.55 (1H, m), 7.82 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

Ejemplo 216

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil} piperazin-1-il)but-2-en-1-ona

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, d, $J = 1.0$ Hz), 2.44 (4H, dt, $J = 16.6, 4.5$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.49-3.57 (4H, m), 3.68-3.76 (2H, m), 4.13 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.14 (2H, s), 6.24 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.80-6.87 (2H, m), 6.91-7.00 (3H, m), 7.20-7.32 (7H, m), 7.34-7.42 (3H,
20 m), 7.49-7.54 (1H, m), 7.82 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

Ejemplo 217

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil} piperazin-1-il)but-2-en-1-ona

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, d, $J = 1.0$

Hz), 2.44 (4H, dt, $J = 16.4, 4.6$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.49-3.57 (4H, m), 3.68-3.74 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.12 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.14 (2H, s), 6.24 (1H, s), 6.79-6.87 (4H, m), 6.94 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.34-7.43 (7H, m), 7.34-
 5 7.42 (3H, m), 7.49-7.55 (1H, m), 7.82 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

Ejemplo 218

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, d, $J = 1.0$ Hz), 2.40-2.50 (4H, m), 2.85 (1H, septeto, $J = 7.1$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.49-3.56 (4H, m), 3.68-3.75 (2H, m), 4.15 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.14 (2H, s), 6.23 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.80-6.86 (2H, m),
 15 6.94 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.10-7.16 (2H, m), 7.20-7.32 (7H, m), 7.34-7.42 (3H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 7.82 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 219

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.60-3.80 (4H, m), 4.13 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.01 (2H, s), 6.77-6.86 (3H, m), 6.90-
 25 7.00 (3H, m), 7.02-7.10 (2H, m), 7.15 (1H, d, $J = 8.5$ Hz),

7.22-7.32 (4H, m), 7.32-7.42 (4H, m), 7.56-7.63 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

Ejemplo 220

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)

5 fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)

piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.8$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.60-3.80 (4H, m), 4.15 10 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.01 (2H, s), 6.77-6.87 (3H, m), 6.95 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.03-7.17 (5H, m), 7.22-7.29 (4H, m), 7.34-7.42 (4H, m), 7.56-7.63 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 221

15 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)

fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-

il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.28 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.60- 20 3.80 (4H, m), 4.15 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.01 (2H, s), 6.76-6.84 (3H, m), 6.95 (1H, dd, $J = 9.0, 0.5$ Hz), 7.03-7.11 (4H, m), 7.15 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.22-7.30 (4H, m), 7.33-7.42 (4H, m), 7.56-7.62 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

Ejemplo 222

4-[[(6-{2-Cloro-4-[(E)-3-(4-{4-[2-(3-etoxifenoxi)etil] bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.60-3.80 (4H, m), 4.00 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.15 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.11 (2H, s), 6.44-6.51 (3H, m), 6.80 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 8.8, 0.5$ Hz), 7.11-7.18 (2H, m),
10 7.22-7.30 (4H, m), 7.34-7.42 (2H, m), 7.49-7.55 (2H, m), 7.56-7.62 (2H, m), 7.67-7.71 (2H, m), 7.82 (1H, dd, $J = 2.9, 0.5$ Hz).

Ejemplo 223

4-[[(6-{2-Cloro-4-[(E)-3-(4-{4-[2-(3-metoxifenoxi)etil] bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.09 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.60-3.80 (4H, m), 3.78 (3H, s), 4.16 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.11 (2H, s), 6.45-6.53 (3H, m), 6.80 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.97 (1H, dd, $J = 9.0, 0.5$ Hz), 7.13-7.20 (2H, m), 7.22-7.30 (4H, m), 7.34-7.42 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.56-7.62 (2H, m), 7.64-7.72 (2H, m), 7.82 (1H, dd, $J = 2.9, 0.5$ Hz).

Ejemplo 224

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)
fenil]-1-(4-{4-[2-(3-etoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-
il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.48
 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s),
 3.60-3.80 (4H, m), 4.00 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.15 (2H, t, $J =$
 7.1 Hz), 5.01 (2H, s), 6.44-6.51 (3H, m), 6.80 (1H, d, $J =$
 15.4 Hz), 6.95 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.02-7.11 (2H, m), 7.11-
 10 7.18 (2H, m), 7.22-7.30 (4H, m), 7.33-7.42 (4H, m), 7.56-7.63
 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 225

(E)-3-(3,5-Dimetil-4-{[5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-
il]oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(3-etoxifenoxi)etil]bencil}

15 piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.11
 (6H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$
 Hz), 3.52 (2H, s), 3.60-3.80 (4H, m), 4.00 (2H, q, $J = 7.1$
 Hz), 4.15 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.25 (2H, d, $J = 0.7$ Hz),
 20 6.44-6.51 (3H, m), 6.78 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.83 (1H, d,
 $J = 9.0$ Hz), 7.15 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.23-7.29 (6H, m),
 7.33 (1H, dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 15.4$ Hz),
 7.83 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 8.83
 (1H, d, $J = 0.5$ Hz).

Ejemplo 226

(E)-3-(3,5-Dimetil-4-{[5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.21 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.11 (6H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.85 (1H, septeto, J = 6.8 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 2.60-3.80 (4H, m), 4.15 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.25 (2H, s), 6.78 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.81-6.86 (3H, m), 7.10-7.16 (2H, m), 7.23-7.30
10 (6H, m), 7.33 (1H, dd, J = 9.0, 3.2 Hz), 7.60 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.83 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.87 (1H, s), 8.83 (1H, s).

Ejemplo 227

15 (E)-3-(3,5-Dimetil-4-{[5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.11 (6H, s), 2.28 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.60-3.80 (4H, m), 4.15 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.25 (2H, d, J =
20 0.7 Hz), 6.75-6.85 (4H, m), 7.04-7.10 (2H, m), 7.24-7.30 (6H, m), 7.33 (1H, dd, J = 9.0, 3.2 Hz), 7.60 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.87 (1H, d, J = 0.7 Hz), 8.83 (1H, d, J = 0.5 Hz).

Ejemplo 228

(E)-3-(3,5-Dimetil-4-{[5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.12 (6H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.60-3.80 (4H, m), 4.13 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.25 (2H, d, $J = 0.7$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.81-6.86 (3H, m), 6.92-6.99 (2H, m), 7.22-7.30 (6H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.80-7.85 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 8.83 (1H, d, $J = 0.7$ Hz).

Ejemplo 229

(E)-3-(3,5-Dimetil-4-{[5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.29 (6H, d, $J = 5.9$ Hz), 2.11 (6H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.60-3.80 (4H, m), 4.12 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.41 (1H, septeto, $J = 5.9$ Hz), 5.25 (2H, d, $J = 0.7$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.81-6.85 (5H, m), 7.24-7.30 (6H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.87 (1H, d, $J = 0.7$ Hz), 8.83 (1H, d, $J = 0.5$ Hz).

Ejemplo 230

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[3-(4-fluorofenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 132.9-133.6°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.07-2.11 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.80 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.51 (2H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 3.92 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.98 (2H, s), 6.77-6.85 (3H, m), 6.90-6.99 (3H, m), 10 7.16-7.20 (4H, m), 7.23-7.30 (5H, m), 7.34-7.37 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.56 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.79-7.80 (1H, m).

Ejemplo 231

15 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{3-[4-(propan-2-il)fenoxi]propil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

p.f.: 108.6-109.2°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.07-2.11 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.47 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.80 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.85 (1H, septeto, J = 6.8 Hz), 3.51 (2H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 3.95 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.98 (2H, s), 6.77-6.85 (3H, m), 6.91 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.11-7.15 (2H, m), 7.17-7.20 (4H, m), 7.23-7.30 (5H, m), 7.35 (1H, dd, J = 9.0, 2.9 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 20 7.56 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 232

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-
metilfenil]-1-(4-{4-[3-(4-fluorofenoxi)propil]bencil}
piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 110.6-112.3°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.07-2.11 (2H, m), 2.19 (3H, s),
 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.80 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.51 (2H,
 s), 3.64-3.74 (4H, m), 3.92 (2H, t, J = 6.4 Hz), 5.14 (2H,
 s), 6.78-6.85 (3H, m), 6.93-6.99 (3H, m), 7.17 (2H, d, J =
 10 8.3 Hz), 7.23-7.32 (5H, m), 7.37-7.41 (2H, m), 7.45 (1H, d, J
 = 2.0 Hz), 7.50-7.53 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz),
 7.81-7.82 (1H, m).

Ejemplo 233

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-
 15 metilfenil]-1-[4-(4-{3-[4-(propan-2-il)fenoxi]propil}
bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.07-
 2.11 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.80
 (2H, t, J = 7.6 Hz), 2.85 (1H, septeto, J = 6.8 Hz), 3.51
 20 (2H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 3.95 (2H, t, J = 6.4 Hz), 5.14
 (2H, s), 6.78-6.85 (3H, m), 6.94 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.13
 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.23-7.31
 (5H, m), 7.37-7.40 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz),
 7.50-7.53 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.81 (1H, d,
 25 J = 2.9 Hz).

Ejemplo 234

4-[[(6-{2-Cloro-6-metil-4-[(E)-3-oxo-3-{4-[4-(3-fenoxipropil)bencil]piperazin-1-il}prop-1-en-1-il]fenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.11 (2H, tt, J = 6.9, 6.9 Hz),
 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.81 (2H, t, J =
 6.9 Hz), 3.51 (2H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 3.97 (2H, t, J =
 6.9 Hz), 5.09 (2H, s), 6.80 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.89-
 6.96 (4H, m), 7.18 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.23-7.30 (5H, m),
 10 7.37 (1H, ddd, J = 8.9, 3.1, 1.0 Hz), 7.45 (1H, s), 7.51-
 7.58 (3H, m), 7.68 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.76 (1H, d, J =
 2.9 Hz).

Ejemplo 235

4-[[(6-{2-Cloro-4-[(E)-3-(4-{4-[3-(4-fluorofenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.06-2.13 (2H, m), 2.19 (3H, s),
 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.80 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.52 (2H,
 s), 3.65-3.75 (4H, m), 3.93 (2H, t, J = 6.2 Hz), 5.10 (2H,
 20 s), 6.78-6.85 (3H, m), 6.93-7.00 (3H, m), 7.18 (2H, d, J =
 8.2 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.0 Hz),
 7.37 (1H, dd, J = 9.0, 3.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.2 Hz),
 7.52 (2H, dd, J = 7.9, 0.6 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz),
 7.69 (2H, dt, J = 8.2, 1.7 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 3.2, 0.5
 25 Hz).

Ejemplo 236

4-([6-(2-Cloro-4-{(E)-3-[4-(4-{3-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]propil}bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il}-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.09-2.16 (2H, m), 2.19 (3H, s),
 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.81 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.52 (2H,
 s), 3.64-3.74 (4H, m), 3.99 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 5.09 (2H,
 s), 6.80 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 8.8$ Hz),
 7.15-7.18 (3H, m), 7.21-7.26 (3H, m), 7.29 (1H, d, $J = 1.5$
 10 Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 2.0$
 Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz),
 7.67-7.69 (2H, m), 7.76 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 8.03 (1H, d, $J =$
 2.9 Hz).

Ejemplo 237

15 4-([6-(2-Cloro-6-metil-4-{(E)-3-[4-(4-{3-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]propil}bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il}fenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.07-2.14 (2H, m), 2.19 (3H, s),
 2.47-2.49 (7H, m), 2.81 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 3.51 (2H, s),
 20 3.64-3.74 (4H, m), 3.98 (2H, t, $J = 6.2$ Hz), 5.09 (2H, s),
 6.80 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.95 (1H, dd, $J = 8.9, 0.6$ Hz),
 7.05 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 8.5, 2.9$ Hz),
 7.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.29 (1H,
 t, $J = 1.1$ Hz), 7.37 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz), 7.45 (1H, d,
 25 $J = 2.2$ Hz), 7.51-7.59 (3H, m), 7.68 (2H, dt, $J = 8.2, 1.8$

Hz), 7.76 (1H, dd, J = 3.2, 0.5 Hz), 8.18 (1H, dd, J = 2.9, 0.7 Hz).

Ejemplo 238

4-{[(6-{2-Cloro-6-metil-4-[(E)-3-(4-{4-[3-(4-metilfenoxi) propil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi} piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.05-2.12 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.80 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.51 (2H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 3.94 (2H, t, J = 6.2 Hz), 5.09 (2H, s), 6.78-6.82 (3H, m), 6.95 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.29 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 8.9, 3.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.51-7.58 (3H, m), 7.68 (2H, dt, J = 8.4, 1.7 Hz), 7.77 (1H, d, J = 3.2 Hz).

Ejemplo 239

4-{[(6-{2-Cloro-6-metil-4-[(E)-3-oxo-3-[4-(4-{3-[4-(propan-2-il)fenoxi]propil}bencil)piperazin-1-il]prop-1-en-1-il} fenoxi)piridin-3-il]oxi]metil}benzonitrilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (3H, s), 1.23 (3H, s), 2.06-2.13 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.78-2.91 (3H, m), 3.51 (2H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 3.95 (2H, t, J = 6.3 Hz), 5.09 (2H, s), 6.78-6.85 (3H, m), 6.95 (1H, dd, J = 9.0, 0.5 Hz), 7.13 (2H, dt, J = 9.4, 2.4 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 9.0, 3.1 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.0

Hz), 7.51-7.59 (3H, m), 7.68 (2H, dt, $J = 8.3, 1.7$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 3.1, 0.5$ Hz).

Ejemplo 240

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-({4-[2-(4-metilfenoxi)etil]fenil}amino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.36-1.49 (2H, m), 2.10-2.21 (5H, m), 2.28 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.93-3.07 (3H, m), 3.22-3.60 (3H, m), 4.00-4.11 (3H, m), 4.50-4.64 (1H, m), 4.98 (2H, s), 6.56-6.62 (2H, m), 6.76-6.82 (2H, m), 6.83 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.92 (1H, dd, $J = 9.0, 0.5$ Hz), 7.20-7.12 (4H, m), 7.18 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.24-7.31 (3H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J = 2.9, 0.5$ Hz).

Ejemplo 241

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-({4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]fenil}amino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.34-1.48 (2H, m), 2.10-2.20 (5H, m), 2.35 (3H, s), 2.92-3.07 (3H, m), 3.20-3.39 (1H, m), 3.42-3.60 (2H, m), 4.00-4.11 (3H, m), 4.48-4.64 (1H, m), 4.98 (2H, s), 6.56-6.62 (2H, m), 6.78-6.88 (3H, m), 6.90-6.99 (3H, m), 7.06-7.12 (2H, m), 7.18 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.26-7.31 (3H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J = 2.4, 0.5$ Hz).

Ejemplo 242

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-{4-[4-(2-{[4-(propan-2-il)fenil]amino}etil)bencil]piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.20 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.19 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.49 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.80 (1H, septeto, J = 6.8 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.38 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.60-3.82 (5H, m), 4.98 (2H, s), 6.54-6.60 (2H, m), 6.79 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 8.8, 0.5 Hz), 7.01-7.08 (2H, m), 7.16-7.22 (4H, m), 7.25-7.30 (5H, m), 7.35 (1H, dd, J = 9.0, 3.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 3.2, 0.5 Hz).

Ejemplo 243

15 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-{4-[4-(2-{[4-(propan-2-il)fenil]amino}etil)bencil]piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.20 (6H, d, J = 7.1 Hz), 2.19 (3H, s), 2.49 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.80 (1H, septeto, J = 7.1 Hz), 2.91 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.38 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.52-3.80 (5H, m), 5.14 (2H, s), 6.54-6.60 (2H, m), 6.80 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 8.8, 0.5 Hz), 7.01-7.08 (2H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 7.22-7.32 (5H, m), 7.36-7.42 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.48-7.54 (1H, m), 7.56 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 3.2, 0.5

Hz).

Ejemplo 244

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-{4-[4-(2-{metil[4-(propan-2-il)fenil]amino}etil)bencil]piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.35 (3H, s); 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.76-2.90 (6H, m), 3.49-3.56 (4H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 4.98 (2H, s), 6.66-6.72 (2H, m), 6.79 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.91 (1H, dd, $J = 9.0, 0.5$ Hz), 7.08-7.14 (2H, m), 7.15-7.21 (4H, m), 7.24-7.32 (5H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 8.8, 3.2$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 3.2, 0.5$ Hz).

Ejemplo 245

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[(4-fluorofenil)(metil)amino]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.47 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.78-2.90 (5H, m), 3.48-3.55 (4H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 5.14 (2H, s), 6.60-6.67 (2H, m), 6.80 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.90-6.98 (3H, m), 7.15 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.22-7.31 (5H, m), 7.36-7.42 (2H, m), 7.45 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.49-7.55 (1H, m), 7.56 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

Ejemplo 246

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-
metilfenil]-1-[4-(4-{2-[(4-fluorofenil)amino]etil}bencil)
piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.49 (4H, t, J =
 4.9 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.36 (2H, t, J = 7.1
 Hz), 3.50-3.80 (7H, m), 5.14 (2H, s), 6.51-6.56 (2H, m),
 6.79 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.85-6.91 (2H, m), 6.94 (1H, d,
 J = 9.0 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.24-7.31 (5H, m),
 10 7.35-7.41 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.49-7.54
 (1H, m), 7.56 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 3.2
 Hz).

Ejemplo 247

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-
 15 2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(4-
fluorofenil)(metil)amino]etil} bencil)piperazin-1-il]prop-
2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.36 (3H, s),
 2.47 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.78-2.90 (5H, m), 3.47-3.55
 20 (4H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 4.98 (2H, s), 6.60-6.66 (2H,
 m), 6.79 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.88-6.98 (3H, m), 7.12-
 7.21 (4H, m), 7.20-7.32 (5H, m), 7.35 (1H, dd, J = 9.0,
 3.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 15.4
 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 248

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(4-fluorofenil)amino]etil}bencil) piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.49 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.90 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.36 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.50-3.80 (7H, m), 4.98 (2H, s), 6.50-6.58 (2H, m), 6.79 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.84-6.94 (3H, m), 7.18 (4H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.24-7.31 (5H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 249

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(4-fluorofenil)amino]etil}bencil) piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.49 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.90 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.36 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.49-3.80 (7H, m), 5.01 (2H, s), 6.50-6.58 (2H, m), 6.80 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.84-6.92 (2H, m), 6.95 (1H, dd, $J = 8.8, 0.5$ Hz), 7.04-7.11 (2H, m), 7.15 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.24-7.30 (2H, m), 7.33-7.42 (4H, m), 7.56-7.63 (2H, m), 7.84 (1H, dd, $J = 3.2, 0.5$ Hz).

Ejemplo 250

4-([6-(2-Cloro-4-((E)-3-[4-(4-{2-[(4-fluorofenil)amino]etil)bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il}fenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.49 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.90 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.36 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.49-3.80 (7H, m), 5.11 (2H, s), 6.50-6.57 (2H, m), 6.80 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.85-6.92 (2H, m), 6.97 (1H, dd, J = 8.8, 0.5 Hz), 7.12-7.21 (3H, m), 7.24-7.30 (2H, m), 7.33-7.43 (2H, m), 7.49-7.55 (2H, m), 7.57-7.62 (2H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 7.82 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 251

4-([6-(2-Cloro-4-((E)-3-[4-(4-{2-[(4-metoxifenil)amino]etil)bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il}fenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.49 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.90 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.36 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.43 (1H, brs), 3.52 (2H, s), 3.60-3.80 (7H, m), 5.11 (2H, s), 6.55-6.61 (2H, m), 6.75-6.84 (3H, m), 6.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.24-7.30 (2H, m), 7.35-7.42 (2H, m), 7.52 (2H, d, J = 15.6 Hz), 7.55-7.63 (2H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 7.82 (1H, d, J = 3.2 Hz).

Ejemplo 252

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(4-metoxifenil)amino]etil}bencil) piperazin-1-il]prop-2-en-1-
 5 ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.49 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.90 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.36 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.40-3.60 (3H, m), 3.60-3.80 (7H, m), 5.01 (2H, s), 6.56-6.62 (2H, m), 6.75-6.84 (3H, m), 6.95 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.04-7.11 (2H, m), 7.15 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.24-7.30 (2H, m), 7.33-7.42 (4H, m), 7.56-7.63 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

Ejemplo 253

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(4-metoxifenil)amino]etil}bencil) piperazin-1-il]prop-2-en-1-
 15 ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.49 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.90 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.36 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.40-3.50 (3H, m), 3.60-3.80 (7H, m), 4.98 (2H, s), 6.56-6.61 (2H, m), 6.76-6.82 (3H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.18 (4H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.24-7.31 (5H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 254

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{[4-(2-{[4-(propan-2-il)fenil]amino}etil) fenil]amino}piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.20 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.32-1.48 (2H, m), 2.10-2.22 (5H, m), 2.35 (3H, s), 2.75-2.85 (3H, m), 2.90-3.10 (1H, m), 3.22-3.38 (3H, m), 3.41-3.60 (3H, m), 4.00-4.11 (1H, m), 4.49-4.67 (1H, m), 4.98 (2H, s), 6.53-6.62 (4H, m), 6.84 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.92 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.01-7.08 (4H, m), 7.18 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.26-7.31 (3H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

15 Ejemplo 255

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{[2-(4-metoxifenoxi)quinolin-6-il]metil} piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.52 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.60-3.80 (6H, m), 3.85 (3H, s), 5.14 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.91-6.98 (3H, m), 7.05 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.13-7.21 (2H, m), 7.22-7.32 (2H, m), 7.36-7.42 (2H, m), 7.46 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.48-7.69 (4H, m), 7.76 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 8.02 (1H, s), 8.07 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

Ejemplo 256

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-({2-[4-(propan-2-il)fenoxi]quinolin-6-il} metil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.29 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.53 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 2.96 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.60-3.82 (6H, m), 5.14 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.05 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.12-7.19 (2H, m), 7.24-7.32 (5H, m), 7.36-7.42 (2H, m), 7.46 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 7.49-7.54 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.76-7.84 (2H, m), 8.08 (1H, d, $J = 8.7$ Hz).

Ejemplo 257

4-{{(6-{2-Cloro-4-[(E)-3-(4-{[2-(4-metoxifenoxi)quinolin-6-il]metil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi}piridin-3-il)oxi}metil}benzonitrilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.52 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.60-3.80 (6H, m), 3.84 (3H, s), 5.11 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.92-6.99 (3H, m), 7.04 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.12-7.20 (3H, m), 7.34-7.42 (2H, m), 7.49-7.55 (2H, m), 7.57-7.64 (3H, m), 7.65-7.71 (3H, m), 7.76 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 8.8$ Hz).

Ejemplo 258

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.46 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.47 (2H, s), 3.63-3.73 (4H, m), 5.14 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.80 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.88-6.92 (2H, m), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.15-7.21 (2H, m), 7.23-7.32 (5H, m), 7.38-7.41 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.51-7.53 (1H, m),
10 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.04-8.09 (2H, m).

Ejemplo 259

(E)-3-[4-({5-[(3,4-Difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenil)-2-oxoetoxi]bencil}

15 piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

p.f.: 117.5-118.4°C

Ejemplo 260

(E)-3-[4-({5-[(2,3-Diclorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenil)-2-oxoetoxi]bencil}

20 piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.21 (3H, s), 2.43-2.46 (7H, m), 3.47 (2H, s), 3.63-3.73 (4H, m), 5.16 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.78 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.87-6.92 (3H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.21-7.27 (3H, m), 7.30 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.34-7.37 (2H, m), 7.41 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.1

Hz), 7.63 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.89-7.93 (3H, m).

Ejemplo 261

4-{[(6-{2-Fluoro-4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-metilfenil)-2-oxoetoxi]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi}

5 piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

p.f.: 140.3-141.4°C

Ejemplo 262

(E)-1-[4-(4-Clorobencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[2-(4-metilfenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

10 p.f.: 142.2-142.9°C

Ejemplo 263

(E)-1-[4-(4-Clorobencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-4-({5-[2-(3,4-diclorofenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.18 (3H, s), 2.47 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.03 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.50 (2H, s), 3.65-3.74 (4H, m), 4.13 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.79 (1H, d, J = 15.5 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.28-7.32 (6H, m), 7.37-7.38 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.2 Hz), 7.71 (1H, d, J = 3.0 Hz).

Ejemplo 264

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-{4-[4-(2-hidroxietil)bencil]piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.40-1.43 (1H, m), 2.20 (3H, s),

2.47-2.50 (4H, m), 2.88 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.52 (2H, s),
 3.63-3.66 (2H, m), 3.73-3.76 (2H, m), 3.85-3.90 (2H, m), 5.14
 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 6.95 (1H, d, $J = 8.8$ Hz),
 7.19-7.32 (7H, m), 7.38-7.59 (5H, m), 7.81 (1H, d, $J = 2.9$
 5 Hz).

Ejemplo 265

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-
metilfenil]-1-{4-[4-(4-clorofenoxi)bencil]piperazin-1-il}
prop-2-en-1-ona

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.47-2.51 (4H, m),
 3.52 (2H, s), 3.64-3.67 (2H, m), 3.74-3.77 (2H, m), 5.13 (2H,
 s), 6.81 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.92-6.99 (5H, m), 7.25-7.31
 (7H, m), 7.38-7.40 (2H, m), 7.46 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.50-
 7.53 (1H, m), 7.58 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 2.9$
 15 Hz).

Ejemplo 266

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-
il}oxi)fenil]-1-{4-[4-(4-clorofenoxi)bencil]piperazin-1-il}
prop-2-en-1-ona

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.48-
 2.49 (4H, m), 3.52 (2H, s), 3.64-3.67 (2H, m), 3.74-3.76 (2H,
 m), 4.98 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.91-6.97 (5H,
 m), 7.17-7.20 (2H, m), 7.26-7.30 (7H, m), 7.36 (1H, dd, $J =$
 8.9, 3.1 Hz), 7.46 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$
 25 Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 267

(E)-1-[4-(Bifenil-4-ilmetil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-en-1-ona

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.52-2.53 (4H, m), 3.59 (2H, s), 3.66-3.68 (2H, m), 3.76-3.78 (2H, m), 5.14 (2H, s), 6.81 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.25-7.47 (11H, m), 7.50-7.62 (6H, m), 7.81 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

10 Ejemplo 268

(E)-1-[4-(Bifenil-4-ilmetil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.52-2.53 (4H, m), 3.59 (2H, s), 3.65-3.68 (2H, m), 3.76-3.78 (2H, m), 4.98 (2H, s), 6.81 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.26-7.46 (10H, m), 7.55-7.62 (5H, m), 7.79 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 269

20 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[4-(propan-2-il)fenoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.48-2.49 (4H, m), 2.87-2.94 (1H, m), 3.51 (2H, s), 3.64-3.66 (2H, m), 3.74-3.76 (2H, m), 4.98 (2H, s), 6.81 (1H,

d, $J = 15.4$ Hz), 6.90-6.98 (5H, m), 7.17-7.21 (4H, m), 7.25-7.30 (5H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 270

5 4-{[(6-{2-Cloro-6-metil-4-[(E)-3-oxo-3-(4-{4-[4-(propan-2-il)fenoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-1-en-1-il]fenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.25 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.53-2.57 (4H, m), 2.88-2.93 (1H, m), 3.57 (2H, s),
10 3.66-3.69 (2H, m), 3.76-3.78 (2H, m), 5.09 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.92-6.97 (5H, m), 7.19 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.24-7.30 (3H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.68 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

15 Ejemplo 271

(E)-3-[4-({5-[(2,4-Difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenil]etoxi}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.48
20 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 2.85 (1H, septeto, $J = 7.1$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.63-3.75 (4H, m), 4.15 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 5.06 (2H, s), 6.79 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.82-6.88 (3H, m), 6.88-6.93 (1H, m), 6.96 (1H, dd, $J = 8.8, 0.5$ Hz), 7.11-7.15 (2H, m), 7.19 (1H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.23-
25 7.30 (5H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 11.4, 2.1$ Hz), 7.37 (1H, dd,

$J = 8.9, 3.1 \text{ Hz}$), 7.41-7.47 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J = 15.4 \text{ Hz}$), 7.84 (1H, dd, $J = 3.2, 0.5 \text{ Hz}$).

Ejemplo 272

(E)-3-[4-({5-[(2,3-Difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenil]etoxi}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 2.48 (4H, t, $J = 5.0 \text{ Hz}$), 2.85 (1H, septeto, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 3.08 (2H, t, $J = 7.1 \text{ Hz}$), 3.52 (2H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 4.15 (2H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 5.13 (2H, s), 6.79 (1H, d, $J = 15.6 \text{ Hz}$), 6.82-6.85 (2H, m), 6.97 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.08-7.30 (11H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 11.2, 2.0 \text{ Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1 \text{ Hz}$), 7.60 (1H, d, $J = 15.4 \text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J = 3.2 \text{ Hz}$).

Ejemplo 273

4-({[6-(2-Cloro-4-({(E)-3-[4-(4-clorobencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi}metil)benzonitrilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.46-2.47 (4H, m), 3.50 (2H, s), 3.63-3.66 (2H, m), 3.73-3.75 (2H, m), 5.09 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J = 15.4 \text{ Hz}$), 6.96 (1H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 7.26-7.32 (5H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1 \text{ Hz}$), 7.45 (1H, d, $J = 1.2 \text{ Hz}$), 7.52 (2H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.57 (1H, d, $J = 15.4 \text{ Hz}$), 7.68 (2H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.76 (1H, d, $J = 2.9 \text{ Hz}$).

Ejemplo 274

4-([6-(2-Cloro-6-metil-4-((E)-3-[4-(4-metilbencil)
piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il}fenoxi)piridin-3-
il]oxi)metil)benzonitrilo

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.34 (3H, s),
 2.47-2.48 (4H, m), 3.50 (2H, s), 3.64-3.68 (2H, m), 3.71-
 3.73 (2H, m), 5.09 (2H, s), 6.80 (1H, d, J = 15.4 Hz),
 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.14 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.21
 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.29 (1H, s), 7.37 (1H, dd, J = 9.0,
 10 2.9 Hz), 7.47-7.55 (4H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.76
 (1H, d, J = 2.7 Hz).

Ejemplo 275

(2E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-((5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-
2-il]oxi)fenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-metoxiprop-1-en-1-
 15 il]bencil} piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.36 (3H, s),
 2.48 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.39 (3H, s), 3.52 (2H, s), 3.64
 (2H, brs), 3.73 (2H, brs), 4.10 (2H, dd, J = 6.1, 1.5 Hz),
 4.98 (2H, s), 6.28 (1H, dt, J = 16.1, 6.1 Hz), 6.61 (1H,
 20 d, J = 16.1 Hz), 6.79 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.91 (1H, dd,
 J = 8.9, 0.6 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.27-7.30 (5H,
 m), 7.34-7.37 (3H, m), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.56 (1H,
 d, J = 15.4 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 3.2, 0.6 Hz).

Ejemplo 276

4-([6-(2,6-Dimetil-4-((E)-3-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il}fenoxi)piridin-3-il]oxi}metil)benzonitrilo

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.11 (6H, s), 2.35 (3H, s),
 2.47-2.48 (4H, m), 3.50 (2H, s), 3.63-3.66 (2H, m), 3.72-
 3.75 (2H, m), 5.09 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J = 15.4$ Hz),
 6.83 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.21
 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.25-7.26 (2H, m), 7.33 (1H, dd, $J =$
 10 8.9, 3.1 Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.60 (1H, d, $J =$
 15.4 Hz), 7.68 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 2.9$
 Hz).

Ejemplo 277

4-([6-(4-[(E)-3-[4-(4-Clorofenoxi)bencil]piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi)piridin-3-il]oxi] metil)benzonitrilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.12 (6H, s), 2.48-2.49 (4H,
 m), 3.52 (2H, s), 3.65-3.68 (2H, m), 3.74-3.76 (2H, m),
 5.09 (2H, s), 6.79 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.84 (1H, d, $J =$
 20 8.8 Hz), 6.94-6.96 (4H, m), 7.25-7.35 (7H, m), 7.52 (2H,
 d, $J = 8.1$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.68 (2H, d, J
 = 8.1 Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 278

(2E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-3,5-
dimetilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-metoxiprop-1-en-1-il]bencil}
piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.12 (6H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.8$
 Hz), 3.39 (3H, s), 3.52 (2H, s), 3.65 (2H, brs), 3.73 (2H,
 brs), 4.10 (2H, dd, $J = 6.0, 1.3$ Hz), 4.98 (2H, s), 6.28 (1H,
 dt, $J = 15.9, 6.0$ Hz), 6.61 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 6.78 (1H,
 d, $J = 15.4$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.04-7.09 (2H, m),
 10 7.24-7.39 (9H, m), 7.61 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.81 (1H, d, J
 = 2.9 Hz).

Ejemplo 279

4-({[6-(4-{(E)-3-[4-(Bifenil-4-ilmetil)piperazin-1-il]-3-
oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi]

15 metil)benzonitrilo

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.11 (6H, s), 2.52-2.53 (4H, m),
 3.58 (2H, s), 3.66-3.69 (2H, m), 3.75-3.78 (2H, m), 5.08 (2H,
 s), 6.79-6.83 (2H, m), 7.25 (2H, s), 7.31-7.36 (2H, m), 7.39-
 7.46 (4H, m), 7.52 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.58-7.61 (5H, m),
 20 7.68 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 280

4-({[(6-{4-[(E)-3-{4-[4-(2-Hidroxietil)bencil]piperazin-1-il}-
3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi]
metil)benzonitrilo

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.40-1.41 (1H, m), 2.11 (6H, s),

2.47-2.49 (4H, m), 2.87 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.52 (2H, s),
 3.64-3.66 (2H, m), 3.73-3.75 (2H, m), 3.87-3.88 (2H, m), 5.09
 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 8.9$ Hz),
 7.20 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.26-7.28 (4H, m), 7.33 (1H, dd, J
 5 = 8.9, 2.9 Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.61 (1H, d, $J =$
 15.4 Hz), 7.68 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 281

(E)-3-(3,5-Dimetil-4-{[5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il]
oxi}fenil)-1-{4-[4-(2-hidroxietil)bencil]piperazin-1-il}

10 prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.42-1.45 (1H, m), 2.12 (6H, s),
 2.47-2.49 (4H, m), 2.88 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.52 (2H, s),
 3.64-3.66 (2H, m), 3.73-3.75 (2H, m), 3.87-3.88 (2H, m), 5.06
 (2H, s), 6.78 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 8.8$ Hz),
 15 7.20 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.26-7.28 (4H, m), 7.33-7.34 (3H,
 m), 7.61 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 8.62
 (2H, d, $J = 5.9$ Hz).

Ejemplo 282

(2E)-3-[4-({5-[(4-Metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-
 20 dimetilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-metoxiprop-1-en-1-il]bencil}
piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.12 (6H, s), 2.48 (4H, t, $J = 5.0$
 Hz), 3.39 (3H, s), 3.52 (2H, s), 3.66 (2H, brs), 3.74 (2H,
 brs), 3.81 (3H, s), 4.10 (2H, dd, $J = 6.2, 1.5$ Hz), 4.95 (2H,
 25 s), 6.28 (1H, dt, $J = 15.9, 6.2$ Hz), 6.61 (1H, d, $J = 15.9$

Hz), 6.76-6.80 (2H, m), 6.91 (2H, dt, $J = 9.1, 2.4$ Hz), 7.24-7.37 (9H, m), 7.61 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

Ejemplo 283

5 (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metoxifenil]-1-{4-[4-(2-hidroxietil)bencil]piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.15-2.18 (1H, m), 2.46-2.48 (4H, m), 2.85 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.50 (2H, s), 3.63-3.65 (2H, m), 3.72-3.75 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.84 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 5.14 (2H, s), 6.79 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.90-6.91 (1H, m), 7.08-7.14 (3H, m), 7.19 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.26-7.29 (4H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.50-7.52 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.86-7.86 (1H, m).

15 Ejemplo 284

(E)-3-{3-Cloro-4-[(5-{[4-(difluorometoxi)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil}-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.64 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 5.01 (2H, s), 6.51 (1H, t, $J = 73.8$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.13-7.15 (4H, m), 7.21 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.29 (1H, brs), 7.36 (1H, dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.45 (1H, brs), 7.56 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 285

(E)-3-{3-Cloro-4-[(5-{[4-(difluorometoxi)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil}-1-{4-[4-(propan-2-iloxi)bencil]piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.34 (6H, d, J = 6.1 Hz), 2.19 (3H, s), 2.47 (4H, brs), 3.47 (2H, s), 3.64 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 4.54 (1H, septeto, J = 6.1 Hz), 5.00 (2H, s), 6.51 (1H, t, J = 73.8 Hz), 6.80 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (1H, brs), 7.36 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.45 (1H, brs), 7.56 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.78 (1H, d, J = 2.7 Hz).

Ejemplo 286

15 4-{[(6-{2-Cloro-4-[(E)-3-{4-[4-(3-hidroxipropil)bencil]piperazin-1-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.33 (1H, brs), 1.87-1.94 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.71 (2H, t, J = 7.8 Hz), 3.51 (2H, s), 3.64-3.74 (6H, m), 5.09 (2H, s), 6.80 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.95 (1H, dd, J = 9.0, 0.5 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.23-7.29 (3H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.51-7.58 (3H, m), 7.67-7.70 (2H, m), 7.76-7.77 (1H, m).

Ejemplo 287

4-{[(6-{2-Cloro-4-[(1E)-3-(4-{4-[(1E)-3-hidroxiprop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.52 (1H, brs), 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.53 (2H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 4.33 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.09 (2H, s), 6.37 (1H, dt, J = 16.0, 5.7 Hz), 6.62 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.80 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.26-7.29 (3H, m), 7.35-7.39 (3H, m), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.51-7.59 (3H, m), 7.68 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 288

4-{[(6-{2-Cloro-4-[(E)-3-(4-{3-fluoro-4-[(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)oxi]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.30 (6H, s), 2.19 (3H, s), 2.47-2.49 (5H, m), 3.49 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.65-3.67 (2H, m), 3.74-3.77 (2H, m), 5.09 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.94-7.05 (3H, m), 7.12 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.28-7.29 (1H, m), 7.36-7.38 (1H, m), 7.44-7.47 (1H, m), 7.53-7.57 (3H, m), 7.68 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.76 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 289

A una solución de ácido (E)-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-enoico (139 mg) y 4-{2-[4-(piperazin-1-ilmetil)-

fenil]etoxi}benzonitrilo trifluoroacetato (131 mg) en DMF (6 mL) se adicionó DEPC (0.073 mL) y Et₃N (0.165 mL) a 0°C. Después de la agitación a 0°C durante 1 hora, a la mezcla de reacción se adicionó H₂O, y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre MgSO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt) para dar 4-{2-[4-({4-[(E)-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-enoil]piperazin-1-il}metil)fenil]etoxi}benzonitrilo como un sólido amarillo amorfo (195 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, brs), 3.11 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.53 (2H, s), 3.65-3.74 (4H, m), 4.21 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.09 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.92-6.95 (3H, m), 7.25-7.29 (5H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.51-7.59 (5H, m), 7.64 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.78 (1H, d, J = 3.2 Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en Ejemplo 289 usando materiales de inicio apropiados.

Ejemplo 290

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi}fenil]-1-(4-{4-[2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.02-2.08 (2H, m), 2.19 (3H, s),

2.36 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 2.81-2.88 (4H, m),
 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.64-3.74 (4H, m),
 4.14 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.98 (2H, s), 6.69 (1H, dd, $J =$
 8.1, 2.4 Hz), 6.79-6.81 (2H, m), 6.92 (1H, d, $J = 9.0$ Hz),
 5 7.10 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.23-7.28
 (7H, m, $J = 8.6$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz), 7.45
 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.79 (1H, d,
 $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 291

10 (E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]
oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]
bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.18 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.47
 (4H, brs), 3.07 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.50 (2H, s), 3.63-3.74
 15 (4H, m), 4.13 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.06 (2H, s), 6.79-6.82
 (3H, m), 6.94 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8.5$ Hz),
 7.24-7.27 (5H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz), 7.45 (1H,
 s), 7.50 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.62
 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

20 Ejemplo 292

(E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]
oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]
bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.18 (3H, s), 2.47 (4H, t, $J = 4.9$
 25 Hz), 3.07 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.63-3.74 (4H,

m), 4.12 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.07 (2H, s), 6.79-6.83 (3H, m), 6.94 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.20-7.26 (7H, m), 7.36 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.45 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 293

(E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-yodofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.18 (3H, s), 2.47 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.06 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.51 (2H, s), 3.63-3.74 (4H, m), 4.12 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.07 (2H, s), 6.64-6.67 (2H, m), 6.81 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.22-7.28 (5H, m), 7.36 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.50-7.52 (4H, m), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 294

(E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, J = 7.1 Hz), 2.18 (3H, s), 2.47 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.81-2.88 (1H, m), 3.07 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.51 (2H, s), 3.63-3.74 (4H, m), 4.14 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.06 (2H, s), 6.80-6.83 (3H, m), 6.94 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.25-7.27 (5H, 25

m), 7.36 (1H, dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 295

5 (E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-iloxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.74-1.76 (4H, m), 2.18 (3H, s), 2.47 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.67-2.71 (4H, m), 3.06 (2H, t, $J =$
10 7.1 Hz), 3.51 (2H, s), 3.63-3.74 (4H, m), 4.13 (2H, t, $J =$ 7.1 Hz), 5.06 (2H, s), 6.61 (1H, s), 6.66 (1H, dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.93-6.95 (2H, m), 7.25-7.27 (5H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz), 7.45 (1H, s), 7.50 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.63
15 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

Ejemplo 296

(E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(naftalen-2-iloxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.18 (3H, s), 2.46 (4H, brs), 3.15 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.61-3.74 (4H, m), 4.27 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.04 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.12-7.15 (2H, m), 7.28-7.35 (7H, m), 7.38-7.42 (1H, m), 7.45-7.49 (3H, m), 7.57 (1H, d, $J =$
25 15.4 Hz), 7.62 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.67-7.74 (3H, m), 7.77

(1H, d, $J = 3.2$ Hz).

Ejemplo 297

(E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]

oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)

5 etoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.18 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.45
(4H, brs), 3.47 (2H, s), 3.62-3.73 (4H, m), 4.27-4.30 (4H,
brs), 5.06 (2H, s), 6.81-6.84 (3H, m), 6.91-6.94 (3H, m),
7.08 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.29 (1H,
10 s), 7.36 (1H, dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz), 7.47-7.50 (3H, m), 7.57
(1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.77 (1H, d,
 $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 298

(E)-1-[4-(4-{2-[(6-Bromopiridin-3-il)oxi]etil}bencil)

15 piperazin-1-il]-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluoro-
metil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.9$
Hz), 3.10 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.65-3.74 (4H,
m), 4.19 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 5.08 (2H, s), 6.81 (1H, d, $J =$
20 15.4 Hz), 6.95 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 8.5,$
3.2 Hz), 7.23-7.30 (5H, m), 7.33 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.37
(1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.52
(2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.64 (2H, d,
 $J = 8.1$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 3.2$
25 Hz).

Ejemplo 299

(E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-
(trifluorometil)bencil]oxi} piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-
{4-[2-(4-etoxifenoxi)etil] bencil}piperazin-1-il)prop-2-
 5 en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.37 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.18
 (3H, s), 2.47 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.06 (2H, t, J = 7.1
 Hz), 3.51 (2H, s), 3.63-3.74 (4H, m), 3.96 (2H, q, J = 7.1
 Hz), 4.11 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.07 (2H, s), 6.79-6.83
 10 (5H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.23-7.28 (5H, m), 7.36
 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.45 (1H, s), 7.51 (2H, d, J =
 8.1 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.3
 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 300

15 (E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-
(trifluorometil)bencil]oxi} piridin-2-il)oxi]fenil}-1-[4-
(4-{2-[4-(metilsulfonil)fenoxi] etil}bencil)piperazin-1-
il]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.47 (4H, brs),
 20 3.01 (3H, s), 3.12 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s),
 3.65-3.74 (4H, m), 4.25 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.09 (2H, s),
 6.83 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.99-
 7.01 (2H, m), 7.24-7.30 (5H, m), 7.38 (1H, dd, J = 8.9,
 3.1 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.52 (2H, d, J = 7.8
 25 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.1 Hz),

7.78 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.83-7.85 (2H, m).

Ejemplo 301

(E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}
piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-fluoro-3-metilfenoxi)
 5 etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, d, $J = 1.7$
 Hz), 2.47 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.06 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.52
 (2H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 4.10 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 5.07
 (2H, s), 6.62-6.66 (1H, m), 6.68-6.71 (1H, m), 6.81 (1H, d, J
 10 = 15.4 Hz), 6.87 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 9.0$
 Hz), 7.23-7.28 (5H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz), 7.45
 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.57 (1H, d, J
 = 15.4 Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 3.2$
 Hz).

15 Ejemplo 302

(E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}
piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etoxi]
bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.46 (4H, t, $J = 4.9$
 20 Hz), 3.48 (2H, s), 3.63-3.73 (4H, m), 4.27-4.31 (4H, m), 5.08
 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.87-6.95 (5H, m), 7.21-
 7.25 (4H, m), 7.29 (1H, s), 7.36 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz),
 7.45 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.57 (1H,
 d, $J = 15.4$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.78 (1H, d, $J =$
 25 3.2 Hz).

Ejemplo 303

(E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}
piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-metilfenil)etoxi]
bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.18 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.45
 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.05 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.46 (2H, s),
 3.62-3.73 (4H, m), 4.13 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.07 (2H, s),
 6.80 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.94
 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.12 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.16-7.24 (4H,
 10 m), 7.28 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.45 (1H,
 d, J = 2.0 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.56 (1H, d, J =
 15.4 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 304

15 (E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}
piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]
bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.18 (3H, s), 2.45 (4H, t, J = 4.9
 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.46 (2H, s), 3.62-3.73 (4H,
 20 m), 3.78 (3H, s), 4.12 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.07 (2H, s),
 6.80 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.82-6.87 (4H, m), 6.94 (1H, d, J
 = 8.8 Hz), 7.18-7.25 (4H, m), 7.28 (1H, s), 7.36 (1H, dd, J =
 8.8, 3.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.1
 Hz), 7.56 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.3 Hz),
 25 7.77 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 305

(E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-
(trifluorometil)bencil]oxi} piridin-2-il)oxi]fenil}-1-[4-
(4-{2-[(5-cloropiridin-2-il) oxietil]bencil)piperazin-1-
 5 il]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.47 (4H, t, J =
 5.0 Hz), 3.06 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.51 (2H, s), 3.64-3.74
 (4H, m), 4.49 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.08 (2H, s), 6.67 (1H,
 dd, J = 8.8, 0.5 Hz), 6.81 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.94 (1H,
 10 d, J = 9.0 Hz), 7.22-7.29 (5H, m), 7.36 (1H, dd, J = 9.0,
 3.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.48-7.53 (3H, m), 7.57
 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.78 (1H,
 d, J = 2.7 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 2.7, 0.5 Hz).

Ejemplo 306

15 (E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-
(trifluorometil)bencil]oxi} piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-
{4-[2-(4-ciclopropilfenoxi) etil]bencil)piperazin-1-
il]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0.57-0.61 (2H, m), 0.85-0.90
 20 (2H, m), 1.80-1.86 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.47 (4H, t, J =
 5.0 Hz), 3.06 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.51 (2H, s), 3.63-3.74
 (4H, m), 4.13 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.07 (2H, s), 6.78-6.82
 (3H, m), 6.94 (1H, dd, J = 8.8, 0.5 Hz), 6.97-7.00 (2H,
 m), 7.23-7.28 (5H, m), 7.36 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz),
 25 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.57

(1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

Ejemplo 307

(E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi} piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(piridin-2-iloxi)etil] bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.18 (3H, s), 2.47 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.63-3.74 (4H, m), 4.52 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.08 (2H, s), 6.70-6.73 (1H, m), 6.79-6.85 (2H, m), 6.94 (1H, dd, $J = 9.0, 0.5$ Hz), 7.26-7.29 (5H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.50-7.59 (4H, m), 7.63 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.12-8.14 (1H, m).

Ejemplo 308

(E)-1-(4-{4-[2-(4-Bromofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi} piridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.18 (3H, s), 2.47 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.63-3.74 (4H, m), 4.12 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 5.07 (2H, s), 6.73-6.80 (3H, m), 6.94 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.22-7.28 (5H, m), 7.32-7.37 (3H, m), 7.45 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 309

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(5-metilpiridin-2-il)oxil]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s),
2.34 (3H, s), 2.47 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.07 (2H, t, J =
7.1 Hz), 3.50 (2H, s), 3.63-3.74 (4H, m), 4.47 (2H, t, J =
7.1 Hz), 4.97 (2H, s), 6.63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.80 (1H,
d, J = 15.4 Hz), 6.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 (2H, d, J
10 = 8.1 Hz), 7.25-7.29 (7H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.45 (1H,
d, J = 2.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.79 (1H, d, J
= 2.9 Hz), 7.94 (1H, d, J = 2.4 Hz).

Ejemplo 310

15 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(6-cloropiridin-3-il)oxil]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.18 (3H, s), 2.35 (3H, s),
2.48 (4H, brs), 3.10 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.52 (2H, s),
3.65-3.74 (4H, m), 4.20 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.98 (2H, s),
20 6.80 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.14-
7.29 (11H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 7.45 (1H,
s), 7.56 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.2 Hz),
8.03 (1H, d, J = 2.0 Hz).

Ejemplo 311

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.47-
2.49 (7H, m), 3.09 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.64-
3.74 (4H, m), 4.19 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.98 (2H, s), 6.80
(1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 4.6$ Hz), 7.04 (1H, d,
 $J = 8.3$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz), 7.18 (2H, d, $J =$
10 7.6 Hz), 7.23-7.29 (7H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz),
7.45 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.79
(1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 312

(E)-1-[4-(4-{2-[(5-Bromopiridin-2-il)oxi]etil}bencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.18 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.47
(4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.06 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.51 (2H, s),
3.63-3.74 (4H, m), 4.48 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.97 (2H, s),
20 6.63 (1H, dd, $J = 8.8, 0.5$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 15.4$ Hz),
6.91 (1H, dd, $J = 8.8, 0.5$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 7.8$ Hz),
7.22-7.29 (7H, m), 7.34 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz), 7.45 (1H,
d, $J = 2.2$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J =$
8.8, 2.7 Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.16 (1H, dd, $J =$
25 2.6, 0.6 Hz).

Ejemplo 313

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(6-metoxipiridin-3-il)oxil]etil} bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.18 (3H, s), 2.35 (3H, s),
2.47 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.07 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.52
(2H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 3.87 (3H, s), 4.16 (2H, t, J =
7.0 Hz), 4.97 (2H, s), 6.66 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.80 (1H,
d, J = 15.4 Hz), 6.91 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.17-7.20 (3H,
10 m), 7.23-7.29 (7H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.9, 3.2 Hz),
7.45 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.79
(2H, t, J = 3.2 Hz).

Ejemplo 314

(E)-1-[4-(4-{2-[(6-Cloro-1,3-benzoxazol-2-il)oxil]etil} bencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.18 (3H, s), 2.34 (3H, s),
2.38-2.40 (4H, m), 3.04 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.47 (2H, s),
3.63-3.73 (4H, m), 4.01 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.97 (2H, s),
6.57 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.82 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.91
(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz), 7.12
(2H, d, J = 8.1 Hz), 7.16-7.22 (5H, m), 7.27-7.29 (3H, m),
7.35 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.44 (1H, d, J = 2.0 Hz),
7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.78 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 315

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-etoxifenoxi)etoxi]bencil} piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.38 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.18 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.46 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.48 (2H, s), 3.66-3.73 (4H, m), 3.97 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.26-4.29 (4H, m), 4.97 (2H, s), 6.78-6.92 (8H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.22-7.29 (5H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.8, 3.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.2
10 Hz), 7.56 (1H, d, J = 15.1 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 316

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etoxi]bencil} piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.48 (4H, brs), 3.50 (2H, brs), 3.68-3.74 (7H, m), 4.27-4.32 (4H, m), 4.99 (2H, s), 6.77-6.84 (3H, m), 6.92-6.97 (5H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.24-7.30 (5H, m), 7.36 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.46 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.80 (1H, d, J =
20 3.2 Hz).

Ejemplo 317

(E)-1-(4-{4-[2-(1,3-Benzotiazol-2-iloxi)etil]bencil} piperazin-1-il)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.18 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.43

(4H, brs), 3.02 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.49 (2H, s), 3.64-3.72 (4H, m), 4.14 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 4.97 (2H, s), 6.81 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.89-6.93 (2H, m), 7.12-7.18 (5H, m), 7.21-7.29 (6H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 318

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)oxil]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.18 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.80 (3H, s), 3.13 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 4.25 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.98 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.28-7.29 (7H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz), 7.43-7.46 (2H, m), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 319

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-{(3S)-3-[metil(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxil]etil}bencil)amino]pirrolidin-1-il}prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.86-2.03 (1H, m), 2.17-2.19 (7H, m), 2.34 (3H, s), 2.81-2.88 (1H, m), 3.02-3.08 (2.5H, m), 3.15-3.17 (0.5H, m), 3.40-3.64 (4H,

m), 3.82-3.91 (1.5H, m), 3.99-4.02 (0.5H, m), 4.14 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.96 (2H, s), 6.64 (1H, dd, J = 15.4, 8.8 Hz), 6.81-6.84 (2H, m), 6.91 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.12 (2H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.17 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.22-7.30
 5 (7H, m), 7.33-7.36 (1H, m), 7.47 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 15.4, 4.9 Hz), 7.78-7.80 (1H, m).

Ejemplo 320

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-ciclopropilfenoxi)etil]bencil} piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
 10

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 0.58-0.61 (2H, m), 0.86-0.89 (2H, m), 1.81-1.86 (1H, m), 2.18 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.47 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.07 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.51 (2H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 4.13 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.98 (2H, s), 6.78-
 15 6.82 (3H, m), 6.91 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.98-7.00 (2H, m), 7.18 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.23-7.29 (7H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.56 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 321

20 A una solución en CH₂Cl₂ (5 mL) de (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil] prop-2-enoico ácido (200 mg) se adicionó N,N-dimetil-4-{2-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]etoxi}anilina (191 mg), DCC (151 mg), y DMAP (5.96 mg) a temperatura ambiente, entonces la
 25 mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla se

evaporó. El residuo se adicionó AcOEt, entonces se filtró completamente, y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 1/1 a 1/0 y entonces AcOEt/MeOH = 4/1) para
 5 dar (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(dimetilamino)fenoxi] etil}-bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona como un polvo amorfo café pálido (184 mg).

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.09 (3H, s), 2.30 (3H, s),
 10 2.34-2.36 (2H, m), 2.40-2.42 (2H, m), 2.78 (6H, s), 2.97 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.32 (2H, s), 3.49 (2H, s), 3.55-3.57 (2H, m), 3.70-3.73 (2H, m), 4.08 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 5.05 (2H, s), 6.67-6.69 (2H, m), 6.79-6.81 (2H, m), 7.07 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.24-7.34 (7H, m), 7.43
 15 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.57-7.59 (1H, m), 7.62-7.62 (1H, m), 7.79-7.82 (2H, m).

Ejemplo 322

A una solución en DMF (5 mL) de (E)-3-{3-cloro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-5-metilfenil}-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
 20 (479 mg) y bromuro de 4-metilbencilo (155 mg) se adicionó hidruro de sodio (60 % p/p en aceite, 42 mg) a 0°C, y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se extinguió por la adición de NH_4Cl acuso saturado (10 mL), y se extrajo con
 25 AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua, NaCl acuoso

saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ($\text{AcOEt}/\text{MeOH} = 1/0$ a $9/1$) para dar (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (480 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.18 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.60-3.80 (4H, m), 4.15 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.98 (2H, s), 6.76-6.84 (3H, m), 6.91 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.23-7.29 (7H, m), 7.35 (1H, ddd, $J = 9.0, 3.2, 0.7$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en Ejemplo 322 usando materiales de inicio apropiados.

Ejemplo 323

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil} piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.53 (2H, s), 3.60-3.80 (4H, m), 4.13 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.99 (2H, s), 6.75-6.87 (3H, m), 6.88-6.99 (3H, m), 7.17-7.31 (9H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 8.9, 3.3$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

Ejemplo 324

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.53 (2H, s), 3.60-3.80 (4H, m), 4.13 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.00 (2H, s), 6.77-6.87 (3H, m), 6.90-7.01 (3H, m), 7.21-7.38 (10H, m), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.2 Hz), 7.77 (1H, d, J = 3.0 Hz).

10 Ejemplo 325

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.19 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.85 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.65-3.73 (4H, m), 4.15 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.98 (2H, s), 6.79-6.84 (3H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.11-7.30 (11H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.9, 3.3 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz),
20 7.56 (1H, d, J = 15.2 Hz), 7.79 (1H, d, J = 3.0 Hz).

Ejemplo 326

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.19

(3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 4.15 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.00 (2H, s), 6.77-6.86 (3H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.28-
 5 7.34 (10H, m), 7.45 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

Ejemplo 327

(E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
 10

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.65-3.74 (4H, m), 4.13 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 5.09 (2H, s), 6.79-6.83 (3H, m), 6.92-6.99 (3H, m), 7.24-7.27 (5H, m), 7.37 (1H, dd, $J =$
 15 8.9, 3.0 Hz), 7.45 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.53-7.57 (3H, m), 7.65 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

Ejemplo 328

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[4-fluorobencil]oxi}piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
 20

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.53 (2H, s), 3.59-3.83 (4H, m), 4.13 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.99 (2H, s), 6.65-6.87 (3H, m), 6.90-6.99 (3H, m), 7.02-7.11 (2H, m), 7.20-7.30 (5H, m),
 25 7.31-7.41 (3H, m), 7.45 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J =$

15.5 Hz), 7.78 (1H, d, J = 3.0 Hz).

Ejemplo 329

(E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(propan-2-il)bencil]oxi}
piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]
 5 bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.19
 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.91 (1H, septeto, J =
 6.9 Hz), 3.08 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.52 (2H, s), 3.65-
 3.74 (4H, m), 4.13 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.99 (2H, s),
 10 6.76-6.85 (3H, m), 6.93-6.96 (3H, m), 7.28-7.34 (10H, m),
 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.5 Hz), 7.80
 (1H, d, J = 3.0 Hz).

Ejemplo 330

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-
 15 il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-
metilfenoxi)etil]bencil} piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.28 (3H, s),
 2.48 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52
 (2H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 4.15 (2H, t, J = 7.1 Hz),
 20 4.99 (2H, s), 6.78-6.81 (3H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.9
 Hz), 7.04-7.10 (4H, m), 7.27-7.28 (5H, m), 7.35-7.39 (3H,
 m), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.5 Hz),
 7.78 (1H, d, J = 3.0 Hz).

Ejemplo 331

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil) piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.85 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.58-3.82 (4H, m), 4.15 (2H, t, J = 6.9 Hz), 4.99 (2H, s), 6.72-6.87 (3H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.01-7.18 (4H, m),
10 7.22-7.29 (5H, m), 7.32-7.41 (3H, m), 7.45 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.5 Hz), 7.78 (1H, d, J = 3.0 Hz).

Ejemplo 332

(E)-3-(3-Cloro-5-metil-4-{[5-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil} piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.20 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.53 (2H, s), 3.65-3.74 (4H, m), 4.13 (2H, t, J = 6.9 Hz), 5.05 (2H, s), 6.81-6.83 (3H, m), 6.93-6.97 (3H, m), 7.23-7.31 (5H, m), 7.35-7.38 (2H, m),
20 7.46 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.5 Hz), 7.75 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.80 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.60 (1H, dd, J = 4.8, 1.5 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.0 Hz).

Ejemplo 333

(E)-3-(3-Cloro-5-metil-4-([5-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.53 (2H, s), 3.65-3.74 (4H, m), 4.13 (2H, t, J = 6.9 Hz), 5.17 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.80-6.85 (2H, m), 6.92-6.99 (3H, m), 7.25-7.27 (6H, m), 7.41 (1H, dd, J = 8.9, 3.0 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz),
10 7.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.5 Hz), 7.73 (1H, td, J = 7.7, 1.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.59 (1H, d, J = 4.6 Hz).

Ejemplo 334

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-([5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il]oxi}fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.07 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.55-3.83 (7H, m), 4.13 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.98 (2H, s),
20 6.77-6.87 (5H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.23-7.31 (7H, m), 7.36 (1H, dd, J = 8.9, 3.3 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.5 Hz), 7.79 (1H, d, J = 3.3 Hz).

Ejemplo 335

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(6-cloropiridin-3-il)metoxil]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.53 (2H, s), 3.65-3.74 (4H, m), 4.13 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 5.03 (2H, s), 6.78-6.85 (3H, m), 6.94-6.98 (3H, m), 7.24-7.28 (5H, m), 7.35-7.39 (2H, m), 7.46 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 7.73
10 (1H, dd, $J = 8.2, 2.6$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 8.43 (1H, d, $J = 2.3$ Hz).

Ejemplo 336

(E)-3-(3-Cloro-5-metil-4-{[5-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.05 (2H, s), 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.79-2.91 (1H, m), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.74 (2H, s), 4.12 (3H, t, $J = 10.7$ Hz),
20 5.05 (2H, s), 6.73-6.89 (3H, m), 6.90-6.99 (1H, m), 7.08-7.18 (2H, m), 7.27-7.42 (0H, m), 7.43-7.48 (1H, m), 7.52-7.62 (1H, m), 7.75 (1H, dt, $J = 7.8, 1.9$ Hz), 7.80 (2H, d, $J = 3.0$ Hz), 8.60 (2H, dd, $J = 4.9, 1.6$ Hz), 8.66 (2H, d, $J = 1.3$ Hz).

Ejemplo 337

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(6-cloropiridin-3-il)metoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.20-1.25 (6H, m), 2.19 (3H, s),
2.47-2.51 (4H, m), 2.82-2.88 (1H, m), 3.08 (2H, t, J = 6.9
Hz), 3.53 (2H, s), 3.65-3.71 (4H, m), 4.07-4.18 (2H, m), 5.03
(2H, s), 6.81-6.86 (3H, m), 6.95 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.13
(2H, d, J = 8.2 Hz), 7.24-7.28 (3H, m), 7.34-7.39 (3H, m),
10 7.47 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 15.5 Hz), 7.73-
7.78 (2H, m), 8.42 (1H, d, J = 2.0 Hz).

Ejemplo 338

(E)-3-(3-Cloro-5-metil-4-{[5-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.19
(3H, s), 2.47-2.49 (4H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 3.08 (2H, t, J
= 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.74 (2H, s), 4.15
(2H, t, J = 7.1 Hz), 5.17 (2H, s), 6.77-6.95 (4H, m), 7.11-
20 7.15 (2H, m), 7.22-7.27 (6H, m), 7.40-7.44 (2H, m), 7.51-7.57
(2H, m), 7.72-7.75 (1H, m), 7.82 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.58-
8.60 (1H, m).

Ejemplo 339

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-
metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}
piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.47-2.49 (4H, m),
3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.74
(2H, s), 4.13 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.14 (2H, s), 6.75-6.87
(3H, m), 6.90-7.01 (3H, m), 7.22-7.26 (3H, m), 7.28-7.32 (3H,
m), 7.35-7.43 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.48-7.61
10 (3H, m), 7.79-7.84 (1H, m).

Ejemplo 340

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(2-metilbencil)oxi]piridin-2-
il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}
piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.20 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.47-
2.49 (4H, m), 3.08 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.53 (2H, s), 3.63-
3.66 (2H, m), 3.72-3.76 (2H, m), 4.13 (2H, t, J = 6.9 Hz),
5.01 (2H, s), 6.77-6.89 (3H, m), 6.89-7.00 (3H, m), 7.14-7.25
(4H, m), 7.25-7.27 (3H, m), 7.27-7.31 (1H, m), 7.34-7.41 (2H,
20 m), 7.46 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.5 Hz), 7.82
(1H, d, J = 2.6 Hz).

Ejemplo 341

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.47-2.49 (4H, m),
 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.53 (2H, s), 3.63-3.67 (2H, m),
 3.72-3.76 (2H, m), 4.13 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.10 (2H, s),
 6.77-6.99 (6H, m), 7.02-7.23 (3H, m), 7.23-7.27 (2H, m),
 7.29-7.49 (6H, m), 7.57 (1H, d, J = 15.2 Hz), 7.82 (1H, d, J
 10 = 3.0 Hz).

Ejemplo 342

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.47-
 2.49 (4H, m), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.63-
 3.66 (2H, m), 3.72-3.76 (2H, m), 4.15 (2H, t, J = 7.1 Hz),
 5.10 (2H, s), 6.80 (3H, dd, J = 11.9, 3.3 Hz), 6.94 (1H, d, J
 = 8.9 Hz), 7.03-7.20 (4H, m), 7.21-7.41 (7H, m), 7.43-7.51
 20 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 15.5 Hz), 7.82 (1H, d, J = 3.0 Hz).

Ejemplo 343

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.47-

2.49 (4H, m), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.63-
 3.66 (2H, m), 3.72-3.76 (2H, m), 4.15 (2H, t, $J = 7.1$ Hz),
 5.14 (2H, s), 6.79-6.81 (3H, m), 6.94 (1H, d, $J = 8.9$ Hz),
 7.07 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.23-7.32 (7H, m), 7.39-7.44 (3H,
 5 m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.81 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

Ejemplo 344

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(2-metilbencil)oxil]piridin-2-
 il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}
 piperazin-1-il})prop-2-en-1-ona

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.20 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.36
 (3H, s), 2.47-2.49 (4H, m), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52
 (2H, s), 3.63-3.66 (2H, m), 3.72-3.76 (2H, m), 4.14 (2H, t, J
 = 7.1 Hz), 5.01 (2H, s), 6.76-6.85 (3H, m), 6.93 (1H, d, $J =$
 8.9 Hz), 7.07 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.20-7.29 (8H, m), 7.33-
 15 7.41 (2H, m), 7.46 (1H, d, $J = 2.3$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.5$
 Hz), 7.82 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

Ejemplo 345

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(6-metilpiridin-2-il)metoxil]
 piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxil]
 20 etil]bencil}piperazin-1-il})prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.19
 (3H, s), 2.47-2.49 (4H, m), 2.56 (3H, s), 2.80-2.90 (1H, m),
 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.62-3.66 (2H, m),
 3.72-3.76 (2H, m), 4.15 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.13 (2H, s),
 25 6.77-6.86 (3H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.08-7.15 (3H,

m), 7.22-7.27 (4H, m), 7.27-7.34 (2H, m), 7.40 (1H, dd, $J = 8.9, 3.0$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.54-7.64 (2H, m), 7.81 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

Ejemplo 346

5 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.47-2.49 (4H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.63-3.66 (2H, m), 3.72-3.76 (2H, m), 4.15 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.10 (2H, s), 6.74-6.87 (3H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.05-7.19 (4H, m), 7.22-7.27 (3H, m), 7.29-7.41 (4H, m), 7.42-7.51 (2H, m), 7.57 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

15 Ejemplo 347

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(2-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.20 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.45-2.53 (4H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 3.08 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.63-3.67 (2H, m), 3.72-3.76 (2H, m), 4.15 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 5.01 (2H, s), 6.75-6.86 (3H, m), 6.93 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.19-7.30 (8H, m), 7.33-7.42 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 3.0$ Hz).

Ejemplo 348

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil} piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.46-2.50 (4H, m), 3.07 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.63-3.66 (2H, m), 3.73-3.78 (5H, m), 4.13 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.14 (2H, s), 6.76-6.85 (5H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.23-7.32 (7H, m), 7.37-7.60 (5H, m), 7.81 (1H, d, J = 2.6 Hz).

10 Ejemplo 349

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil) piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.19 (3H, s), 2.48-2.49 (4H, m), 2.82-2.89 (1H, m), 3.08 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.52 (2H, s), 3.63-3.66 (2H, m), 3.73-3.76 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.15 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.08 (2H, s), 6.78-6.85 (3H, m), 6.89-6.92 (2H, m), 6.97 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.21-7.33 (6H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 7.45 (1H, s),
20 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 350

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-cloro-4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.19

(3H, s), 2.48-2.49 (4H, m), 2.81-2.89 (1H, m), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.63-3.66 (2H, m), 3.73-3.75 (2H, m), 4.15-4.18 (2H, m), 5.09 (2H, s), 6.77-6.85 (3H, m), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.02 (1H, td, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.11-
 5 7.18 (3H, m), 7.23-7.30 (5H, m), 7.38 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.45-7.51 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 351

2-([6-(2-Cloro-6-metil-4-{(E)-3-oxo-3-[4-(4-{2-[4-(propan-2-
 10 il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-1-en-1-il}
 fenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.19 (3H, s), 2.47-2.49 (4H, m), 2.81-2.88 (1H, m), 3.08 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.52 (2H, s), 3.63-3.66 (2H, m), 3.73-3.76 (2H, m), 4.15 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.22 (2H, s), 6.77-6.86 (3H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20-
 15 7.29 (5H, m), 7.41-7.47 (3H, m), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.64 (2H, d, J = 4.2 Hz), 7.71 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.9 Hz).

20 Ejemplo 352

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-
 5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)
 piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.19
 25 (3H, s), 2.48-2.49 (4H, m), 2.81-2.89 (1H, m), 3.08 (2H, t, J

= 7.0 Hz), 3.52 (2H, s), 3.63-3.66 (2H, m), 3.73-3.76 (2H, m), 4.14-4.18 (2H, m), 5.03 (2H, s), 6.78-6.85 (3H, m), 6.94 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.98-7.05 (1H, m), 7.10-7.18 (4H, m), 7.23-7.30 (5H, m), 7.31-7.39 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 353

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(3-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.47-2.49 (4H, m), 2.80-2.89 (1H, m), 3.08 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.63-3.65 (2H, m), 3.73-3.76 (2H, m), 4.15 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.99 (2H, s), 6.77-6.85 (3H, m), 6.92 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.11-7.16 (3H, m), 7.18-7.29 (8H, m), 7.37 (1H, dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz), 7.45 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 354

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.47-2.49 (4H, m), 2.81-2.89 (1H, m), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.63-3.65 (2H, m), 3.73-3.75 (2H, m), 4.15 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.00 (2H, s), 6.78-6.86 (3H, m), 6.94 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.24-

7.32 (8H, m), 7.36 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.41 (1H, s),
7.45-7.46 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.77 (1H, d, J
= 2.9 Hz).

Ejemplo 355

5 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-
metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)
piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.20
(3H, s), 2.41-2.54 (4H, m), 2.79-2.91 (1H, m), 3.08 (2H, t, J
10 = 6.9 Hz), 3.52 (2H, s), 3.63-3.67 (2H, m), 3.72-3.76 (2H,
m), 4.16 (2H, t, J = 6.9 Hz), 5.14 (2H, s), 6.77-6.85 (3H,
m), 6.94 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.25-
7.31 (7H, m), 7.36-7.62 (5H, m), 7.82 (1H, d, J = 2.6 Hz).

Ejemplo 356

15 (2E)-1-(4-{4-[(1E)-3-(4-Fluorofenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}
piperazin-1-il)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-
il}oxi)-3,5-dimetilfenil]prop-2-en-1-ona
p.f.: 136-137°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.12 (6H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9
20 Hz), 3.53 (2H, s), 3.66 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 3.81 (3H, s),
4.67 (2H, dd, J = 5.9, 1.3 Hz), 4.95 (2H, s), 6.39 (1H, dt, J =
15.9, 5.9 Hz), 6.72 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.78 (1H, d, J = 15.4
Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.88-6.93 (4H, m), 6.95-7.00 (2H,
m), 7.25-7.26 (2H, m), 7.28-7.34 (5H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.1
25 Hz), 7.61 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 357

(2E)-3-[4-({5-[(4-Metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{2-metil-4-[(1E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.12 (6H, s), 2.29 (3H, s),
 2.37 (3H, s), 2.47 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.47 (2H, s),
 3.62-3.75 (4H, m), 3.81 (3H, s), 4.67 (2H, dd, J = 5.7,
 1.3 Hz), 4.95 (2H, s), 6.40 (1H, dt, J = 16.1, 5.7 Hz),
 6.68 (1H, d, J = 16.1 Hz), 6.77-6.80 (2H, m), 6.86 (2H,
 10 dt, J = 9.2, 2.4 Hz), 6.91 (2H, dt, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.09
 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.21-7.22 (3H, m), 7.25-7.26 (2H, m),
 7.30-7.34 (3H, m), 7.61 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.82 (1H, d,
 J = 2.9 Hz).

Ejemplo 358

15 (E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(propan-2-il)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.24 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.18
 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.46 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.91 (1H,
 septeto, J = 6.9 Hz), 3.49 (2H, s), 3.60-3.82 (4H, m),
 4.97 (2H, s), 6.80 (1H, d, J = 15.5 Hz), 6.91 (1H, d, J =
 8.9 Hz), 7.09-7.39 (10H, m), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz),
 7.56 (1H, d, J = 15.5 Hz), 7.79 (1H, d, J = 3.0 Hz).

Ejemplo 359

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.47 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.50 (2H, s), 3.64-3.73 (4H, m), 4.98 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 15.5 Hz), 6.91 (1H, dd, J = 4.5, 2.2 Hz), 7.13-7.23 (6H, m), 7.27-7.29 (3H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.9, 3.3 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz),
10 7.56 (1H, d, J = 15.5 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.6 Hz).

Ejemplo 360

A una solución de (E)-3-{3-cloro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-5-metilfenil}-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (400
15 mg) se adicionó bromuro de 3-fluoro-4-metilbencilo (144 mg) y K₂CO₃ (134 mg) a temperatura ambiente, entonces la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄
20 anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt) para dar (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
25 como un producto amorfo incoloro (430 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.27 (3H, d, $J = 1.7$ Hz), 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.74 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.98 (2H, s), 6.78-6.84 (3H, m), 6.93 (1H, dd, $J = 8.8, 0.5$ Hz),
 5 7.16-7.29 (10H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en Ejemplo 360 usando materiales de inicio apropiados.

10 Ejemplo 361

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-2-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.23 (3H, s), 2.29 (3H, d, $J = 1.7$ Hz), 2.31 (3H, s), 2.51 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.11 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.55 (2H, s), 3.67 (2H, s), 3.77 (2H, s), 4.18 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.04 (2H, s), 6.81-6.85 (3H, m), 6.97 (1H, dd, $J = 9.0, 0.5$ Hz), 7.03-7.12 (3H, m), 7.17-7.23 (2H, m), 7.26-7.32 (5H, m), 7.40 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz), 7.49 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

20 Ejemplo 362

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-2-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.20

(3H, s), 2.27 (3H, d, J = 2.0 Hz), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz),
 2.81 (1H, septeto, J = 7.1 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.0 Hz),
 3.52 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.74 (2H, s), 4.15 (2H, t, J =
 7.1 Hz), 5.01 (2H, s), 6.78-6.85 (3H, m), 6.94 (1H, d, J =
 5 8.8 Hz), 7.00-7.07 (1H, m), 7.11-7.20 (4H, m), 7.24-7.29 (5H,
 m), 7.37 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.46 (1H, d, J = 1.7 Hz),
 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 363

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-2-metilbencil)oxil]piridin-2-
 10 il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}
 piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.20 (3H, s), 2.27 (3H, d, J = 2.0
 Hz), 2.49 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.53
 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.75 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 7.1
 15 Hz), 5.01 (2H, s), 6.78-6.85 (3H, m), 6.91-6.99 (3H, m),
 7.00-7.07 (1H, m), 7.15-7.18 (2H, m), 7.24-7.30 (5H, m), 7.37
 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57
 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 3.2 Hz).

Ejemplo 364

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-2-metilbencil)oxil]piridin-2-
 20 il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]
 bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.20 (3H, s), 2.27 (3H, d, J = 2.0
 Hz), 2.48 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.52
 25 (2H, s), 3.65 (2H, s), 3.74 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 7.0

Hz), 5.01 (2H, s), 6.78-6.84 (3H, m), 6.95 (1H, dd, J = 8.9, 0.6 Hz), 7.00-7.05 (1H, m), 7.15-7.29 (9H, m), 7.37 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 3.1, 0.6 Hz).

5 Ejemplo 365

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-5-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.48
10 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.53 (2H, s),
3.65 (2H, s), 3.74 (2H, s), 4.14 (2H, d, J = 7.1 Hz), 4.98
(2H, s), 6.78-6.85 (4H, m), 6.91-6.98 (5H, m), 7.23-7.29 (5H,
m), 7.36 (1H, dd, J = 9.0, 3.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz),
7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.9 Hz).

15 Ejemplo 366

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.27 (3H, d, J = 1.7
20 Hz), 2.48 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.53
(2H, s), 3.64 (2H, s), 3.74 (2H, s), 4.13 (2H, t, J = 7.0
Hz), 4.98 (2H, s), 6.78-6.85 (3H, m), 6.92-7.00 (3H, m),
7.05-7.07 (2H, m), 7.18 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.23-7.29 (5H,
m), 7.35 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.2 Hz),
25 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 3.2, 0.5 Hz).

Ejemplo 367

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil] bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.27 (3H, d, $J = 1.7$ Hz), 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.07 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.60-3.80 (7H, m), 4.13 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.98 (2H, s), 6.78-6.86 (5H, m), 6.93 (1H, dd, $J = 8.8, 0.5$ Hz), 7.05-7.07 (2H, m), 7.16-7.20 (1H, m), 7.24-7.29 (5H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 3.2, 0.5$ Hz).

Ejemplo 368

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-5-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil] bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.74 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.98 (2H, s), 6.78-6.85 (4H, m), 6.91-6.95 (2H, m), 6.98 (1H, s), 7.20-7.29 (7H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 369

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-5-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.07 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.58-3.80 (7H, m), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.98 (2H, s), 6.78-6.85 (6H, m), 6.90-7.00 (1H, m), 6.98 (1H, s), 7.23-7.29 (6H, m), 7.36 (1H, dd, J = 8.8, 3.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 1.7
10 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 370

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.18 (3H, d, J = 4.9 Hz), 2.27-2.28 (6H, m), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.75 (2H, s), 4.15 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.98 (2H, s), 6.78-6.82 (3H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.05-7.08 (4H, m), 7.18 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.24-
20 7.29 (5H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 371

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 7.1$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.27 (3H, d, $J = 1.7$ Hz), 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.85 (1H, septeto, $J = 6.8$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.74 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 4.98 (2H, s), 6.78-6.85 (3H, m), 6.93 (1H, dd, $J =$
10 9.0, 0.5 Hz), 7.05-7.07 (2H, m), 7.11-7.15 (2H, m), 7.18 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 7.24-7.29 (5H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.77 (1H, d, $J = 2.7$ Hz).

Ejemplo 372

15 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-5-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil] bencil}iperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.35 (3H, d, $J = 0.5$ Hz), 2.48 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.74 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.98 (2H, s), 6.78-6.85 (4H, m), 6.91-6.98 (3H, m), 7.07 (2H, dd, $J = 8.7, 0.6$ Hz), 7.23-7.29 (5H, m), 7.36 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.77-7.78
25 (1H, m).

Ejemplo 373

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-5-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 7.1 Hz), 2.19 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 2.85 (1H, septeto, J = 7.1 Hz), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.74 (2H, s), 4.15 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.98 (2H, s), 6.78-6.85 (4H, m), 6.91-6.98 (1H, m), 6.98 (1H, s),
10 7.13 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.24-7.29 (6H, m), 7.36 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 374

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(2-nitrobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.20 (3H, s), 2.47-2.49 (4H, m), 3.07 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.64 (2H, brs), 3.76 (5H, brs), 4.13 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.46 (2H, s), 6.80 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.82 (2H, d, J = 9.6 Hz), 6.84 (2H, d, J = 9.6 Hz), 6.96 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.26 (4H, s), 7.28 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J = 9.0, 2.9 Hz), 7.45 (1H, s), 7.51 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.68-7.72 (1H, m), 7.82 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.86 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.1 Hz).

Ejemplo 375

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(2-nitrobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.22 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, s), 2.85 (1H, qq, $J = 6.8, 6.8$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.74 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.46 (2H, s), 6.78-6.84 (3H, m), 6.96 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.26
10 (4H, s), 7.29 (1H, s), 7.41 (1H, dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz), 7.45 (1H, s), 7.51 (1H, t, $J = 7.7$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.69-7.72 (1H, m), 7.82 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 8.1$ Hz).

Ejemplo 376

15 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-nitrobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.08 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.52 (2H, s),
20 3.64 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 4.15 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 5.14 (2H, s), 6.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 6.96 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.26 (4H, s), 7.29 (1H, s), 7.38 (1H, dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz), 7.45 (1H, s), 7.57 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 8.5$ Hz),
25 7.78 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 8.25 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

Ejemplo 377

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-nitrobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.22 (6H, d, J = 7.1 Hz), 2.19 (3H, s), 2.47-2.49 (4H, m), 2.82-2.88 (1H, m), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, brs), 3.64 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 4.15 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.14 (2H, s), 6.78-6.84 (3H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.26 (4H, 10 s), 7.29 (1H, s), 7.38 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.45 (1H, s), 7.54-7.60 (3H, m), 7.78 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.25 (2H, d, J = 8.8 Hz).

Ejemplo 378

15 (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(2-nitrobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.48 (4H, s), 3.08 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.64 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 4.15 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.46 (2H, s), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.80 (1H, d, J = 14.9 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.26 (4H, s), 7.28 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.45 (1H, s), 7.49-7.53 (1H, m), 7.56 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.70 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.86 (1H, d, J = 7.8 25 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.1 Hz).

Ejemplo 379

(E)-3-[4-({5-[(3-Fluorobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-2-
metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}
piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.40 (3H, s), 2.46-2.49 (4H, m),
 3.07 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.52 (2H, s), 3.62-3.65 (2H, m),
 3.73-3.76 (2H, m), 4.13 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.06 (2H, s),
 6.71 (1H, d, J = 15.1 Hz), 6.81-6.84 (2H, m), 6.88-6.97 (5H,
 m), 7.02 (1H, td, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.13-7.17 (2H, m), 7.23-
 10 7.28 (2H, m), 7.34-7.36 (2H, m), 7.52-7.53 (1H, m), 7.89-7.91
 (2H, m).

Ejemplo 380

(E)-1-(4-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-
[4-({5-[(2-metoxibencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-2-
 15 metilfenil]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.40 (3H, s), 2.46-2.49 (4H, m),
 3.07 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.52 (2H, s), 3.62-3.65 (2H, m),
 3.73-3.76 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.13 (2H, t, J = 7.0 Hz),
 5.12 (2H, s), 6.70 (1H, d, J = 15.1 Hz), 6.81-6.99 (9H, m),
 20 7.23-7.33 (5H, m), 7.36 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.42 (1H,
 d, J = 7.1 Hz), 7.51-7.52 (1H, m), 7.90 (1H, d, J = 15.1 Hz),
 7.95 (1H, d, J = 3.2 Hz).

Ejemplo 381

(E)-1-(4-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-[2-metil-4-({5-[(3-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi) fenil]prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.36 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.46-2.48 (4H, m), 3.07 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.51 (2H, s), 3.62-3.64 (2H, m), 3.73-3.76 (2H, m), 4.12 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.02 (2H, s), 6.71 (1H, d, J = 15.1 Hz), 6.80-6.84 (2H, m), 6.86-6.97 (5H, m), 7.14 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.19-7.28 (7H, m), 7.34 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.51-7.52 (1H, m), 7.90-7.92 (2H, m).

Ejemplo 382

(E)-3-[4-({5-[(2-Cloro-4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil} piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.12 (6H, s), 2.47-2.48 (4H, m), 3.08 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.52 (2H, s), 3.64-3.66 (2H, m), 3.73-3.75 (2H, m), 4.14 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.07 (2H, s), 6.79-6.81 (4H, m), 7.01 (1H, td, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.22-7.26 (8H, m), 7.34 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.5, 6.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 383

(E)-3-[4-({5-[(3-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil} piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.12 (6H, s), 2.47-2.48 (4H, m),

3.07 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.52 (2H, s), 3.64-3.66 (2H, m),
3.73-3.75 (2H, m), 4.13 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.99 (2H, s),
6.78-6.81 (4H, m), 7.20-7.34 (12H, m), 7.40 (1H, s), 7.61
(1H, d, J = 15.4 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.9 Hz).

5 Ejemplo 384

A una solución en DMF (5 mL) de (E)-3-(3,5-dimetil-
4-[[5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil)-1-{4-[4-(2-
hidroxietil)bencil]piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona (400 mg) se
adicionó NaH (35.9 mg, 60 % en aceite mineral) a 0°C,
10 entonces la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. A la
mezcla se adicionó cloruro de 4-clorobencilo (0.093 mL) a
0°C, entonces la mezcla resultante se agitó a temperatura
ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió en NH₄Cl acuoso
saturado, y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó
15 con H₂O y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro,
y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en
columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 1/1 a 1/0 y
entonces AcOEt/MeOH = 4/1) para dar (E)-1-[4-(4-{2-[(4-
clorobencil)oxi]etil}bencil)piperazin-1-il]-3-(3,5-dimetil-4-
20 [[5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi]fenil) prop-2-en-1-
ona como un polvo amorfo amarillo pálido (91 mg).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.12 (6H, s), 2.48-2.50 (4H, m),
2.92 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.53 (2H, s), 3.67-3.69 (4H, m),
3.73-3.76 (2H, m), 4.49 (2H, s), 5.06 (2H, s), 6.78 (1H, d, J
25 = 15.4 Hz), 6.84 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.18-7.35 (13H, m),

7.61 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 8.62 (2H, d, $J = 5.6$ Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en Ejemplo 384 usando materiales de inicio
5 apropiados.

Ejemplo 385

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[(4-metilbencil)oxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.47-2.48 (4H, m), 2.92 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.63-3.70 (4H, m), 3.73-3.75 (2H, m), 4.49 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.12-7.15 (2H, m), 7.18-7.31 (9H, m), 7.38-7.41 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.49-7.54 (1H, m),
15 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 386

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[(4-fluorobencil)oxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

20 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.47-2.48 (4H, m), 2.92 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.63-3.70 (4H, m), 3.73-3.75 (2H, m), 4.49 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.12-7.15 (2H, m), 7.18-7.31 (9H, m), 7.38-7.41 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.49-7.54 (1H, m),
25 m), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 387

(E)-1-[4-(4-{2-[(4-Clorobencil)oxi]etil}bencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.47-2.49 (4H, m),
2.92 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H, s), 3.61-3.71 (2H, m),
3.73-3.75 (2H, m), 4.49 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.80 (1H, d, J
= 15.4 Hz), 6.94 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.18-7.31 (11H, m),
7.38-7.41 (2H, m), 7.45 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.50-7.54 (1H,
10 m), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 388

(E)-3-(3,5-Dimetil-4-{[5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{2-[(4-fluorobencil)oxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.11 (6H, s), 2.48-2.50 (4H, m), 2.92
(2H, t, J = 7.0 Hz), 3.53 (2H, s), 3.67-3.69 (4H, m), 3.73-3.76
(2H, m), 4.48 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.78 (1H, d, J = 15.4 Hz),
6.83 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.99-7.02 (2H, m), 7.18-7.20 (2H, m),
7.25-7.27 (6H, m), 7.33-7.34 (3H, m), 7.61 (1H, d, J = 15.4 Hz),
20 7.80 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.62 (2H, d, J = 5.9 Hz).

Ejemplo 389

(E)-3-(3,5-Dimetil-4-{[5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{2-[(4-metilbencil)oxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.11 (6H, s), 2.33 (3H, s), 2.47-

2.48 (4H, m), 2.91 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.66-3.68 (4H, m), 3.73-3.75 (2H, m), 4.49 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.79 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.83 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.13 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.18-7.26 (8H, m), 7.32-7.35 (3H, m),
 5 7.61 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 8.62 (2H, d, $J = 5.6$ Hz).

Ejemplo 390

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(ciclopropilmetoxi)etil]bencil} piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 0.18-0.22 (2H, m), 0.51-0.56 (2H, m), 1.04-1.10 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.46-2.49 (4H, m), 2.91 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.30 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.65-3.67 (4H, m), 3.73-3.75 (2H, m), 5.14 (2H, s), 6.80 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.18-7.32 (7H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.51-7.53 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Ejemplo 391

A una solución en DMF (7 mL) de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (0.70 g) y cloruro de 4-vinilbencilo (240 μL) se adicionó K_2CO_3 (291 mg) a temperatura ambiente. Después de la agitación a temperatura ambiente durante 36 horas, a la mezcla de reacción se adicionó agua, y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua, NaCl

acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 1/1 a 0/1 y entonces AcOEt/MeOH = 19/1) para dar (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il} oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-etenilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona como un polvo incoloro (0.73 g).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.19 (3H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.53 (2H, s), 3.64-3.74 (4H, m), 5.14 (2H, s), 5.24 (1H, d, $J = 11.0$ Hz), 5.74 (1H, d, $J = 17.6$ Hz), 6.71 (1H, dd, $J = 17.6, 11.0$ Hz), 6.80 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 6.94 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.26-7.31 (5H, m), 7.37-7.41 (4H, m), 7.45 (1H, brs), 7.51-7.53 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

15 Ejemplo 392

A una solución en CH_2Cl_2 (5 mL) de (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]prop-2-en-1-ona (0.50 g) y 4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]benzaldehído (298 mg) se adicionó NaBH(OAc) $_3$ (323 mg) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se adicionó NaHCO_3 acuoso saturado, y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 1/1 a 0/1) para dar (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[(3S)-4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}-3-metilpiperazin-1-il]prop-2-en-1-ona como un polvo amarillo (451 mg).

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.19 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.13-2.19 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.51-2.54 (1H, m), 2.73-2.76 (1H, m), 2.94-3.41 (5H, m), 3.75-3.79 (1H, m), 3.94-4.26 (4H, m), 4.98 (2H, s), 6.75-6.86 (3H, m), 6.90-7.00 (3H, m), 7.18 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.22-7.30 (7H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz), 7.43-7.47 (1H, m), 7.56 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 2.9$ Hz).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en Ejemplo 392 usando materiales de inicio apropiados.

Ejemplo 393

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[(2S)-2-metil-4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1.37 (3H, brs), 2.03-2.09 (1H, m), 2.18-2.20 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.69-4.98 (13H, m), 6.76-6.82 (3H, m), 6.98-6.92 (1H, m), 7.04-7.08 (2H, m), 7.18 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.23-7.30 (7H, m), 7.35 (1H, dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz), 7.44 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.78-7.79 (1H, m).

Ejemplo 394

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[(2S)-4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}-2-metilpiperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.37 (3H, brs), 2.04-2.10 (1H, m),
2.18-2.21 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.69-4.98 (13H, m), 6.76-
6.85 (3H, m), 6.90-6.99 (3H, m), 7.18 (2H, d, J = 7.8 Hz),
7.22-7.31 (7H, m), 7.35 (1H, dd, J = 9.0, 3.2 Hz), 7.45 (1H,
d, J = 2.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.79 (1H, d, J =
10 3.2 Hz).

Ejemplo 395

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[(2R)-4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}-2-metilpiperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.37 (3H, brs), 2.03-2.10 (1H, m),
2.18-2.20 (4H, m), 2.35 (3H, s), 2.69-4.98 (13H, m), 6.76-
6.85 (3H, m), 6.90-6.99 (3H, m), 7.18 (2H, d, J = 7.8 Hz),
7.22-7.29 (7H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.45 (1H,
d, J = 2.2 Hz), 7.56 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.79 (1H, d, J =
20 2.9 Hz).

Ejemplo 396

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[(2R)-2-metil-4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.37 (3H, brs), 2.03-2.09 (1H, m),

2.18-2.20 (4H, m), 2.28 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.69-4.98
 (13H, m), 6.76-6.82 (3H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.06
 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.18 (2H, d J = 7.8 Hz), 7.23-7.31 (7H,
 m), 7.35 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.0 Hz),
 5 7.56 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 397

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-
 il}oxi)fenil]-1-[(3S)-3-metil-4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]
 bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.18 (3H, d, J = 5.9 Hz), 2.11-
 2.19 (4H, m), 2.27 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.51-2.53 (1H, m),
 2.73-2.76 (1H, m), 2.94-3.41 (5H, m), 3.74-3.78 (1H, m),
 3.93-4.27 (4H, m), 4.98 (2H, s), 6.75-6.82 (3H, m), 6.91 (1H,
 d, J = 9.0 Hz), 7.04-7.08 (2H, m), 7.18 (2H, d, J = 7.8 Hz),
 15 7.22-7.30 (7H, m), 7.35 (1H, dd, J = 9.0, 3.2 Hz), 7.43-7.46
 (1H, m), 7.56 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 3.2 Hz).

Ejemplo 398

(2E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-
 il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-(4-fluorofenoxi)prop-1-en-1-
 20 il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

p.f.: 142-144°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.48
 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.53 (2H, s), 3.64 (2H, brs), 3.74 (2H,
 brs), 4.66 (2H, dd, J = 5.9, 1.5 Hz), 4.98 (2H, s), 6.39 (1H,
 25 dt, J = 16.0, 5.9 Hz), 6.72 (1H, d, J = 16.0 Hz), 6.79 (1H,

d, $J = 15.4$ Hz), 6.87-6.93 (3H, m), 6.95-7.01 (2H, m), 7.19 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.28-7.30 (5H, m), 7.34-7.39 (3H, m), 7.45 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.57 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J = 2.9, 10.5$ Hz).

5 Ejemplo 399

(2E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-(4-fluorofenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

p.f.: 101-104°C

10 RMN ^1H (CDCl_3) δ : 2.12 (6H, s), 2.48 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.53 (2H, s), 3.66 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 4.67 (2H, dd, $J = 5.8, 1.3$ Hz), 4.99 (2H, s), 6.39 (1H, dt, $J = 16.0, 5.8$ Hz), 6.72 (1H, d, $J = 16.0$ Hz), 6.76-6.82 (2H, m), 6.87-6.92 (2H, m), 6.95-7.00 (2H, m), 7.04-7.10 (2H, m), 7.25-7.33 (5H, m), 7.36-7.39 (4H, m), 7.61 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.81 (1H, d, $J = 3.2$ Hz).

Ejemplo 400

(E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[2-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)-1,2,5-oxadiazepan-5-il]prop-2-en-1-ona

20 RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$ at 70°C) δ : 1.16 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.10 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.78-2.85 (1H, m), 2.90-3.00 (4H, m), 3.63-3.70 (4H, m), 3.83-3.85 (4H, m), 4.13-4.16 (2H, m), 5.05 (2H, s), 6.81-6.84 (2H, m), 7.02 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.10-7.12 (2H, m), 7.17-7.32 (9H, m), 7.44 (1H, d, $J =$

25

15.1 Hz), 7.54-7.57 (2H, m), 7.75 (1H, brs), 7.78 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 401

4-[[(6-{4-[(E)-3-(2-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]bencil}-1,2,5-
5 oxadiazepan-5-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-
dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.11 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.96-
3.08 (4H, m), 3.70-3.86 (8H, m), 4.09-4.14 (2H, m), 5.08 (2H,
s), 6.71-6.85 (4H, m), 6.94 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.21-7.35
10 (7H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.63-7.69 (3H, m), 7.79
(1H, d, J = 2.2 Hz).

Ejemplo 402

4-[[(6-{4-[(E)-3-(2-{4-[2-(4-Metoxifenoxi)etil]bencil}-1,2,5-
oxadiazepan-5-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-
15 dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.11 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.96-
3.08 (4H, m), 3.70-3.86 (11H, m), 4.09-4.15 (2H, m), 5.08
(2H, s), 6.75 (1H, t, J = 15.8 Hz), 6.82-6.85 (5H, m), 7.21-
7.24 (4H, m), 7.28-7.35 (3H, m), 7.52 (2H, d, J = 8.3 Hz),
20 7.64-7.69 (3H, m), 7.80 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 403

(2E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-3,5-
dimetilfenil]-1-(4-{4-[(2E)-4-(4-metilfenoxi)but-2-en-2-
il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.12 (6H, s), 2.14 (3H, d, J = 1.5

Hz), 2.29 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.53 (2H, s),
 3.65 (2H, brs), 3.73 (2H, brs), 4.72 (2H, d, J = 6.3 Hz),
 4.99 (2H, s), 6.05-6.08 (1H, m), 6.78 (1H, d, J = 15.4 Hz),
 6.81 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.85 (2H, dt, J = 9.3, 2.5 Hz),
 5 7.05-7.10 (4H, m), 7.25-7.33 (5H, m), 7.36-7.41 (4H, m), 7.61
 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 3.2 Hz).

Ejemplo 404

(2E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-
dimetilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-2-metil-3-(4-metilfenoxi)prop-1-
 10 en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.98 (3H, d, J = 1.2 Hz), 2.12
 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.49 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.53 (2H,
 s), 3.66 (2H, brs), 3.75 (2H, brs), 4.54 (2H, s), 4.98 (2H,
 s), 6.61 (1H, brs), 6.79 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.81 (1H, dd,
 15 J = 9.0, 0.5 Hz), 6.87 (2H, dt, J = 9.1, 2.4 Hz), 7.04-7.10
 (4H, m), 7.25-7.33 (7H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 7.61 (1H, d, J
 = 15.4 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 3.2, 0.5 Hz).

Ejemplo 405

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-
 20 metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-etoxifenoxi)etil]bencil} piperazin-
1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1.38 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.19
 (3H, s), 2.48 (4H, brs), 3.07 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.52 (2H,
 s), 3.64 (2H, brs), 3.74 (2H, brs), 3.97 (2H, q, J = 7.1 Hz),
 25 4.12 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.14 (2H, s), 6.78-6.82 (5H, m),

6.94 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.23-7.31 (7H, m), 7.38-7.41 (2H, m), 7.45 (1H, brs), 7.51-7.53 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 406

5 (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.19 (3H, s), 2.46 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.04 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.47 (2H, s), 3.63 (2H, brs),
 10 3.73 (2H, brs), 3.80 (3H, s), 4.13 (2H, t, J = 7.1 Hz), 5.14 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.86 (4H, d, J = 8.4 Hz), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.26-7.31 (3H, m), 7.38-7.41 (2H, m), 7.45 (1H, brs), 7.51-7.53 (1H, m), 7.56 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.81
 15 (1H, d, J = 2.9 Hz).

Ejemplo 407

A una solución de (E)-3-[4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (0.328 g) y (E)-3-[4-(clorometil)-2-metilfenil]prop-2-en-1-il-4-metilfenil-éter (0.204 g) en DMF
 20 (2 mL) se adicionó DIPEA (0.13 mL) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de Ar. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20.5 horas, y entonces se calienta a 50°C durante 1 hora, y entonces se enfrió a temperatura ambiente,
 25 y se evaporó bajo presión reducida. Al residuo se adicionó

NaHCO₃ acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt) para dar (2E)-3-[4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{3-metil-4-[(1E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (0.370 g) como un aceite incoloro.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.12 (6H, s), 2.29 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.48 (4H, t, J = 4.9 Hz), 3.49 (2H, s), 3.66-3.75 (4H, m), 4.69 (2H, dd, J = 5.8, 1.3 Hz), 4.98 (2H, s), 6.29 (1H, dt, J = 15.9, 5.8 Hz), 6.78 (1H, d, J = 15.4 Hz), 6.81 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.87 (2H, dt, J = 9.3, 2.6 Hz), 6.92 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.05-7.13 (6H, m), 7.25 (2H, brs), 7.32 (1H, dd, J = 9.0, 3.1 Hz), 7.36-7.39 (2H, m), 7.44 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.81 (1H, d, J = 3.1 Hz).

Ejemplo 408

A una solución de (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (3.410 g) en EtOH (50 mL) se adicionó HCl 6M (0.86 mL) a 50°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado resultante se recolectó, y se cristalizó de EtOH (300 mL) y agua (100 mL) para dar clorhidrato de (E)-3-[3-

cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (3.060 g) como un polvo incoloro.

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.10 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.06-3.58 (6H, m), 3.07 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.22 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.33 (2H, brs), 4.53-4.57 (2H, m), 5.06 (2H, s), 6.96 (2H, dt, J = 9.9, 2.9 Hz), 7.09 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.27-7.34 (5H, m), 7.42-7.52 (5H, m), 7.59 (1H, dd, J = 9.0, 3.1 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.82 (1H, s).

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en Ejemplo 408 usando materiales de inicio apropiados.

Ejemplo 409

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3,4-diclorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 p.f.: 186.6-189.0°C

Ejemplo 410

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(3,4-diclorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25 p.f.: 215.1-215.5°C

Ejemplo 411

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)
oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-(4-{4-[2-(4-
metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 134.7-136.4°C

Ejemplo 412

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[(4-metilbencil)
oxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 p.f.: 200.7-201.4°C

Ejemplo 413

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[(4-fluorobencil)
oxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

15 p.f.: 183.8-184.2°C

Ejemplo 414

clorhidrato de (E)-1-[4-(4-{2-[(4-Clorobencil)oxi]etil}
bencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)
oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-en-1-ona

20 p.f.: 189.4-190.5°C

Ejemplo 415

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-2-
metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-
(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25 p.f.: 175.1-176.7°C

Ejemplo 416

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-2-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 192.8-193.8°C

Ejemplo 417

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-2-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

10 p.f.: 175.1-176.7°C

Ejemplo 418

clorhidrato de (E)-3-[2-Metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

15 p.f.: 180.2-182.7°C (desc.)

Ejemplo 419

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-5-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 p.f.: 196.6-198.0°C

Ejemplo 420

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-5-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25 p.f.: 185.2-186.4°C

Ejemplo 421

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-5-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 207.4-207.9°C

Ejemplo 422

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-5-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

10 p.f.: 199.8-201.6°C

Ejemplo 423

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-5-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 p.f.: 186.7-187.8°C

Ejemplo 424

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 p.f.: 224.7-225.8°C

Ejemplo 425

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25 p.f.: 207.9-208.3°C

Ejemplo 426

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 225.4-225.9°C

Ejemplo 427

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

10 p.f.: 224.7-224.8°C

Ejemplo 428

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 p.f.: 219.8-220.2°C

Ejemplo 429

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 p.f.: 224.4-228.8°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.10 (3H, s), 2.80-3.80 (8H, m), 4.19 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.32 (2H, brs), 4.45-4.63 (2H, m), 5.11 (2H, s), 6.90-6.98 (2H, m), 7.05-7.15 (3H, m), 7.29 (1H, d, J = 15.5 Hz), 7.39-7.57 (9H, m), 7.58-7.65 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 3.3 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.6 Hz), 11.08 (1H, brs).

25

Ejemplo 430

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)
oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)
etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 227.1-227.2°C

Ejemplo 431

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)
oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)
fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 s

Ejemplo 432

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)
oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)
etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 p.f.: 232.1-232.7°C

Ejemplo 433

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[2-(4-clorofenil)
etoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-
2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

20 p.f.: 180.1-181.1°C

Ejemplo 434

clorhidrato de (E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(propan-2-
il)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-
fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25 p.f.: 225.9-226.5°C

Ejemplo 435

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)
etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 214.3-216.2°C

Ejemplo 436

clorhidrato de (E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-
(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-
[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

10 p.f.: 231.5-231.8°C

Ejemplo 437

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[2-(4-
metilfenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-
fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 p.f.: 228.9-229.5°C

Ejemplo 438

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-
il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.16 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.11 (3H,
s), 2.82 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 2.90-3.50 (7H, m), 3.55 (1H,
brs), 4.18 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.33 (2H, brs), 4.45-4.62 (2H,
m), 5.09 (2H, s), 6.80-6.88 (2H, m), 7.06-7.16 (3H, m), 7.18-
7.32 (3H, m), 7.40-7.55 (7H, m), 7.56-7.65 (2H, m), 7.80 (1H, d,
25 J = 3.0 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.6 Hz), 10.83 (1H, brs).

Ejemplo 439

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(6-cloropiridin-3-il)metoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 230.5-230.6°C

Ejemplo 440

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

10 p.f.: 225.1-226.6°C

Ejemplo 441

clorhidrato de (E)-3-(3-Cloro-5-metil-4-{[5-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 p.f.: 240.5-241.0°C

Ejemplo 442

clorhidrato de (E)-3-(3-Cloro-5-metil-4-{[5-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 p.f.: 227.7-229.3°C

Ejemplo 443

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(6-cloropiridin-3-il)metoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25 p.f.: 214.8-215.3°C

Ejemplo 444

clorhidrato de (E)-3-(3-Cloro-5-metil-4-{[5-(piridin-2-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 180.9-182.0°C

Ejemplo 445

clorhidrato de (E)-3-(3-Cloro-5-metil-4-{[5-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 p.f.: 166.4-167.7°C

Ejemplo 446

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(6-metilpiridin-2-il)metoxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (DMSO- d₆) δ: 1.15 (6H, d, J = 6.9 Hz),
2.11 (3H, s), 2.76-2.87 (1H, m), 3.00-3.11 (4H, m), 3.35-
3.38 (7H, m), 4.18 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.32 (2H, brs),
4.52-4.57 (2H, br m), 5.16 (2H, s), 6.84 (2H, d, J = 8.6
Hz), 7.07-7.18 (3H, m), 7.21-7.70 (11H, m), 7.71-7.89 (3H,
20 m), 10.73 (1H, s).

Ejemplo 447

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25 p.f.: 224.0-224.5°C

Ejemplo 448

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(2-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 210.3-210.6°C

Ejemplo 449

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

10 p.f.: 211.9-214.0°C

Ejemplo 450

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(2-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.11 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.89-3.40 (8H, m), 4.17 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.30-4.34 (2H, m), 4.51-4.56 (2H, m), 5.10 (2H, s), 6.77-6.85 (2H, m), 7.01-7.14 (4H, m), 7.19-7.33 (4H, m), 7.39-7.56 (6H, m), 7.62-7.66 (2H, m), 7.81-7.87 (2H, m), 11.25 (1H, s).

20 Ejemplo 451

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.11 (3H, s), 2.22 (3H, s), 3.03-3.59 (8H, m), 4.17 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.31-4.34 (2H,

m), 4.51-4.56 (2H, m), 5.15 (2H, s), 6.80-6.84 (2H, m), 7.07-7.12 (3H, m), 7.21-7.33 (3H, m), 7.44-7.63 (9H, m), 7.83-7.85 (2H, m), 11.06-11.10 (1H, m).

Ejemplo 452

5 clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi) etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.12 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.94-3.60 (8H, m), 4.17 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.31-4.35
10 (2H, m), 4.52-4.57 (2H, m), 5.17 (2H, s), 6.79-6.84 (2H, m), 7.10 (3H, dd, J = 14.0, 8.7 Hz), 7.30 (1H, d, J = 15.2 Hz), 7.37-7.54 (8H, m), 7.59-7.69 (3H, m), 7.82-7.87 (2H, m), 10.93-10.97 (1H, m).

Ejemplo 453

15 clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

p.f.: 218.0-218.2°C

Ejemplo 454

20 clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

p.f.: 188.0-189.5°C

Ejemplo 455

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(2-metilbencil)
oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)
fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 168.4-169.8°C

Ejemplo 456

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)
oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(2-metilfenoxi)etil]
bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 p.f.: 200.7-201.9°C

Ejemplo 457

clorhidrato de (E)-1-(4-{4-[2-(4-Butilfenoxi)etil]
bencil)piperazin-1-il)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-
metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

15 p.f.: 176.0-177.8°C

Ejemplo 458

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)
etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.11 (3H, s), 3.05 (2H, t, J
 = 6.4 Hz), 3.14-3.62 (6H, m), 3.68 (3H, s), 4.15 (2H, t,
 J = 6.4 Hz), 4.31-4.34 (2H, m), 4.52-4.57 (2H, m), 5.17
 (2H, s), 6.85 (4H, s), 7.12 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.27-
 7.54 (9H, m), 7.60-7.68 (3H, m), 7.83-7.86 (2H, m), 10.84
 25 (1H, s).

Ejemplo 459

clorhidrato de (E)-1-(4-{4-[2-(1,3-Benzodioxol-5-iloxi)etil]
bencil}piperazin-1-il)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)
oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 182.0-182.5°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.11 (3H, s), 3.01-3.63 (8H, m),
4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.32 (2H, brs), 4.51-4.57 (2H, m), 5.17
(2H, s), 5.94 (2H, s), 6.36 (1H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 6.63 (1H,
d, J = 2.6 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.9
10 Hz), 7.28-7.67 (12H, m), 7.84-7.85 (2H, m), 11.36 (1H, brs).

Ejemplo 460

clorhidrato de (E)-1-(4-{4-[2-(1,3-Benzodioxol-5-iloxi)etil]
bencil}piperazin-1-il)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-
metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

15 p.f.: 229.5-231.3°C (desc.)

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.10 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.01-3.58
(8H, m), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.32 (2H, brs), 4.51-4.57 (2H, m),
5.05 (2H, s), 5.94 (2H, s), 6.36 (1H, dd, J = 8.6, 2.6 Hz), 6.62 (1H,
d, J = 2.6 Hz), 6.79 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.9 Hz),
20 7.18-7.63 (12H, m), 7.78-7.84 (2H, m), 11.01 (1H, brs).

Ejemplo 461

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)
oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[3-(propan-2-
il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25 p.f.: 210.3-210.9°C

Ejemplo 462

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3,4-
dimetilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.12 (6H, s), 2.16 (3H, s),
 3.04-3.05 (3H, m), 3.13-3.67 (5H, m), 4.15 (2H, t, J = 6.6
 Hz), 4.33 (2H, s), 4.54 (2H, d, J = 11.9 Hz), 5.17 (2H, s),
 6.64 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.73 (1H, s), 7.01 (1H, d, J = 8.2
 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.31 (1H, d, J = 15.6 Hz),
 10 7.38-7.53 (8H, m), 7.61-7.67 (3H, m), 7.83-7.87 (2H, m),
 11.26 (1H, s).

Ejemplo 463

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3-metoxifenoxi)
 15 etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.12 (3H, s), 2.99-3.19 (4H, m),
 3.46-3.57 (4H, m), 3.72 (3H, s), 4.20 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.32-
 4.35 (2H, m), 4.53-4.56 (2H, m), 5.17 (2H, s), 6.45-6.54 (3H, m),
 7.12-7.19 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 15.1 Hz), 7.38-7.54 (8H, m),
 20 7.60-7.68 (3H, m), 7.83-7.87 (2H, m), 10.94 (1H, s).

Ejemplo 464

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(2-clorofenoxi)
etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.11 (3H, s), 2.97-3.19 (4H,

m), 3.35-3.61 (4H, m), 4.26-4.37 (4H, m), 4.53-4.56 (2H, m), 5.17 (2H, s), 6.94 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.11-7.17 (2H, m), 7.26-7.33 (2H, m), 7.38-7.53 (9H, m), 7.61-7.67 (3H, m), 7.84-7.86 (2H, m), 11.00 (1H, s).

5 Ejemplo 465

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-yodofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

p.f.: 214.2-214.7°C

10 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.11 (3H, s), 3.05-4.53 (14H, m), 5.17 (2H, s), 6.79 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.40-7.43 (4H, m), 7.48-7.53 (4H, m), 7.58 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.61-7.67 (3H, m), 7.84-7.85 (2H, m), 10.92 (1H, brs).

15 Ejemplo 466

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.11 (3H, s), 3.00-3.16 (4H, m), 3.33-3.60 (4H, m), 4.21 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.32 (2H, s), 4.53 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.96 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.13 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.28-7.34 (3H, m), 7.37-7.55 (8H, m), 7.60-7.68 (3H, m), 7.83-7.86 (2H, m), 10.99 (1H, s).

Ejemplo 467

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(quinolin-6-
iloxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.11 (3H, s), 2.96-3.22 (4H, m), 3.32-3.76 (4H, m), 4.32-4.35 (2H, m), 4.42 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.53-4.56 (2H, m), 5.17 (2H, s), 7.13 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J = 15.1 Hz), 7.38-7.43 (2H, m), 7.48-7.53 (4H, m), 7.57-7.71 (7H, m), 7.83-7.89 (3H, m), 8.19 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.77 (1H, d, J = 8.3 Hz),
 10 9.01 (1H, d, J = 4.4 Hz), 11.39 (1H, s).

Ejemplo 468

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3-
 15 clorofenoxi) etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.11 (3H, s), 3.07-3.08 (2H, m), 3.17-3.68 (6H, m), 4.25 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.32-4.34 (2H, m), 4.53-4.55 (2H, m), 5.17 (2H, s), 6.91 (1H, d, J = 6.3 Hz), 6.96-7.03 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.28-7.32 (2H, m), 7.38-7.54 (8H, m), 7.61-7.67 (3H, m), 7.82-7.86 (2H, m), 10.47 (1H, s).

Ejemplo 469

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3-metilfenoxi)
etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.12 (3H, s), 2.26 (3H, s),
 2.99-3.11 (4H, m), 3.18-3.65 (4H, m), 4.19 (2H, t, J = 6.6
 Hz), 4.31-4.34 (2H, m), 4.53-4.56 (2H, m), 5.17 (2H, s),
 6.70-6.77 (3H, m), 7.11-7.16 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 15.4
 Hz), 7.38-7.44 (4H, m), 7.47-7.58 (4H, m), 7.60-7.67 (3H, m),
 10 7.84-7.87 (2H, m), 11.32 (1H, s).

Ejemplo 470

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3,5-
dimetilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.12 (3H, s), 2.21 (6H, s),
 3.00-3.07 (4H, m), 3.25-3.63 (4H, m), 4.16 (2H, t, J = 6.6
 Hz), 4.30-4.33 (2H, m), 4.53-4.56 (2H, m), 5.17 (2H, s),
 6.53-6.56 (3H, m), 7.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 (1H, d, J =
 15.4 Hz), 7.38-7.44 (4H, m), 7.47-7.57 (4H, m), 7.60-7.67
 20 (3H, m), 7.84-7.86 (2H, m), 11.38 (1H, s).

Ejemplo 471

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(2,3-
dimetilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.00 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.18 (3H,

s), 2.97-3.67 (8H, m), 4.16 (2H, t, J = 6.3 Hz), 4.31-4.34 (2H, m), 4.53-4.56 (2H, m), 5.17 (2H, s), 6.73 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.00 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.31 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.38-7.48 (5H, m), 7.51-7.58 (3H, m),
 5 7.60-7.68 (3H, m), 7.84-7.87 (2H, m), 11.30 (1H, s).

Ejemplo 472

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(3-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

10 p.f.: 201.2-202.5°C

Ejemplo 473

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 p.f.: 197.0-199.5°C

Ejemplo 474

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

20 p.f.: 185.6-186.3°C

Ejemplo 475

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25 p.f.: 193.5-195.8°C

Ejemplo 476

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.36 (3H, s), 3.04-3.57 (8H, m),
 4.19 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.32 (2H, brs), 4.48-4.57 (2H, m),
 5.20 (2H, s), 6.91-6.97 (4H, m), 7.05-7.12 (4H, m), 7.38-7.44
 (4H, m), 7.51-7.55 (3H, m), 7.61-7.65 (2H, m), 7.74 (1H, d, J
 = 15.1 Hz), 7.81 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.99 (1H, d, J = 3.2
 10 Hz), 10.98 (1H, brs).

Ejemplo 477

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.21 (3H, s), 2.35 (3H, s),
 3.03-3.54 (8H, m), 4.16 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.32 (2H, brs),
 4.48-4.56 (2H, m), 5.20 (2H, s), 6.81 (2H, m), 6.93-6.96 (2H,
 m), 7.05-7.12 (4H, m), 7.38-7.44 (4H, m), 7.49-7.54 (3H, m),
 7.61-7.65 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 15.1 Hz), 7.81 (1H, d, J
 20 = 9.0 Hz), 7.99 (1H, d, J = 3.2 Hz), 10.79 (1H, brs).

Ejemplo 478

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 25 p.f.: 209.6-212.0°C

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1.15 (6H, d, $J = 6.9$ Hz),
 2.35 (3H, s), 2.81 (1H, septeto, $J = 6.9$ Hz), 3.03-3.56
 (8H, m), 4.17 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.32-4.53 (4H, m),
 5.20 (2H, s), 6.81-6.87 (2H, m), 6.93-6.96 (2H, m),
 5 7.04-7.14 (4H, m), 7.37-7.44 (4H, m), 7.50-7.55 (3H, m),
 7.61-7.66 (2H, m), 7.74 (1H, d, $J = 15.5$ Hz), 7.79-7.83
 (1H, m), 7.99 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 10.91 (1H, brs).

Ejemplo 479

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxil]piridin-
 10 2-il}oxi)-3-metoxifenil]-1-(4-{4-[2-(4-
fluorofenoxi)etil] bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
 p.f.: 194.9-197.8°C

Ejemplo 480

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxil]piridin-
 15 2-il}oxi)-3-metoxifenil]-1-(4-{4-[2-(3-metilfenoxi)etil]
bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.26 (3H, s), 3.06 (2H, t, J
 = 6.5 Hz), 3.14-3.67 (6H, m), 3.75 (3H, s), 4.19 (2H, t,
 $J = 6.5$ Hz), 4.31-4.34 (2H, m), 4.52-4.55 (2H, m), 5.17
 20 (2H, s), 6.70-6.76 (3H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.8$ Hz),
 7.09-7.17 (2H, m), 7.25 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.31 (1H,
 d, $J = 8.1$ Hz), 7.39-7.44 (4H, m), 7.49-7.62 (7H, m),
 7.86 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 11.07 (1H, s).

Ejemplo 481

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-
3-metoxifenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]
etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 196.7-198.7°C

Ejemplo 482

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-
3-metoxifenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil] bencil}piperazin-1-
il)prop-2-en-1-ona

10 p.f.: 203.4-205.7°C

Ejemplo 483

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi] piridin-
2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3-etoxifenoxi)
etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 p.f.: 209.8-211.0°C

Ejemplo 484

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-cloro-2-
fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-
(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

20 p.f.: 181.4-182.0°C

Ejemplo 485

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-cloro-2-
fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-
fluorofenoxi)etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25 p.f.: 228.9-229.4°C

Ejemplo 486

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.15 (6H, d, J = 7.1 Hz), 2.78-2.85 (1H, m), 2.99-3.60 (6H, m), 3.06 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.17 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.32 (2H, brs), 4.53 (2H, brs), 5.21 (2H, s), 6.84 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.07-7.14 (5H, m), 7.21 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.40-7.43 (4H, m), 7.52-7.56 (4H, m), 7.62-7.67 (2H, 10 m), 7.75 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.00 (1H, d, J = 3.2 Hz), 11.28 (1H, brs).

Ejemplo 487

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2,3-difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.11 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.95-3.60 (8H, m), 4.17 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.33 (2H, s), 4.53 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.23-7.32 (2H, m), 7.38-7.51 (7H, 20 m), 7.64-7.68 (2H, m), 7.84-7.86 (2H, m), 10.71 (1H, s).

Ejemplo 488

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2,3-difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25 p.f.: 180.1-181.7°C

Ejemplo 489

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil) oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-nitrofenoxi)etil] bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 200.9-202.3°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.10 (3H, s), 2.30 (3H, s),
 3.11-4.53 (14H, m), 5.05 (2H, s), 7.09 (1H, d, J = 9.0
 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.8 Hz),
 7.30 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.33 (2H, d, J = 7.8 Hz),
 10 7.44 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.49 (1H, d, J = 15.4 Hz),
 7.54 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.58-7.61 (1H, m), 7.63 (1H,
 brs), 7.79 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.84 (1H, brs), 8.20
 (2H, d, J = 8.3 Hz), 11.09 (1H, brs).

Ejemplo 490

15 clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxil]
 piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-
 nitrofenoxi) etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

p.f.: 194.8-195.2°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.11 (3H, s), 3.11-4.53
 20 (14H, m), 5.17 (2H, s), 7.12 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.16
 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.30 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.39-
 7.47 (5H, m), 7.51-7.55 (3H, m), 7.61-7.67 (3H, m),
 7.84-7.85 (2H, m), 8.20 (2H, d, J = 9.0 Hz), 10.98 (1H,
 brs).

Ejemplo 491

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(ciclopro-
pilmetoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 200.2-202.1°C

Ejemplo 492

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3,4-
diclorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

10 p.f.: 199.2-200.2°C

Ejemplo 493

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-
il}oxi)-3-metoxifenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]
bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 p.f.: 218.8-219.2°C

Ejemplo 494

clorhidrato de (E)-3-[3-Metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]
etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.15 (6H, d, J = 7.1 Hz),
 2.13 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.81 (1H, septeto, J = 6.8
 Hz), 2.90-3.70 (8H, m), 4.18 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.32
 (2H, s), 4.52 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.82-6.86 (2H, m),
 6.98 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.01 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.11-
 25 7.15 (2H, m), 7.17-7.21 (3H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.1

Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.49-7.59 (5H, m), 7.68 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.87 (1H, d, J = 3.2 Hz), 10.67 (1H, brs).

Ejemplo 495

- 5 clorhidrato de (E)-3-[3-Metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
p.f.: 227.6-228.7°C

Ejemplo 496

- 10 clorhidrato de (E)-1-(4-{4-[2-(4-Metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-[3-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona
p.f.: 216.2-216.9°C

Ejemplo 497

- 15 clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
p.f.: 171.1-172.6°C

Ejemplo 498

- 20 clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-cloro-4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
p.f.: 194.6-197.5°C

Ejemplo 499

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)
fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 186.5-186.8°C

Ejemplo 500

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(3-metilbencil)
oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)
fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 p.f.: 179.1-179.9°C

Ejemplo 501

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)
fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.15 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.11 (3H, s), 2.79-2.84 (1H, m), 2.99-3.64 (8H, m), 4.18 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.31-4.34 (2H, m), 4.52-4.55 (2H, m), 5.13 (2H, s), 6.84 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.10-7.15 (3H, m), 7.30 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.40-7.48 (6H, m), 7.50-7.56 (3H, m), 7.61-7.65 (2H, m),
 20 7.81 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.85 (1H, s), 11.13 (1H, s).

Ejemplo 502

clorhidrato de 2-({[6-(2-Cloro-6-metil-4-{(E)-3-oxo-3-[4-(4-
{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-1-
en-1-il}fenoxi)piridin-3-il]oxi}metil)benzonitrilo

25 p.f.: 180.7-181.2°C

Ejemplo 503

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2,3-Diclorobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-3-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 5 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.14 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.90-3.60 (8H, m), 4.17 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.33 (2H, s), 4.54 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.80-6.83 (2H, m), 6.99-7.08 (4H, m), 7.20 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.41-7.56 (7H, m), 7.60 (1H, dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz), 7.67 (2H, dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 10.56 (1H, brs).
- 10

Ejemplo 504

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2,3-Diclorobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-3-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 15 p.f.: 171.3-172.3°C

Ejemplo 505

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-3-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.14 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.90-3.70 (8H, m), 4.17 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.32 (2H, s), 4.53 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.80-6.83 (2H, m), 7.00 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.06 (3H, t, $J = 8.8$ Hz), 7.21 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.38-7.43 (4H, m), 7.49-7.56 (5H, m), 7.60-7.65 (2H, m), 7.69 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 10.91 (1H, brs).
- 25

Ejemplo 506

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 192.9-194.6°C

Ejemplo 507

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 p.f.: 178.2-178.9°C

Ejemplo 508

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(3-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 p.f.: 174.5-174.9°C

Ejemplo 509

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 p.f.: 203.1-203.8°C

Ejemplo 510

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25 p.f.: 205.4-206.0°C

Ejemplo 511

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 196.6-197.3°C

Ejemplo 512

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-(4-{4-[2-(3-metilfenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 p.f.: 184.2-186.2°C

Ejemplo 513

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.11 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.80-3.80 (8H, m), 4.17 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.32 (2H, brs), 4.51-4.56 (2H, m), 5.09 (2H, s), 6.82 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.09 (3H, t, J = 8.9 Hz), 7.19-7.26 (2H, m), 7.30 (1H, d, J = 15.5 Hz), 7.41-7.55 (8H, m), 7.60-7.63 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.85 (1H, d, J = 1.6 Hz), 11.15 (1H, brs).

20

Ejemplo 514

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3-fluoro-2-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25 p.f.: 176.8-177.7°C

Ejemplo 515

clorhidrato de (E)-3-[2-Metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]
bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 212.6-212.9°C (desc.)

RMN ¹H (DMSO- d₆) δ: 2.21 (3H, s), 2.31 (3H, s),
 2.35 (3H, s), 3.03-3.45 (8H, m), 4.16 (2H, t, J = 6.6
 Hz), 4.32 (2H, brs), 4.52 (2H, brs), 5.09 (2H, s), 6.80-
 6.83 (2H, m), 6.91-6.93 (2H, m), 7.01-7.12 (4H, m), 7.20
 10 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.34 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.41-7.43
 (2H, m), 7.49-7.51 (2H, m), 7.57-7.60 (1H, m), 7.74 (1H,
 d, J = 15.1 Hz), 7.79 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.93-7.94 (1H,
 m), 10.76 (1H, brs).

Ejemplo 516

15 clorhidrato de (E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-
(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-
{4-[2-(4-yodofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-
1-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.11 (3H, s), 3.05-3.15 (5H,
 20 m), 3.39-3.57 (3H, m), 4.20 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.32-
 4.35 (2H, m), 4.52-4.56 (2H, m), 5.24 (2H, s), 6.77-6.81
 (2H, m), 7.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 15.4
 Hz), 7.41-7.53 (5H, m), 7.56-7.59 (2H, m), 7.62-7.69 (4H,
 m), 7.78 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.83 (1H, d, J = 3.2 Hz),
 25 7.85 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.97 (1H, brs).

Ejemplo 517

clorhidrato de (E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.10 (3H, s), 2.22 (3H, s), 3.04-3.15 (5H, m), 3.35-3.56 (3H, m), 4.17 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.33 (2H, brs), 4.52-4.56 (2H, m), 5.24 (2H, s), 6.82 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.42-7.53 (5H, m), 7.62-7.69 (4H, m), 7.78 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 1.7$ Hz), 10.89 (1H, brs).

Ejemplo 518

clorhidrato de (E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.11 (3H, s), 3.01-3.19 (3H, m), 3.34-3.62 (5H, m), 4.22 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.31-4.33 (2H, m), 4.52-4.56 (2H, m), 5.24 (2H, s), 6.95-6.98 (2H, m), 7.12 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.29-7.33 (3H, m), 7.41-7.56 (5H, m), 7.62-7.69 (4H, m), 7.78 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.83 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.85 (1H, s), 11.30 (1H, brs).

Ejemplo 519

clorhidrato de (E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil)bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.15 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.10 (3H, s), 2.78-2.85 (1H, m), 3.04-3.08 (5H, m), 3.35-3.55 (3H, m), 4.18 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.34 (2H, brs), 4.52-4.56 (2H, m), 5.24 (2H, s), 6.84 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.11-7.14 (3H, m), 7.30 (1H, d, J = 15.1 Hz), 7.42-7.52 (5H, m), 7.62-7.67 (4H, m), 7.78 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.85 (1H, s), 10.80 (1H, s).

Ejemplo 520

clorhidrato de (E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-iloxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.68-1.70 (4H, m), 2.10 (3H, s), 2.61-2.66 (4H, m), 3.03-3.15 (5H, m), 3.35-3.54 (3H, m), 4.15 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.33 (2H, brs), 4.51-4.54 (2H, m), 5.24 (2H, s), 6.60-6.66 (2H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.41-7.51 (5H, m), 7.62-7.68 (4H, m), 7.77 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.85 (1H, s), 10.73 (1H, brs).

Ejemplo 521

clorhidrato de (E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(naftalen-2-iloxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.10 (3H, s), 3.11-3.18 (5H, m), 3.42-3.53 (3H, m), 4.33-4.36 (4H, m), 4.53-4.56 (2H, m), 5.24 (2H, s), 7.11-7.16 (2H, m), 7.29-7.35 (3H, m), 7.45-7.53 (6H, m), 7.62-7.69 (4H, m), 7.77-7.85 (7H, m), 10.64 (1H, brs).

10 Ejemplo 522

clorhidrato de (E)-1-[4-(4-{2-[(6-Bromopiridin-3-il)oxi]etil}bencil)piperazin-1-il]-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-en-1-ona

15 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.11 (3H, s), 3.07-3.11 (5H, m), 3.36-3.54 (3H, m), 4.30-4.33 (4H, m), 4.52-4.54 (2H, m), 5.24 (2H, s), 7.12 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.39-7.55 (7H, m), 7.62-7.69 (4H, m), 7.77 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.85 (1H, s), 8.11 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 10.70 (1H, brs).

20 Ejemplo 523

clorhidrato de (E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-etoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1.28 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.11

(3H, s), 3.01-3.15 (5H, m), 3.35-3.56 (3H, m), 3.93 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.33 (2H, brs), 4.52-4.56 (2H, m), 5.24 (2H, s), 6.81-6.86 (4H, m), 7.12 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.30 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.41-7.53 (5H, m),
 5 7.63-7.69 (4H, m), 7.77 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.83 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.85 (1H, d, J = 1.7 Hz), 10.93 (1H, brs).

Ejemplo 524

clorhidrato de (E)-1-(4-{4-[2-(4-Acetilfenoxi)etil]bencil}
piperazin-1-il)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)
 10 oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.10 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.50 (3H, s), 3.00-3.61 (8H, m), 4.30-4.34 (4H, m), 4.52-4.55 (2H, m), 5.05 (2H, s), 7.04 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.09 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.28-7.34 (3H, m), 7.43-
 15 7.63 (7H, m), 7.79 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.84-7.85 (1H, m), 7.91 (2H, d, J = 8.8 Hz), 11.25 (1H, brs).

Ejemplo 525

clorhidrato de 4-{2-[4-({4-[(E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-
(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-
 20 enoil]piperazin-1-il)metil)fenil]etoxi}benzonitrilo

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.11 (3H, s), 3.00-3.18 (5H, m), 3.42-3.60 (3H, m), 4.31-4.34 (4H, m), 4.52-4.56 (2H, m), 5.24 (2H, s), 7.11-7.14 (3H, m), 7.31 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.43-7.55 (5H, m), 7.62-7.69 (4H, m), 7.75-7.79 (4H, m), 7.83 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.85 (1H, s), 11.19 (1H, brs).

Ejemplo 526

clorhidrato de (E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-fluoro-3-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.11 (3H, s), 2.19 (3H, d, J = 1.7 Hz), 3.02-3.08 (5H, m), 3.39-3.56 (3H, m), 4.17 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.34 (2H, brs), 4.52-4.55 (2H, m), 5.24 (2H, s), 6.72-6.76 (1H, m), 6.83-6.86 (1H, m), 7.02 (1H, t, J = 9.2 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.42-7.52 (5H, m), 7.64-7.68 (4H, m), 7.77 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.84 (1H, s), 10.83 (1H, brs).

Ejemplo 527

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[4-nitrobencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
p.f.: 193.6-194.8°C

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.11 (3H, s), 2.22 (3H, s), 3.04-4.55 (14H, m), 5.29 (2H, s), 6.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.12 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.29 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.42 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.47-7.51 (3H, m), 7.63-7.66 (2H, m), 7.73 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.83-7.84 (2H, m), 8.27 (2H, d, J = 8.5 Hz), 11.08 (1H, s).

Ejemplo 528

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-nitrobencil) oxipiridin-2-il]oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il) fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

p.f.: 221.7-222.9°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.15 (6H, d, J = 7.1 Hz), 2.10 (3H, s), 2.81 (1H, septeto, J = 6.8 Hz), 3.05-4.53 (14H, m), 5.29 (2H, s), 6.84 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.12 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.29 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.44-7.49 (5H, m), 7.63-7.66 (2H, m), 7.73 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.83-7.84 (2H, m), 8.27 (2H, d, J = 8.5 Hz), 10.61 (1H, brs).

Ejemplo 529

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(2-nitrobencil) oxipiridin-2-il]oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil] bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

p.f.: 175.7-176.6°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.11 (3H, s), 2.22 (3H, s), 3.04-4.53 (14H, m), 5.47 (2H, s), 6.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.42-7.51 (5H, m), 7.62-7.66 (3H, m), 7.80-7.84 (4H, m), 8.13 (1H, d, J = 8.1 Hz), 10.57 (1H, brs).

Ejemplo 530

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(2-nitrobencil) oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il) fenoxil]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

p.f.: 182.3-184.5°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.15 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.11 (3H, s), 2.81 (1H, qq, J = 6.8, 6.8 Hz), 3.05-4.53 (14H, m), 5.47 (2H, s), 6.84 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.42-7.51 (5H, m), 7.63-7.66 (3H, m), 7.80-7.84 (4H, m), 8.13 (1H, d, J = 8.1 Hz), 10.45 (1H, brs).

Ejemplo 531

15 clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(2-nitrobencil) oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi) etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

p.f.: 156.6-159.1°C

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.11 (3H, s), 3.03-4.55 (17H, m), 5.47 (2H, s), 6.84 (2H, d, J = 9.3 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9.5 Hz), 7.11 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.30 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.42 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.49 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.53 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.62-7.66 (3H, m), 7.78-7.84 (4H, m), 8.13 (1H, d, J = 8.3 Hz), 11.09 (1H, s).

Ejemplo 532

clorhidrato de (E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-[4-(4-{2-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.11 (3H, s), 3.03-3.15 (5H, m), 3.34-3.57 (3H, m), 4.32 (2H, brs), 4.46-4.55 (4H, m), 5.24 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.41 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.47-7.53 (3H, m), 7.62-7.69 (4H, m), 7.76-7.85 (5H, m), 8.21 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.97 (1H, brs).

Ejemplo 533

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-[(5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[1-(4-metilfenoxi)propan-2-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (DMSO- d₆) δ: 1.32 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.11 (3H, s), 2.21 (3H, s), 3.06-3.59 (7H, m), 4.02 (1H, dd, J = 9.5, 6.8 Hz), 4.07 (1H, dd, J = 9.5, 6.8 Hz), 4.32 (2H, brs), 4.52-4.55 (2H, m), 5.17 (2H, s), 6.79 (2H, dt, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.30 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.39-7.66 (11H, m), 7.84-7.85 (2H, m), 11.02 (1H, brs).

Ejemplo 534

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)
oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)
propil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (DMSO- d₆) δ: 1.20 (3H, d, J = 6.1 Hz), 2.10
 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.85-3.59 (6H, m), 2.87
 (1H, dd, J = 13.7, 5.6 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 13.7, 6.6 Hz),
 4.31 (2H, brs), 4.51-4.54 (2H, m), 4.61-4.68 (1H, m), 5.05
 (2H, s), 6.80 (2H, dt, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.1
 10 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.8 Hz),
 7.27-7.52 (8H, m), 7.59 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.62 (1H,
 d, J = 1.7 Hz), 7.79 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.83 (1H, d, J =
 1.7 Hz), 11.14 (1H, brs).

Ejemplo 535

15 clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)
oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[1-(4-metilfenoxi)
propan-2-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (DMSO- d₆) δ: 1.32 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.10
 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.06-3.56 (7H, m), 4.02
 20 (1H, dd, J = 9.6, 6.8 Hz), 4.07 (1H, dd, J = 9.6, 7.0 Hz),
 4.33 (2H, brs), 4.52-4.55 (2H, m), 5.05 (2H, s), 6.79 (2H,
 dt, J = 9.3, 2.5 Hz), 7.05-7.10 (3H, m), 7.20 (2H, d, J = 7.8
 Hz), 7.29 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.1 Hz),
 7.43-7.53 (5H, m), 7.59 (1H, dd, J = 8.9, 3.2 Hz), 7.62 (1H,
 25 d, J = 1.7 Hz), 7.78 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.84 (1H, d, J =

1.7 Hz), 10.82 (1H, brs).

Ejemplo 536

clorhidrato de (E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(piridin-2-iloxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.11 (3H, s), 3.00-3.39 (7H, m), 3.63 (1H, brs), 4.32 (2H, brs), 4.48-4.55 (4H, m), 5.24 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.97-6.99 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.30 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.39-7.56 (5H, m), 7.62-7.73 (5H, m), 7.77 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.82-7.85 (2H, m), 8.16 (1H, dd, J = 5.0, 1.3 Hz), 11.41 (1H, brs).

Ejemplo 537

clorhidrato de (E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-ciclopropilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 0.53-0.57 (2H, m), 0.84-0.88 (2H, m), 1.80-1.87 (1H, m), 2.11 (3H, s), 3.00-3.07 (5H, m), 3.38-3.63 (3H, m), 4.17 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.33 (2H, brs), 4.51-4.53 (2H, m), 5.24 (2H, s), 6.80-6.83 (2H, m), 6.97-6.99 (2H, m), 7.12 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.30 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.43-7.51 (5H, m), 7.62-7.68 (4H, m), 7.77 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.87 (1H, brs).

Ejemplo 538

clorhidrato de 4-([6-(2-Cloro-6-metil-4-{(E)-3-oxo-3-[4-(4-
{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-1-
en-1-il}fenoxi)piridin-3-il]oxi}metil)benzonitrilo

5 p.f.: 219.4-221.0°C

Ejemplo 539

clorhidrato de 4-([(6-{2-Cloro-6-metil-4-{(E)-3-(4-{4-[2-(4-
metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-
il]fenoxi)piridin-3-il)oxi}metil)benzonitrilo

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.10 (3H, s), 2.22 (3H, s),
 2.98-3.13 (5H, m), 3.35-3.41 (2H, m), 3.52-3.54 (1H, m), 4.17
 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.32-4.34 (2H, m), 4.53-4.55 (2H, m),
 5.23 (2H, s), 6.81 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.09 (3H, dd, J =
 18.9, 8.7 Hz), 7.29 (1H, d, J = 15.1 Hz), 7.42-7.51 (5H, m),
 15 7.62-7.66 (4H, m), 7.81-7.84 (2H, m), 7.88 (2H, d, J = 8.3
 Hz), 10.64 (1H, s).

Ejemplo 540

clorhidrato de (E)-1-(4-{4-[2-(4-Bromofenoxi)etil]bencil}
piperazin-1-il)-3-{3-cloro-5-metil-4-[5-{[4-(triflu-
 20 orometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.11 (3H, s), 3.01-3.08 (4H, m),
 3.32-3.47 (3H, m), 3.58 (1H, brs), 4.21 (2H, t, J = 6.6 Hz),
 4.33 (2H, brs), 4.51-4.53 (2H, m), 5.24 (2H, s), 6.89-6.93
 (2H, m), 7.12 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.30 (1H, d, J = 15.4 Hz),
 25 7.42-7.53 (7H, m), 7.62-7.69 (4H, m), 7.77 (2H, d, J = 8.1

Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.0 Hz),
10.97 (1H, brs).

Ejemplo 541

clorhidrato de [6-({5-[(2-Clorobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)
5 naftalen-2-il][4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)
piperazin-1-il]metanona

p.f.: 198.1-199.8°C

Ejemplo 542

clorhidrato de [6-({5-[(2,3-Difluorobencil)oxil]piridin-2-il}
10 oxi)naftalen-2-il][4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}
bencil)piperazin-1-il]metanona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.15 (6H, d, J = 7.1 Hz), 2.81
(1H, septeto, J = 7.1 Hz), 3.05 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.14-
3.16 (2H, m), 3.24-3.70 (4H, m), 3.71-4.88 (2H, m), 4.17 (2H,
15 t, J = 6.6 Hz), 4.29-4.35 (2H, m), 5.26 (2H, s), 6.81-6.85
(2H, m), 7.10-7.15 (3H, m), 7.24-7.30 (1H, m), 7.36-7.55 (8H,
m), 7.60 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 9.0, 3.2 Hz),
7.94 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 3.2, 0.5 Hz),
8.04 (2H, d, J = 9.0 Hz), 10.83 (1H, brs).

20 Ejemplo 543

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(4-Metoxibencil)oxil]piridin-2-
il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[1-(4-metilfenoxi)propan-2-
il]bencil)piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (DMSO- d₆) δ: 1.32 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.03
25 (6H, s), 2.21 (3H, s), 3.04-3.60 (7H, m), 3.75 (3H, s), 4.02

(1H, dd, J = 9.5, 6.8 Hz), 4.07 (1H, dd, J = 9.5, 6.8 Hz),
 4.32 (2H, brs), 4.53 (2H, brs), 5.01 (2H, s), 6.79 (2H, dt, J
 = 9.2, 2.4 Hz), 6.94 (2H, dt, J = 9.2, 2.4 Hz), 6.99 (1H, d,
 J = 9.1 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.19 (1H, d, J = 15.4
 5 Hz), 7.37 (2H, dt, J = 9.1, 2.9 Hz), 7.42-7.50 (5H, m), 7.54-
 7.57 (3H, m), 7.78 (1H, d, J = 2.9 Hz), 11.19 (1H, brs).

Ejemplo 544

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxil]piridin-2-
 il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[1-(4-metilfenoxi)propan-2-
 10 il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (DMSO- d₆) δ: 1.32 (3H, d, J = 7.1 Hz), 2.03
 (6H, s), 2.21 (3H, s), 3.03-3.60 (7H, m), 4.02 (1H, dd, J =
 9.4, 6.7 Hz), 4.07 (1H, dd, J = 9.4, 6.7 Hz), 4.32 (2H, brs),
 4.53 (2H, brs), 5.08 (2H, s), 6.79 (2H, dt, J = 9.3, 2.5 Hz),
 15 7.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.17-7.25
 (3H, m), 7.42-7.60 (10H, m), 7.80 (1H, d, J = 2.7 Hz), 11.15
 (1H, brs).

Ejemplo 545

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)
 20 oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(5-metilpiridin-2-
 il)oxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.10 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.30
 (3H, s), 3.01-3.08 (4H, m), 3.33-3.58 (4H, m), 4.32 (2H,
 brs), 4.44 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.51-4.53 (2H, m), 5.06 (2H,
 25 s), 6.69 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.09 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.20

(2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.27-7.34 (3H, m), 7.40 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.47-7.53 (4H, m), 7.58-7.63 (2H, m), 7.79 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.84 (1H, s), 7.96 (1H, s), 10.80 (1H, brs).

5 Ejemplo 546

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

p.f.: 196.3-196.9°C

10 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.04 (6H, s), 3.05-4.53 (14H, m), 5.16 (2H, s), 6.95 (2H, dd, $J = 7.3, 4.4$ Hz), 7.02 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.10 (2H, t, $J = 8.3$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.39-7.43 (4H, m), 7.46-7.53 (6H, m), 7.61-7.63 (2H, m), 7.84 (1H, brs), 11.24 (1H, brs).

15 Ejemplo 547

clorhidrato de (E)-3-[3,5-Dimetil-4-({5-[(4-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

p.f.: 212.1-212.5°C

20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.03 (6H, s), 2.30 (3H, s), 3.03-4.53 (17H, m), 5.04 (2H, s), 6.82-6.88 (4H, m), 6.99 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.17-7.20 (3H, m), 7.32 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.42 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.52 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.55-7.58 (1H, m), 7.79 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.90 (1H, s).

25

Ejemplo 548

clorhidrato de (E)-3-[3,5-Dimetil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 221.1-221.5°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.03 (6H, s), 2.30 (3H, s), 3.05-4.53 (14H, m), 5.04 (2H, s), 6.94 (2H, dd, J = 9.0, 4.4 Hz), 6.99 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.10 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.17-7.20 (3H, m), 7.32 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.43
10 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.47 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.49 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.51-7.58 (3H, m), 7.79 (1H, d, J = 2.9 Hz), 10.95 (1H, s).

Ejemplo 549

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

p.f.: 172.6-173.8°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.04 (6H, s), 3.03-4.53 (17H, m), 5.16 (2H, s), 6.84 (2H, d, J = 9.8 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9.8 Hz), 7.02 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.19 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.39-7.43 (4H, m), 7.46-7.55 (6H, m), 7.61-7.62 (2H, m), 7.84 (1H, d, J = 2.2 Hz), 11.23 (1H, s).

Ejemplo 550

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)
oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(6-cloropiridin-3-
il)oxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.10 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.03-3.15
 (5H, m), 3.30-3.48 (2H, m), 3.58 (1H, brs), 4.30-4.34 (4H, m), 4.52-
 4.55 (2H, m), 5.05 (2H, s), 7.09 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.20 (2H, d, J =
 7.8 Hz), 7.27-7.34 (3H, m), 7.41-7.54 (7H, m), 7.59 (1H, dd, J = 8.9,
 3.1 Hz), 7.63 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.5
 10 Hz), 8.11 (1H, d, J = 3.2 Hz), 11.01 (1H, brs).

Ejemplo 551

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]
bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 15 p.f.: 218.2-219.3°C

Ejemplo 552

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]
etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 20 p.f.: 179.6-180.7°C

Ejemplo 553

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]
bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 25 p.f.: 211.1-212.3°C

Ejemplo 554

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil) oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-iloxi) fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-
 5 2-en-1-ona

p.f.: 187.3-189.2°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.21 (6H, d, J = 5.9 Hz),
 2.10 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.04-4.52 (14H, m), 5.05 (2H,
 s), 6.83 (4H, brs), 7.09 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.20 (2H,
 10 d, J = 7.8 Hz), 7.27-7.34 (3H, m), 7.42 (2H, d, J = 7.8
 Hz), 7.47-7.51 (3H, m), 7.59 (1H, dd, J = 9.0, 2.9 Hz),
 7.63 (1H, brs), 7.79 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.84 (1H, brs),
 10.83 (1H, brs).

Ejemplo 555

15 clorhidrato de (E)-3-[3,5-Dimetil-4-({5-[(4-metilbencil) oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-iloxi) fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona
 p.f.: 168.5-169.2°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.21 (6H, d, J = 5.9 Hz),
 20 2.03 (6H, s), 2.30 (3H, s), 3.04-4.52 (15H, m), 5.04 (2H,
 s), 6.83 (4H, brs), 6.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.16-7.20
 (3H, m), 7.32 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.42 (2H, d, J = 7.6
 Hz), 7.46-7.57 (6H, m), 7.78 (1H, brs), 11.00 (1H, brs).

Ejemplo 556

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 184.2-187.5°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.21 (6H, d, J = 6.1 Hz), 2.04 (6H, s), 3.03-4.52 (15H, m), 5.16 (2H, s), 6.83 (4H, brs), 7.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.19 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.39-7.43 (4H, m), 7.46-7.51 (4H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.5 Hz),
10 7.60-7.63 (2H, m), 7.84 (1H, d, J = 2.9 Hz), 11.23 (1H, brs).

Ejemplo 557

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

15 p.f.: 163.2-163.9°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.21 (6H, d, J = 5.9 Hz), 2.11 (3H, s), 3.03-4.52 (15H, m), 5.17 (2H, s), 6.83 (4H, brs), 7.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.39-7.43 (4H, m), 7.47-7.53 (4H, m), 7.60-7.67 (3H, m), 7.84 (2H,
20 brs), 11.02 (1H, brs).

Ejemplo 558

clorhidrato de 4-{[(6-{4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-Clorofenoxi)etil}bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

25 p.f.: 219.7-220.7°C

Ejemplo 559

clorhidrato de 4-{[(6-{2-Cloro-4-[(E)-3-(4-{4-[2-(3-etoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

5 p.f.: 217.3-219.0°C

Ejemplo 560

clorhidrato de 4-{[(6-{2-Cloro-4-[(E)-3-(4-{4-[2-(3-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

10 p.f.: 186.1-187.6°C

Ejemplo 561

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(3-etoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 p.f.: 213.2-214.6°C

Ejemplo 562

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.10 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.04-3.56 (8H, m), 4.32-4.43 (4H, m), 4.51-4.54 (2H, m), 5.06 (2H, s), 7.09 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.28-7.34 (3H, m), 7.43-7.49 (3H, m), 7.55-7.68 (5H, m), 7.79 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.95 (1H, brs), 8.45 (1H, s), 11.33 (1H, brs).

25

Ejemplo 563

clorhidrato de (E)-1-[4-(4-{2-[(5-Bromopiridin-2-il)oxi]etil}bencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.10 (3H, s), 2.30 (3H, s),
 3.00-3.09 (4H, m), 3.38-3.47 (3H, m), 3.58 (1H, brs),
 4.32 (2H, brs), 4.45-4.52 (4H, m), 5.06 (2H, s), 6.80
 (1H, dd, J = 8.8, 0.5 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.20
 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.28-7.34 (3H, m), 7.40 (2H, d, J =
 10 8.1 Hz), 7.47-7.53 (3H, m), 7.59 (1H, dd, J = 8.9, 3.1
 Hz), 7.63 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.84 (1H, d,
 J = 2.0 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.28 (1H,
 dd, J = 2.6, 0.6 Hz), 11.00 (1H, brs).

Ejemplo 564

15 clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(3-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

p.f.: 209.6-210.0°C

Ejemplo 565

20 clorhidrato de (E)-1-(4-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-[2-metil-4-({5-[(3-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

p.f.: 194.2-195.2°C

Ejemplo 566

clorhidrato de (E)-1-(4-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]bencil}
piperazin-1-il)-3-[4-({5-[(2-metoxibencil)oxi]piridin-2-il}
oxi)-2-metilfenil]prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 182.8-182.9°C

Ejemplo 567

clorhidrato de 4-{[(6-{4-[(E)-3-(4-{4-[2-(3,5-Dimetilfenoxi)
etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-
dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

10 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.03 (6H, s), 2.21 (6H, s),
 3.04-3.06 (4H, m), 3.19-3.21 (1H, m), 3.33-3.36 (2H, m),
 3.61-3.63 (1H, m), 4.16 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.31-4.33 (2H,
 m), 4.51-4.54 (2H, m), 5.22 (2H, s), 6.54-6.55 (3H, m), 7.01
 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.19 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.41-7.43
 15 (2H, m), 7.47-7.49 (3H, m), 7.54-7.56 (2H, m), 7.60 (1H, dd,
 J = 9.0, 3.2 Hz), 7.64 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.82 (1H, d, J =
 2.9 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.3 Hz), 11.37 (1H, brs).

Ejemplo 568

clorhidrato de 4-{[(6-{2,6-Dimetil-4-[(E)-3-oxo-3-(4-{4-[2-
 20 (quinolin-6-iloxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-1-en-1-
il]fenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.03 (6H, s), 3.02-3.04 (2H, m),
 3.18-3.20 (3H, m), 3.32-3.35 (2H, m), 3.63-3.65 (1H, m),
 4.31-4.34 (2H, m), 4.41 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.51-4.54 (2H,
 25 m), 5.22 (2H, s), 7.01 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.19 (1H, d, J =

15.4 Hz), 7.47-7.49 (5H, m), 7.56-7.65 (7H, m), 7.77 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.64 (1H, s), 8.94 (1H, s), 11.30 (1H, s).

Ejemplo 569

5 clorhidrato de 4-([6-(2,6-Dimetoxi-4-{(E)-3-oxo-3-[4-(4-{2-[3-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-1-en-1-il}fenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

p.f.: 136.8-140.2°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.17 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.80-
10 2.87 (1H, m), 3.05-4.57 (20H, m), 5.22 (2H, s), 6.73-6.75
(1H, m), 6.77 (1H, s), 6.80 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.93 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.13 (2H, s), 7.18 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.43 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.51-7.57 (4H, m), 7.64 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.9 Hz),
15 7.87 (2H, d, J = 8.3 Hz), 11.23 (1H, s).

Ejemplo 570

clorhidrato de 2-([6-(2,6-Dimetoxi-4-{(E)-3-oxo-3-[4-(4-{2-[3-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-1-en-1-il}fenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

20 p.f.: 154.9-157.7°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.17 (6H, d, J = 7.1 Hz), 2.80-2.87 (1H, m), 3.05-4.57 (20H, m), 5.24 (2H, s), 6.74 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.77 (1H, s), 6.80 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.95 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.14 (2H, s), 7.18 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.26 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.43 (2H, d, J =

7.8 Hz), 7.54-7.60 (5H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.92 (1H, d, J = 7.8 Hz), 11.30 (1H, s).

Ejemplo 571

clorhidrato de 2-{[(6-{4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-Fluorofenoxi) etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-

dimetoxifenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

p.f.: 136.8-137.1°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3.05-4.57 (20H, m), 5.24 (2H, s), 6.93-6.96 (3H, m), 7.10 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.14 (2H, s), 7.26 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.42 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.54-7.61 (5H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 7.81 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.92 (1H, d, J = 7.6 Hz), 11.29 (1H, s).

Ejemplo 572

clorhidrato de 4-{[(6-{4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-Fluorofenoxi) etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-

dimetoxifenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

p.f.: 142.0-143.6°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3.05-4.57 (20H, m), 5.22 (2H, s), 6.92-6.96 (3H, m), 7.08-7.13 (4H, m), 7.25 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.42 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.51-7.57 (4H, m), 7.64 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.1 Hz), 11.31 (1H, s).

Ejemplo 573

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2-Cloro-4-fluorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-
clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 178.3-180.6°C

Ejemplo 574

clorhidrato de (E)-1-(4-{4-[2-(3,4-Dimetilfenoxi)etil]
bencil}piperazin-1-il)-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(piridin-4-
ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)prop-2-en-1-ona

10 p.f.: 186.7-189.5°C

Ejemplo 575

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(3-Clorobencil)oxi]piridin-2-
il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]
bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 p.f.: 186.9-189.4°C

Ejemplo 576

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)
oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{3-metil-4-[2-(4-
metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 RMN ¹H (DMSO- d₆) δ: 2.10 (3H, s), 2.22 (3H, s),
 2.30 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.00-3.58 (6H, m), 3.05 (2H, t, J
 = 6.8 Hz), 4.15 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.28 (2H, brs), 4.52-
 4.55 (2H, m), 5.06 (2H, s), 6.82 (2H, dt, J = 9.2, 2.6 Hz),
 7.06-7.10 (3H, m), 7.20 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.28-7.39 (6H,
 25 m), 7.49 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.9, 3.2

Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 3.2, 0.5 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.99 (1H, brs).

Ejemplo 577

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-
5 2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{3-metil-4-[2-(4-
metilfenoxi) etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (DMSO- d₆) δ: 2.03 (6H, s), 2.22 (3H, s),
2.35 (3H, s), 3.00-3.57 (6H, m), 3.05 (2H, t, J = 6.8 Hz),
4.15 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.28 (2H, brs), 4.53 (2H, brs),
10 5.08 (2H, s), 6.82 (2H, dt, J = 9.3, 2.6 Hz), 7.00 (1H,
dd, J = 9.0, 0.5 Hz), 7.06-7.08 (2H, m), 7.17-7.25 (3H,
m), 7.33-7.39 (3H, m), 7.46-7.52 (5H, m), 7.58 (1H, dd, J
= 9.0, 3.2 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 3.2, 0.5 Hz), 10.96 (1H,
brs).

15 Ejemplo 578

clorhidrato de (E)-3-(3,5-Dimetil-4-{[5-(piridin-4-ilmetoxi)
piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{2-[(4-metilbencil)oxi]
etil]bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.04 (6H, s), 2.28 (3H, s),
20 2.88 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.01-3.03 (2H, m), 3.30-3.32
(3H, m), 3.63-3.65 (3H, m), 4.29-4.32 (2H, m), 4.44 (2H,
s), 4.50-4.52 (2H, m), 5.44 (2H, s), 7.06 (1H, d, J = 9.0
Hz), 7.14-7.20 (5H, m), 7.33 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.46-
7.50 (3H, m), 7.54 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.66 (1H, dd, J =
25 9.0, 3.2 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.98 (2H, d, J =

6.1 Hz), 8.88 (2H, d, J = 6.1 Hz), 11.67 (1H, s).

Ejemplo 579

clorhidrato de (E)-1-(4-{4-[2-(3-Clorofenoxi)etil]bencil}
piperazin-1-il)-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(piridin-4-ilmetoxi)
 5 piridin-2-il]oxi}fenil)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.04 (6H, s), 3.06-3.08 (4H, m), 3.31-3.33 (3H, m), 3.64-3.66 (1H, m), 4.25 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.30-4.33 (2H, m), 4.51-4.53 (2H, m), 5.44 (2H, s), 6.92 (1H, dd, J = 8.3, 1.7 Hz), 6.98-7.08 (3H, 10 m), 7.20 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.29 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.43-7.48 (5H, m), 7.57 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.96 (2H, d, J = 6.1 Hz), 8.87 (2H, d, J = 6.3 Hz), 11.63 (1H, s).

Ejemplo 580

15 clorhidrato de (E)-3-(3,5-Dimetil-4-{[5-(piridin-4-ilmetoxi)
piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{2-[(4-fluorobencil)oxi]
etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.04 (6H, s), 2.90 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.94-3.01 (2H, m), 3.16-3.19 (1H, m), 3.31-3.34 (2H, m), 3.61-3.68 (3H, m), 4.30-4.32 (2H, m), 4.47 (2H, s), 4.50-4.53 (2H, m), 5.40 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.15-7.20 (3H, m), 7.30-7.35 (4H, m), 7.48-7.51 (5H, m), 7.64 (1H, dd, J = 9.0, 2.9 Hz), 7.86-7.89 20 (3H, m), 8.82-8.85 (2H, m), 11.23 (1H, s).

Ejemplo 581

clorhidrato de (E)-1-[4-(4-{2-[(4-Clorobencil)oxi]etil}
bencil)piperazin-1-il]-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(piridin-4-
ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.04 (6H, s), 2.90 (2H, t, J
 = 6.5 Hz), 3.01-3.03 (2H, m), 3.17-3.19 (1H, m), 3.31-
 3.34 (2H, m), 3.61-3.69 (3H, m), 4.30-4.32 (2H, m), 4.47-
 4.55 (4H, m), 5.40 (2H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.8 Hz),
 7.19 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.28-7.52 (11H, m), 7.64 (1H,
 10 dd, J = 9.0, 2.9 Hz), 7.86-7.89 (3H, m), 8.83 (2H, d, J =
 5.9 Hz), 11.20 (1H, s).

Ejemplo 582

clorhidrato de (E)-1-(4-{4-[2-(2-Clorofenoxi)etil]bencil}
piperazin-1-il)-3-[3,5-dimetil-4-({5-[(6-metilpiridin-2-
 15 il)metoxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.04 (6H, s), 2.63 (3H, s),
 3.01-3.04 (2H, m), 3.11 (2H, t, J = 6.5 Hz), 3.19-3.21
 (1H, m), 3.33-3.35 (2H, m), 3.60-3.62 (1H, m), 4.28-4.31
 (4H, m), 4.51-4.53 (2H, m), 5.30 (2H, s), 6.94 (1H, t, J
 20 = 7.1 Hz), 7.04 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.17-7.20 (2H, m),
 7.26-7.30 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J = 7.9, 1.3 Hz), 7.46-
 7.48 (5H, m), 7.55-7.57 (3H, m), 7.65 (2H, dd, J = 8.9,
 3.1 Hz), 7.85 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.10 (1H, s), 11.39
 (1H, s).

Ejemplo 583

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(6-metoxipiridin-3-il)oxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.10 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.00-3.17 (5H, m), 3.34-3.47 (2H, m), 3.57 (1H, brs), 3.78 (3H, s), 4.23 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.33 (2H, brs), 4.51-4.53 (2H, m), 5.06 (2H, s), 6.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.09 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.27-7.32 (3H, m), 7.38 (1H, dd, J = 9.0, 3.2 Hz), 7.42-7.53 (5H, m), 7.59 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.63 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.84-7.85 (2H, m), 10.92 (1H, brs).

15 Ejemplo 584

clorhidrato de (E)-3-(4-{[5-(1,3-Benzotiazol-6-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}-3,5-dimetoxifenil)-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
p.f.: 133.1-134.4°C

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 3.05-4.57 (20H, m), 5.26 (2H, s), 6.92-6.96 (3H, m), 7.10 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.12 (2H, s), 7.25 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.43 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.53-7.57 (4H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.26
25 (1H, s), 9.41 (1H, s), 11.12 (1H, s).

Ejemplo 585

clorhidrato de (E)-3-(4-{[5-(1,3-Benzotiazol-6-ilmetoxi)
 piridin-2-il]oxi}-3,5-dimetoxifenil)-1-[4-(4-{2-[4-
 (propan-2-iloxi)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-
 5 en-1-ona

p.f.: 133.4-135.1°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.21 (6H, d, J = 5.9 Hz),
 3.03-4.57 (21H, m), 5.26 (2H, s), 6.82 (2H, d, J = 9.8
 Hz), 6.84 (2H, d, J = 9.8 Hz), 6.92 (1H, d, J = 9.0 Hz),
 10 7.13 (2H, s), 7.25 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.42 (2H, d, J =
 7.8 Hz), 7.53-7.57 (4H, m), 7.62 (1H, d, J = 7.3 Hz),
 7.80 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.26
 (1H, s), 9.41 (1H, s), 11.23 (1H, s).

Ejemplo 586

15 clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-
 2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-
 fluorofenoxi)etil]-3-metilbencil}piperazin-1-il)prop-2-
 en-1-ona

RMN ¹H (DMSO- d₆) δ: 2.03 (6H, s), 2.36 (3H, s),
 20 3.04-3.57 (6H, m), 3.06 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.17 (2H, t,
 J = 6.8 Hz), 4.28 (2H, brs), 4.53 (2H, brs), 5.08 (2H,
 s), 6.92-6.97 (2H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.07-
 7.14 (2H, m), 7.17-7.25 (3H, m), 7.36-7.38 (3H, m), 7.46-
 7.52 (5H, m), 7.58 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.80 (1H, d,
 25 J = 3.1 Hz), 10.91 (1H, brs).

Ejemplo 587

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]-3-metilbencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona clorhidrato

RMN ¹H (DMSO- d₆) δ: 2.10 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.36 (3H, s), 3.06 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.06-3.55 (6H, m), 4.17 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.29 (2H, brs), 4.52-4.56 (2H, m), 5.05 (2H, s), 6.92-6.97 (2H, m), 7.08-7.14 (3H, m), 7.20 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.28-7.37 (6H, m), 7.49 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.63 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.79 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.7 Hz), 10.81 (1H, brs).

Ejemplo 588

clorhidrato de (E)-1-[4-(4-{2-[(6-Cloro-1,3-benzoxazol-2-il)oxil]etil}bencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxil]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.10 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.03-3.37 (6H, m), 3.41-3.56 (2H, m), 4.09 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.30 (2H, brs), 4.50-4.53 (2H, m), 5.05 (2H, s), 7.09 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.17-7.22 (4H, m), 7.29-7.33 (5H, m), 7.45-7.51 (4H, m), 7.59 (1H, dd, J = 9.0, 3.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.87 (1H, brs).

Ejemplo 589

clorhidrato de (E)-1-(4-{4-[2-(4-ter-butilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-[4-({5-[(3,4-difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.24 (9H, d, J = 3.9 Hz), 2.90-3.45 (7H, m), 3.52 (1H, s), 4.18 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.33 (2H, brs), 4.53 (2H, brs), 5.12 (2H, s), 6.82-6.86 (2H, m), 7.13 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.26-7.33 (5H, m), 7.43-7.57 (8H, m), 7.63 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 12.0, 2.0 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.58 (1H, brs).

10 Ejemplo 590

clorhidrato de 4-({[6-(2,6-Dimetil-4-{(E)-3-[4-(4-{2-[(6-metilpiridin-2-il)oxi]etil}bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il}fenoxi)piridin-3-il]oxi}metil)benzonitrilo

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.03 (6H, s), 2.37 (3H, s), 3.05-3.07 (4H, m), 3.15-3.18 (1H, m), 3.34-3.36 (2H, m), 3.58-3.60 (1H, m), 4.31-4.34 (2H, m), 4.45 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.51-4.54 (2H, m), 5.22 (2H, s), 6.57 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.82 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.01 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.19 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.41 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.51-7.61 (9H, m), 7.82 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8.1 Hz), 11.14 (1H, s).

20 Ejemplo 591

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[(4-metilfenoxi)acetil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.12 (3H, s), 2.23 (3H, s),

2.90-3.70 (7H, m), 4.47-4.54 (3H, m), 5.17 (2H, s), 5.53 (2H, s), 6.84-6.88 (2H, m), 7.07-7.13 (3H, m), 7.31 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.37-7.44 (2H, m), 7.48-7.54 (2H, m), 7.60-7.67 (3H, m), 7.77 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.84-7.86 (2H, m), 8.11
5 (2H, d, J = 8.1 Hz), 11.07 (1H, brs).

Ejemplo 592

clorhidrato de (E)-1-(4-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-3-metilbencil}piperazin-1-il)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]prop-2-en-1-ona

10 RMN ¹H (DMSO- d₆) δ: 2.03 (6H, s), 2.36 (3H, s), 3.06 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.06-3.51 (6H, m), 3.75 (3H, s), 4.17 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.28 (2H, brs), 4.53 (2H, brs), 5.01 (2H, s), 6.92-7.00 (5H, m), 7.07-7.14 (2H, m), 7.19 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.35-7.38 (5H, m), 7.46-7.50 (3H, m), 7.56 (1H, dd, J = 9.0, 3.2
15 Hz), 7.78 (1H, d, J = 3.2 Hz), 10.82 (1H, brs).

Ejemplo 593

clorhidrato de 4-({[6-(2-Fluoro-4-{(E)-3-oxo-3-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-1-en-1-il}fenoxi)piridin-3-il]oxi}metil)benzonitrilo

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.15 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.81 (1H, septeto, J = 7.1 Hz), 2.90-3.65 (8H, m), 4.18 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.33 (2H, brs), 4.53 (2H, brs), 5.26 (2H, s), 6.82-6.86 (2H, m), 7.11-7.15 (3H, m), 7.27-7.32 (2H, m), 7.42-7.58 (6H, m), 7.62-7.66 (3H, m), 7.83 (1H, dd, J = 12.2,
25 2.0 Hz), 7.87-7.89 (3H, m), 10.71 (1H, brs).

Ejemplo 594

clorhidrato de (E)-3-(3,5-Dimetil-4-{[5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(3-etoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 190.4-191.8°C

Ejemplo 595

clorhidrato de (E)-3-(3,5-Dimetil-4-{[5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 p.f.: 199.2-200.9°C

Ejemplo 596

clorhidrato de (E)-3-(3,5-Dimetil-4-{[5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 p.f.: 207.0-207.2°C

Ejemplo 597

clorhidrato de (E)-3-(3,5-Dimetil-4-{[5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 p.f.: 216.7-216.9°C

Ejemplo 598

clorhidrato de (E)-3-(3,5-Dimetil-4-{[5-(1,3-tiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-ilo)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25 p.f.: 177.7-178.6°C

Ejemplo 599

clorhidrato de (E)-3-(3,5-Dimetil-4-{[5-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi) etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.03 (6H, s), 3.04-3.58 (8H, m), 4.19 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.32 (2H, brs), 4.52 (2H, brs), 5.22 (2H, s), 6.91-6.97 (2H, m), 7.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.07-7.14 (2H, m), 7.19 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.41-7.56 (7H, m), 7.62 (1H, dd, J = 9.0, 3.2 Hz), 7.81
10 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.83 (1H, d, J = 3.2 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.97 (1H, brs).

Ejemplo 600

clorhidrato de (E)-3-(3,5-Dimetil-4-{[5-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.15 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.03 (6H, s), 2.81 (1H, septeto, J = 6.8 Hz), 3.04-3.60 (8H, m), 4.17 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.32 (2H, brs), 4.52 (2H, brs), 5.22 (2H, s), 6.82-6.87 (2H, m), 7.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.11-7.15 (2H, m), 7.19 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.41-7.55 (7H, m), 7.62 (1H, dd, J = 8.8, 3.2 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.84 (1H, d, J = 3.2 Hz), 9.13
20 (1H, d, J = 2.0 Hz), 11.16 (1H, brs).

Ejemplo 601

clorhidrato de (E)-3-(3,5-Dimetil-4-([5-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi)fenil)-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (DSMO-d₆) δ: 2.03 (6H, s), 2.21 (3H, s), 3.03-3.61 (8H, m), 4.16 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.32 (2H, brs), 4.52 (2H, brs), 5.22 (2H, s), 6.79-6.84 (2H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.14 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.40-7.56 (7H, m), 7.62 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.9 Hz), 9.13 (1H, d, J = 2.0 Hz), 11.25 (1H, brs).

Ejemplo 602

clorhidrato de (E)-1-(4-{4-[2-(1,3-Benzotiazol-2-iloxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.11 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.95-3.03 (4H, m), 3.17-3.58 (4H, m), 4.20 (2H, t, J = 7.1 Hz), 4.29 (2H, brs), 4.52 (2H, brs), 5.05 (2H, s), 7.09 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.15-7.21 (3H, m), 7.28-7.34 (7H, m), 7.44-7.46 (2H, m), 7.50 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.58-7.64 (3H, m), 7.79 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.85 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.97 (1H, brs).

Ejemplo 603

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(2-metil-1,3-benzotiazol-5-il)oxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.10 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.76

(3H, s), 3.11-3.13 (5H, m), 3.36-3.57 (3H, m), 4.29-4.33 (4H, m), 4.52-4.55 (2H, m), 5.05 (2H, s), 7.02 (1H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 7.09 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.28-7.34 (3H, m), 7.45-7.55 (6H, m), 7.59 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.63 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.8 Hz), 10.98 (1H, brs).

Ejemplo 604

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[(3S)-3-[metil(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)amino]pirrolidin-1-il}prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1.15 (6H, d, J = 7.1 Hz), 2.11 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.33-2.47 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.78-2.85 (1H, m), 3.07 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.35-3.44 (1H, m), 3.72-3.99 (4H, m), 4.16-4.20 (3H, m), 4.42-4.49 (1H, m), 5.05 (2H, s), 6.84-6.85 (2H, m), 7.05-7.12 (4H, m), 7.20 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.33 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.48-7.65 (7H, m), 7.79 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.81-7.83 (1H, m), 10.75 (0.5H, brs), 10.96 (0.5H, brs).

Ejemplo 605

clorhidrato de 4-[[[6-{4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)etil]-3-metilbencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.03 (6H, s), 2.36 (3H, s), 3.00-3.56 (6H, m), 3.06 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.17 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.28 (2H, brs), 4.53 (2H, brs), 5.22 (2H, s), 6.92-

6.97 (2H, m), 7.02 (1H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.07-7.14 (2H, m),
 7.19 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.36-7.38 (3H, m), 7.46-7.50 (3H,
 m), 7.60 (1H, dd, $J = 9.3, 3.2$ Hz), 7.64 (2H, d, $J = 8.3$ Hz),
 7.82 (1H, dd, $J = 3.2, 0.5$ Hz), 7.88 (2H, dt, $J = 8.3, 1.8$
 5 Hz), 10.90 (1H, brs).

Ejemplo 606

clorhidrato de (E)-3-[4-((5-[(4-Metoxibencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{3-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

10 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.03 (6H, s), 2.22 (3H, s),
 2.35 (3H, s), 3.01-3.57 (6H, m), 3.05 (2H, t, $J = 6.8$ Hz),
 3.75 (3H, s), 4.15 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.28 (2H, brs), 4.53
 (2H, brs), 5.01 (2H, s), 6.82 (2H, dt, $J = 9.3, 2.5$ Hz), 6.94
 (2H, dt, $J = 9.3, 2.5$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.07
 15 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.35-7.38
 (5H, m), 7.46-7.50 (3H, m), 7.56 (1H, dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz),
 7.78 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 10.92 (1H, brs).

Ejemplo 607

clorhidrato de (E)-3-{3-Cloro-4-[(5-{[4-(difluorometoxi)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil}-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
 20 p.f.: 206.1-206.4°C

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.10 (3H, s), 2.22 (3H, s),
 3.04-4.55 (14H, m), 5.10 (2H, s), 6.80-7.41 (1H, m), 6.82
 25 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.07 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.10 (1H, d, J

= 9.0 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.30 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.43-7.52 (7H, m), 7.61 (1H, dd, J = 9.0, 2.9 Hz), 7.63 (1H, brs), 7.80 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.84 (1H, brs), 11.04 (1H, brs).

5 Ejemplo 608

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.15 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.12
 10 (3H, s), 2.81 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 2.90-3.18 (4H, m),
 3.20-3.47 (3H, m), 3.60-3.80 (1H, m), 4.18 (2H, t, J = 6.9
 Hz), 4.34 (2H, brs), 4.56 (2H, d, J = 13.7 Hz), 5.18 (2H, s),
 6.82-6.88 (2H, m), 7.09-7.16 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 15.6
 Hz), 7.36-7.45 (4H, m), 7.47-7.55 (2H, m), 7.57-7.68 (5H, m),
 15 7.86 (2H, d, J = 2.7 Hz), 11.89 (1H, brs).

Ejemplo 609

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-ciclopropilfenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 0.53-0.57 (2H, m), 0.84-0.88
 (2H, m), 1.80-1.87 (1H, m), 2.10 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.00-
 3.16 (5H, m), 3.31-3.75 (3H, m), 4.17 (2H, t, J = 6.6 Hz),
 4.32 (2H, brs), 4.52-4.54 (2H, m), 5.05 (2H, s), 6.80-6.83
 (2H, m), 6.96-6.99 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J = 8.8, 0.5 Hz),
 25 7.20 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.29-7.32 (3H, m), 7.41-7.43 (2H,

m), 7.47-7.52 (3H, m), 7.59 (1H, dd, J = 9.0, 2.9 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.78 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.81 (1H, brs).

Ejemplo 610

5 clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{2-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (DMSO- d₆) δ: 2.04 (6H, s), 2.22 (3H, s), 2.42 (3H, s), 3.01 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.19-3.63 (6H, m),
10 4.16 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.34 (2H, brs), 4.54 (2H, brs), 5.08 (2H, s), 6.82 (2H, dt, J = 9.3, 2.6 Hz), 7.00 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.18-7.26 (5H, m), 7.47-7.53 (5H, m), 7.55 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 9.3, 3.2 Hz), 7.80 (1H, d, J = 3.2 Hz), 10.52 (1H, brs).

15 Ejemplo 611

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(4-Metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{2-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (DMSO- d₆) δ: 2.04 (6H, s), 2.22 (3H, s),
20 2.42 (3H, s), 3.01 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.18-3.62 (6H, m), 3.75 (3H, s), 4.16 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.34 (2H, brs), 4.54 (2H, brs), 5.01 (2H, s), 6.82 (2H, dt, J = 9.3, 2.5 Hz), 6.94 (2H, dt, J = 9.3, 2.5 Hz), 6.99 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.18-7.26 (3H, m), 7.37 (2H, dt, J =
25 9.0, 2.3 Hz), 7.47-7.58 (5H, m), 7.78 (1H, d, J = 2.9 Hz),

10.59 (1H, brs).

Ejemplo 612

clorhidrato de 4-([6-(2-Cloro-4-[(E)-3-[4-(4-(2-[4-(2-hidroxietil)fenoxi]etil)bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo
 5 p.f.: 198.5-198.8°C

Ejemplo 613

clorhidrato de 4-([(6-{2-Cloro-6-metil-4-[(E)-3-oxo-3-{4-[4-(2-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi)etil)bencil]piperazin-1-il}prop-1-en-1-il]fenoxi}piridin-3-il)oxi]metil)benzonitrilo
 10 p.f.: 193.7-194.2°C

Ejemplo 614

clorhidrato de 4-([(6-{4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-Clorofenoxi)etil]-3-fluorobencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil)benzonitrilo
 15 p.f.: 240.5-243.5°C

Ejemplo 615

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-([5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-etoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona
 20 p.f.: 161.0-163.1°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.28 (3H, t, J = 6.8 Hz), 2.11 (3H, s), 3.03-4.56 (16H, m), 5.17 (2H, s), 6.82 (2H, d, J = 9.5 Hz), 6.85 (2H, d, J = 9.5 Hz), 7.12 (1H, d, J = 9.0 Hz),
 25

7.30 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.39-7.43 (4H, m), 7.47-7.51 (4H, m), 7.60-7.67 (3H, m), 7.84-7.85 (2H, m), 10.87 (1H, brs).

Ejemplo 616

clorhidrato de 4-([6-(4-{(E)-3-[4-(2-Fluoro-4-{2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il}-2,6-dimetilfenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.04 (6H, s), 3.05-3.20 (4H, m), 3.40-3.43 (3H, m), 3.61-3.63 (1H, m), 4.33-4.37 (4H, m), 4.53-4.56 (2H, m), 5.22 (2H, s), 7.01 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.14-7.20 (3H, m), 7.31-7.35 (2H, m), 7.46-7.49 (3H, m), 7.60-7.64 (5H, m), 7.70-7.73 (1H, m), 7.82 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.88 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 11.34 (1H, s).

Ejemplo 617

clorhidrato de 4-([6-(2-Cloro-6-metil-4-{(E)-3-oxo-3-{4-[4-(3-fenoxipropil)bencil]piperazin-1-il}prop-1-en-1-il]fenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

RMN ^1H (CDCl $_3$) δ : 2.11 (2H, tt, $J = 6.9, 6.9$ Hz), 2.19 (3H, s), 2.72 (2H, brs), 2.85 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.46 (2H, brs), 3.67 (1H, brs), 3.97 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 4.15-4.23 (4H, m), 4.78 (1H, brs), 5.09 (2H, s), 6.70 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 6.89 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 6.93-6.98 (2H, m), 7.26-7.32 (5H, m), 7.38 (1H, dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz), 7.45 (1H, s), 7.52 (4H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.60 (1H, d, $J = 15.3$ Hz), 7.68 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.75

(1H, d, J = 2.9 Hz), 13.52 (1H, brs).

Ejemplo 618

clorhidrato de 4-([6-(2-Cloro-4-[(E)-3-(4-{4-[3-(4-fluorofenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi)piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

p.f.: 166.2-166.7°C

Ejemplo 619

clorhidrato de 4-([6-(2-Cloro-4-[(E)-3-[4-(4-{3-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]propil}bencil)-piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi)piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

p.f.: 168.5-170.0°C

Ejemplo 620

clorhidrato de 4-([6-(2-Cloro-6-metil-4-[(E)-3-[4-(4-{3-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]propil}bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi)piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.04-2.10 (5H, m), 2.59 (3H, s), 2.79 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.38 (6H, brs), 4.16 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.31 (2H, brs), 4.53 (2H, brs), 5.23 (2H, s), 7.12 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.30 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.35 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.47-7.53 (3H, m), 7.62-7.69 (5H, m), 7.82 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.88 (2H, dt, J = 8.3, 1.8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.5

Hz), 8.43 (1H, d, J = 2.9 Hz), 11.24 (1H, brs).

Ejemplo 621

clorhidrato de 4-([6-(2-Cloro-6-metil-4-[(E)-3-(4-{4-[3-(4-metilfenoxi)propil]bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

p.f.: 193.0-194.8°C

Ejemplo 622

clorhidrato de 4-([6-(2-Cloro-6-metil-4-[(E)-3-oxo-3-[4-(4-{3-[4-(propan-2-il)fenoxi]propil]bencil)piperazin-1-il]prop-1-en-1-il]fenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

p.f.: 197.8-198.7°C

Ejemplo 623

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-([5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

p.f.: 204.9-206.2°C

Ejemplo 624

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-([5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[(4-metoxifenoxi)metil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.12 (3H, s), 2.80-3.80 (6H, m), 3.69 (3H, s), 4.25-4.45 (2H, m), 4.46-4.62 (2H, m), 5.08 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.83-6.90 (2H, m), 6.92-6.99 (2H, m), 7.12 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.27-7.57 (7H, m), 7.59-7.69 (5H, m), 7.82-7.89 (2H, m), 11.28 (1H, brs).

Ejemplo 625

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[(4-etoxifenoxi)
metil}bencil)piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 194.7-197.0°C

Ejemplo 626

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)
oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]
metil}bencil)piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

10 p.f.: 203.8-204.4°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.16 (6H, d, J = 6.9 Hz), 2.10 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.82 (1H, septeto, J = 6.9 Hz), 3.11-3.57 (6H, m), 4.36-4.57 (4H, m), 5.05 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.91-6.96 (2H, m), 7.07-7.34 (8H, m), 7.46-7.63 (7H, m), 7.78 (1H, d, J = 15 3.0 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.6 Hz), 10.98 (1H, brs).

Ejemplo 627

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-
il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

20 p.f.: 209.6-212.0°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.16 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.11 (3H, s), 2.82 (1H, septeto, J = 6.8 Hz), 3.02-3.59 (6H, m), 4.35-4.38 (2H, m), 4.53-4.57 (2H, m), 5.11 (2H, s), 5.17 (2H, s), 6.93 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.11-7.17 (3H, m), 7.29-7.67 25 (12H, m), 7.84-7.85 (2H, m), 11.06 (1H, brs).

Ejemplo 628

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.22 (6H, d, J = 5.9 Hz), 2.90-3.60 (6H, m), 4.37 (2H, s), 4.44-4.50 (1H, m), 4.54 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.83-6.87 (2H, m), 6.91-6.95 (2H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.28-7.34 (2H, m), 7.38-7.44 (2H, m), 7.52-7.63 (8H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 12.1, 1.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.9 Hz), 10.76 (1H, s).
- 10

Ejemplo 629

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 15 p.f.: 207.7-208.0°C

Ejemplo 630

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{[4-(1H-pirrol-1-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 20 p.f.: 199.9-201.6°C

Ejemplo 631

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metoxifenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 25 p.f.: 196.2-196.4°C

Ejemplo 632

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 182.5-183.2°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.22 (6H, d, J = 6.2 Hz), 2.36 (3H, s), 3.04-3.59 (6H, m), 4.35-4.51 (5H, m), 5.07 (2H, s), 5.20 (2H, s), 6.82-6.96 (6H, m), 7.04-7.14 (2H, m), 7.37-7.66 (9H, m), 7.72-7.83 (2H, m), 7.99 (1H, d, J = 3.0 Hz), 11.11 (1H, brs).

Ejemplo 633

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (DMSO- d₆) δ: 1.16 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.79-2.86 (1H, m), 3.03-3.56 (6H, m), 4.36 (2H, brs), 4.53 (2H, brs), 5.11 (2H, s), 5.21 (2H, s), 6.93 (2H, dt, J = 9.4, 2.5 Hz), 7.07-7.12 (3H, m), 7.16 (2H, dt, J = 9.4, 2.5 Hz), 7.21 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.38-7.45 (2H, m), 7.51-7.67 (8H, m), 7.75 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.00 (1H, d, J = 3.2 Hz), 10.91 (1H, brs).

Ejemplo 634

clorhidrato de (E)-3-[2-Metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25 p.f.: 189.6-190.9°C (desc.)

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1.16 (6H, d, $J = 6.8$ Hz),
 2.31 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.82 (1H, septeto, $J = 6.8$
 Hz), 3.09-3.52 (6H, m), 4.36 (2H, brs), 4.53 (2H, brs),
 5.09 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.92-6.94 (4H, m), 7.03 (1H,
 5 d, $J = 8.8$ Hz), 7.10 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.15 (2H, d, J
 $= 8.5$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8.3$
 Hz), 7.53-7.60 (5H, m), 7.74 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.79-
 7.81 (1H, m), 7.94 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 10.73 (1H, brs).

Ejemplo 635

10 clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-
metilbencil) oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-[4-(4-
{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]but-
2-en-1-ona

p.f.: 181.4-182.3°C

15 Ejemplo 636

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-
metilbencil) oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{[4-
fluorobencil)oxi] metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-
1-ona

20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.10 (3H, s), 2.30 (3H, s),
 2.97-3.62 (6H, m), 4.34-4.36 (2H, m), 4.52-5.57 (6H, m),
 5.05 (2H, s), 7.09 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.17-7.22 (4H,
 m), 7.28-7.34 (3H, m), 7.38-7.51 (5H, m), 7.57-7.63 (4H,
 m), 7.78 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 1.7$ Hz),
 25 11.08 (1H, brs).

Ejemplo 637

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi] piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{[(4-fluorobencil)oxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.11 (3H, s), 2.97-3.65 (6H, m), 4.34-4.36 (2H, m), 4.52-4.57 (6H, m), 5.17 (2H, s), 7.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.16-7.22 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.37-7.54 (8H, m), 7.58-7.67 (5H, m), 7.84-7.86 (2H, m), 11.28 (1H, brs).

10 Ejemplo 638

clorhidrato de 4-{[(6-{2-Cloro-4-[(E)-3-(4-{2-fluoro-4-[(4-fluorofenoxi)metil]bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.11 (3H, s), 3.09-3.22 (3H, m), 3.41-3.46 (2H, m), 3.60-3.62 (1H, m), 4.40-4.42 (2H, m), 4.54-4.56 (2H, m), 5.15 (2H, s), 5.23 (2H, s), 7.03-7.06 (2H, m), 7.10-7.17 (3H, m), 7.31 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.38-7.43 (2H, m), 7.49 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.62-7.67 (4H, m), 7.76-7.90 (5H, m), 11.29 (1H, s).

20 Ejemplo 639

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{2-fluoro-4-[(4-fluorofenoxi)metil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.10 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.12-3.14 (2H, m), 3.43-3.46 (2H, m), 3.54-3.56 (2H, m), 4.41-4.43

(2H, m), 4.55-4.57 (2H, m), 5.05 (2H, s), 5.15 (2H, s), 7.02-7.21 (7H, m), 7.28-7.32 (2H, m), 7.34 (1H, s), 7.39-7.44 (2H, m), 7.49 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.9, 3.1 Hz), 7.63 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.84 (1H, s), 10.78 (1H, s).

Ejemplo 640

clorhidrato de 4-([6-(2-Cloro-4-((E)-3-[4-(3-fluoro-4-([4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil)bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi]metil)benzonitrilo

10 p.f.: 141.8-141.9°C

Ejemplo 641

clorhidrato de 4-([6-(2-Cloro-4-((E)-3-(4-(3-fluoro-4-([4-fluorofenoxi]metil)bencil)piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi)piridin-3-il)oxi]metil)benzonitrilo

15 p.f.: 218.0-220.5°C

Ejemplo 642

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-([5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(3-fluoro-4-([4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil)bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

20 p.f.: 176.7-176.9°C

Ejemplo 643

clorhidrato de 4-([6-(2-Cloro-4-((E)-3-(4-(3-fluoro-4-([4-propilfenoxi]metil)bencil)piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi)piridin-3-il)oxi]metil)benzonitrilo

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 0.87 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.53-1.56

(2H, m), 2.10 (3H, s), 3.09-3.12 (3H, m), 3.35-3.57 (5H, m), 4.39-4.41 (2H, m), 4.53-4.55 (2H, m), 5.13 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.94 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.12 (3H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.39-7.54 (3H, m), 7.62-7.67 (5H, m), 7.82 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.84 (1H, s), 7.88 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 10.71 (1H, s).

Ejemplo 644

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi] piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{3-fluoro-4-[(4-fluorofenoxi)metil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

10 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.12 (3H, s), 3.00-3.18 (3H, m), 3.35-3.60 (3H, m), 4.38-4.40 (2H, m), 4.53-4.57 (2H, m), 5.15 (2H, s), 5.17 (2H, s), 7.04-7.08 (2H, m), 7.10-7.17 (3H, m), 7.30 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.38-7.53 (6H, m), 7.60-7.67 (4H, m), 7.83-7.86 (2H, m), 11.01 (1H, s).

15 Ejemplo 645

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{3-fluoro-4-[(4-propilfenoxi)metil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 0.87 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.50-1.60 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.03-3.09 (2H, m), 3.20-3.23 (1H, m), 3.37-3.47 (3H, m), 3.62-3.65 (2H, m), 4.37-4.40 (2H, m), 4.53-4.56 (2H, m), 5.06 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.94 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.07-7.15 (3H, m), 7.20 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.28-7.35 (3H, m), 7.45-7.52 (2H, m), 7.58-7.63 (4H, m), 7.79 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.84 (1H, s), 11.52 (1H, s).

Ejemplo 646

clorhidrato de 4-[[(6-{4-[(E)-3-(4-{4-[(4-Clorofenoxi)metil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

5 p.f.: 213.9-214.8°C

Ejemplo 647

clorhidrato de 4-([6-(2,6-Dimetil-4-{(E)-3-oxo-3-[4-(4-{[4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil}bencil}piperazin-1-il]prop-1-en-1-il}fenoxi)piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

10 p.f.: 216.2-219.2°C

Ejemplo 648

clorhidrato de (E)-3-(3,5-Dimetil-4-{[5-(1,3-tiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.16 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.04 (6H, s), 2.82 (1H, septeto, J = 6.8 Hz), 3.04-3.60 (6H, m), 4.36 (2H, brs), 4.53 (2H, brs), 5.11 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.91-6.95 (2H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.14-7.22 (3H, m), 7.46-7.55 (5H, m), 7.60-7.64 (3H, m), 7.81 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.9 Hz), 9.13 (1H, d, J = 2.0 Hz), 11.23 (1H, brs).

20

Ejemplo 649

clorhidrato de (2E)-3-[4-([5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-fenoxiprop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25 p.f.: 207.4-207.6°C

Ejemplo 650

clorhidrato de 4-[[[6-(2,6-Dimetil-4-[(1E)-3-oxo-3-(4-{4-[(1E)-3-fenoxiprop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-1-en-1-il]fenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 2.12 (6H, s), 2.72 (2H, brs),
3.45-3.66 (3H, m), 4.15 (4H, brs), 4.72-4.78 (3H, m), 5.09
(2H, s), 6.48 (1H, dt, J = 16.1, 5.5 Hz), 6.68 (1H, d, J =
15.1 Hz), 6.75 (1H, d, J = 16.1 Hz), 6.86 (1H, d, J = 9.0
Hz), 6.95-7.00 (3H, m), 7.25-7.36 (5H, m), 7.47-7.70 (9H,
10 m), 7.78 (1H, d, J = 2.7 Hz), 13.58 (1H, brs).

Ejemplo 651

clorhidrato de (2E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{3-metil-4-[(1E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-
15 en-1-ona

RMN ¹H (DMSO- d₆) δ: 2.03 (6H, s), 2.23 (3H, s),
2.33 (3H, s), 3.07-3.52 (6H, m), 4.30 (2H, brs), 4.53 (2H,
brs), 4.73 (2H, dd, J = 5.7, 1.1 Hz), 5.08 (2H, s), 6.43
(1H, dt, J = 15.9, 5.7 Hz), 6.89 (2H, dt, J = 9.3, 2.5
20 Hz), 6.98 (1H, d, J = 15.9 Hz), 7.00 (1H, d, J = 9.0 Hz),
7.10 (2H, dd, J = 8.7, 0.6 Hz), 7.17-7.25 (3H, m), 7.37
(2H, brs), 7.46-7.52 (5H, m), 7.58 (1H, dd, J = 9.0, 3.2
Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 3.2, 0.5
Hz), 10.59 (1H, brs).

Ejemplo 652

clorhidrato de 4-[[[(6-{2-Cloro-4-[(1E)-3-(4-{4-[(1E)-3-(4-metoxifenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi}piridin-3-il)oxi]

5 metil}benzonitrilo

p.f.: 188.2-189.1°C

Ejemplo 653

clorhidrato de 4-[[[(2E)-3-{4-[(4-{(2E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-cianobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-enoil} piperazin-1-il)metil]fenil}prop-2-en-1-il]oxi}benzonitrilo

10 il]oxi}benzonitrilo

p.f.: 210.4-212.2°C

Ejemplo 654

clorhidrato de (2E)-3-[4-({5-[(4-Metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{2-metil-4-[(1E)-3-(4-metil-fenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (DMSO- d₆) δ: 2.04 (6H, s), 2.23 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.15-3.57 (6H, m), 3.75 (3H, s), 4.36 (2H, brs), 4.55 (2H, brs), 4.70 (2H, d, J = 5.4 Hz), 5.01 (2H, s), 6.57 (1H, dt, J = 15.6, 5.4 Hz), 6.73 (1H, d, J = 15.6 Hz), 6.88 (2H, dt, J = 9.2, 2.4 Hz), 6.94 (2H, dt, J = 9.2, 2.4 Hz), 6.99 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.20 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.35-7.38 (2H, m), 7.48-7.51 (5H, m), 7.56 (2H, dd, J = 9.0, 3.1 Hz), 7.78

20
25

(1H, d, J = 3.1 Hz), 10.34 (1H, brs).

Ejemplo 655

clorhidrato de 4-([6-(2-Cloro-4-((1E)-3-[4-(4-((1E)-3-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]prop-1-en-1-il)bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

p.f.: 204.7-206.2°C

Ejemplo 656

clorhidrato de 4-([6-(2-Cloro-6-metil-4-((1E)-3-[4-(4-((1E)-3-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]prop-1-en-1-il)bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

p.f.: 162.7-163.3°C

Ejemplo 657

clorhidrato de 4-([6-(4-((1E)-3-[4-(4-((1E)-3-[(5-Bromopiridin-2-il)oxi]prop-1-en-1-il)bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-2-cloro-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

p.f.: 145.0-145.8°C

Ejemplo 658

clorhidrato de 4-([6-(2-Cloro-6-metil-4-((1E)-3-[4-(4-((1E)-3-[(5-metilpiridin-2-il)oxi]prop-1-en-1-il)bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

p.f.: 169.5-170.0°C

Ejemplo 659

clorhidrato de (2E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[(2E)-4-(4-metilfenoxi) but-2-en-2-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (DMSO- d₆) δ: 2.04 (6H, s), 2.12 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.04-3.60 (6H, m), 4.35 (2H, brs), 4.53 (2H, brs), 4.75 (2H, d, J = 6.3 Hz), 5.08 (2H, s), 6.10 (1H, t, J = 6.3 Hz), 6.88 (2H, dt, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.17-7.25 (3H, m), 7.46-7.52 (5H, m), 7.55-7.60 (5H, 10 m), 7.80 (1H, d, J = 3.2 Hz), 11.21 (1H, s).

Ejemplo 660

clorhidrato de (2E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-2-metil-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (DMSO- d₆) δ: 1.93 (3H, s), 2.03 (6H, s), 2.23 (3H, s), 3.06-3.57 (6H, m), 4.35 (2H, brs), 4.53 (2H, brs), 4.58 (2H, s), 5.08 (2H, s), 6.64 (1H, brs), 6.90 (2H, dt, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.17-7.24 (3H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.46-7.52 (5H, m), 7.56-20 7.60 (3H, m), 7.80 (1H, d, J = 2.9 Hz), 10.95 (1H, brs).

Ejemplo 661

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-{4-[4-(2-{[4-(propan-2-il)fenil]amino}etil)bencil]piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.19 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.10

(3H, s), 2.30 (3H, s), 2.70-4.00 (13H, m), 4.20-4.40 (2H, m), 4.45-4.62 (2H, m), 5.56 (2H, s), 7.08 (1H, dd, J = 8.8, 0.5 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.25-7.35 (7H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.48 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.54-7.62 (3H, m), 7.63 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 3.1, 0.5 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.0 Hz), 11.59 (1H, brs).

Ejemplo 662

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-{4-[4-(2-{[4-(propan-2-il)fenil]amino}etil)bencil]piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.19 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.11 (3H, s), 2.70-4.00 (13H, m), 4.24-4.40 (2H, m), 4.45-4.61 (2H, m), 5.17 (2H, s), 7.11 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.25-7.69 (16H, m), 7.82-7.88 (2H, m), 11.57 (1H, brs).

Ejemplo 663

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-{4-[4-(2-{metil[4-(propan-2-il)fenil]amino}etil)bencil]piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

p.f.: 184.2-186.2°C

Ejemplo 664

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[(4-fluorofenil)(metil)amino]etil)bencil]piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

p.f.: 204.6-208.5°C

Ejemplo 665

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[(4-fluorofenil)
amino]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 206.3-207.8°C

Ejemplo 666

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)
oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(4-fluorofenil)
(metil)amino]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 p.f.: 200.3-202.4°C

Ejemplo 667

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)
oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(4-fluorofenil)
amino]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

15 p.f.: 193.7-194.9°C

Ejemplo 668

diclorhidrato de 4-({[6-(2-Cloro-4-{(E)-3-[4-(4-{2-[(4-
fluorofenil)amino]etil}bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-
1-il}fenoxi)piridin-3-il]oxi}metil)benzonitrilo

20 p.f.: 211.2-211.9°C

Ejemplo 669

diclorhidrato de 4-({[6-(2-Cloro-4-{(E)-3-[4-(4-{2-[(4-
metoxifenil)amino]etil}bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-
1-il}fenoxi)piridin-3-il]oxi}metil)benzonitrilo

25 p.f.: 219.5-222.3°C

Ejemplo 670

diclorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(4-metoxifenil)amino]
etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 219.5-221.3°C

Ejemplo 671

diclorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-
metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(4-
metoxifenil)amino]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 p.f.: 217.5-218.4°C

Ejemplo 672

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)
oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-({4-[2-(4-metilfenoxi)
etil]fenil}amino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona

15 p.f.: 191.3-192.5°C

Ejemplo 673

diclorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-
metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{[4-(2-{[4-
(propan-2-il)fenil]amino}etil)fenil]amino}piperidin-1-
il]prop-2-en-1-ona

20

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.19 (6H, d, J = 6.8 Hz),
 1.45-1.71 (2H, m), 1.90-2.06 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.30
 (3H, s), 2.72 (1H, t, J = 12.0 Hz), 2.91 (1H, septeto, J
 = 6.8 Hz), 2.98-3.07 (2H, m), 3.13 (1H, t, J = 12.2 Hz),
 25 3.30-4.00 (7H, m), 4.32-4.58 (2H, m), 5.06 (2H, s), 7.08

(1H, dd, J = 9.0, 0.5 Hz), 7.19 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.28-7.47 (12H, m), 7.59 (1H, dd, J = 9.0, 3.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.79 (1H, dd, J = 3.2, 0.5 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.0 Hz).

5 Ejemplo 674

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil) oxipiridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-({4-[2-(4-fluorofenoxi) etil]fenil}amino)piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 p.f.: 171.7-174.5°C

Ejemplo 675

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxipiridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{[2-(4-metoxifenoxi)quinolin-6-il]metil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 p.f.: 228.0-228.9°C

Ejemplo 676

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxipiridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-({2-[4-(propan-2-il)fenoxi]quinolin-6-il}metil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.11 (3H, s), 2.96 (1H, septeto, J = 6.8 Hz), 3.00-3.80 (6H, m), 4.42-4.64 (4H, m), 5.17 (2H, s), 7.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.15-7.20 (2H, m), 7.25-7.55 (8H, m), 7.59-7.69 (3H, m), 7.72 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.82-7.90 (3H, m), 8.12 (1H, brs), 8.43 (1H, d, J = 8.8 Hz), 11.22 (1H, brs).

25

Ejemplo 677

clorhidrato de (E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.11 (3H, s), 2.23 (3H, s),
2.99-3.13 (3H, m), 3.40-3.54 (3H, m), 4.28-4.33 (6H, m),
4.53-4.56 (2H, m), 5.24 (2H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.5 Hz),
7.07-7.14 (5H, m), 7.31 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.49-7.52 (3H,
m), 7.64-7.67 (4H, m), 7.78 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.83 (1H, d,
10 J = 3.2 Hz), 7.85 (1H, s), 10.99 (1H, brs).

Ejemplo 678

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 p.f.: 190.3-191.9°C

Ejemplo 679

clorhidrato de (E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.11 (3H, s), 3.02-3.14 (3H, m),
3.34-3.55 (3H, m), 4.30-4.34 (6H, m), 4.52-4.56 (2H, m), 5.24
(2H, s), 7.00-7.04 (2H, m), 7.07-7.12 (3H, m), 7.28-7.37 (3H,
m), 7.47-7.51 (3H, m), 7.62-7.68 (4H, m), 7.77 (2H, d, J =
8.3 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.5 Hz),
25 10.80 (1H, brs).

Ejemplo 680

clorhidrato de 4-{[(6-{2-Cloro-4-[(E)-3-(4-{[2-(4-metoxifenoxi)quinolin-6-il]metil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

5 p.f.: 232.0-234.1°C

Ejemplo 681

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2,3-Diclorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenil)-2-oxoetoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

10 p.f.: 178.9-181.1°C

Ejemplo 682

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[4-(propan-2-il)fenoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 p.f.: 227.6-228.9°C

Ejemplo 683

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-{4-[4-(4-clorofenoxi)bencil]piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

20 p.f.: 227.1-228.0°C

Ejemplo 684

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-{4-[4-(4-clorofenoxi)bencil]piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

25 p.f.: 221.4-221.6°C

Ejemplo 685

clorhidrato de (E)-1-[4-(Bifenil-4-ilmetil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 228.3-230.2°C

Ejemplo 686

clorhidrato de (E)-1-[4-(Bifenil-4-ilmetil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-en-1-ona

10 p.f.: 225.0-227.1°C

Ejemplo 687

clorhidrato de (E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-metilfenil)etoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-

15 1-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.11 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.00-3.14 (5H, m), 3.39-3.55 (3H, m), 4.19 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.27 (2H, brs), 4.52-4.55 (2H, m), 5.24 (2H, s), 7.02 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.12 (3H, d, J = 8.8 Hz), 7.21 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.47-7.51 (3H, m), 7.62-7.68 (4H, m), 7.77 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.7 Hz), 10.80 (1H, brs).

Ejemplo 688

clorhidrato de (E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.11 (3H, s), 2.97-3.12 (5H, m), 3.33-3.54 (3H, m), 3.72 (3H, s), 4.17 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.28 (2H, brs), 4.52-4.55 (2H, m), 5.24 (2H, s), 6.86-6.89 (2H, m), 7.02 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.23-7.27 (2H, m), 7.29 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.45-7.51 (3H, m), 7.62-7.68 (4H, m), 7.77 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.82 (1H, d, $J = 2.9$ Hz), 7.84 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 10.71 (1H, brs).

Ejemplo 689

clorhidrato de 4-{[(6-{2-Cloro-6-metil-4-[(E)-3-oxo-3-(4-{4-[4-(propan-2-il)fenoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-1-en-1-il]fenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1.21 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.11 (3H, s), 2.87-2.94 (1H, m), 3.01-3.17 (2H, m), 3.36-3.39 (2H, m), 3.55-3.58 (2H, m), 4.31-4.34 (2H, m), 4.53-4.56 (2H, m), 5.23 (2H, s), 6.99 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.28-7.33 (3H, m), 7.49 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.62-7.66 (4H, m), 7.81-7.89 (4H, m), 10.90 (1H, s).

Ejemplo 690

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2,3-Difluorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-
il)fenil]etoxi}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 196.5-197.4°C

Ejemplo 691

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2,4-Difluorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-3-fluorofenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)
fenil]etoxi}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 p.f.: 195.2-198.7°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.16 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.82
 (1H, septeto, J = 6.8 Hz), 2.90-3.65 (8H, m), 4.18 (2H, t, J =
 6.7 Hz), 4.32 (2H, brs), 4.52 (2H, brs), 5.14 (2H, s), 6.84
 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.12-7.17 (4H, m), 7.27-7.34 (3H, m),
 15 7.43 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.50-7.56 (4H, m), 7.60-7.66 (2H,
 m), 7.83 (1H, dd, J = 12.1, 1.8 Hz), 7.89 (1H, d, J = 3.2
 Hz), 10.76 (1H, brs).

Ejemplo 692

clorhidrato de 4-{[(6-{4-[(E)-3-{4-[4-(4-Clorofenoxi)
 20 bencil]piperazin-1-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-
dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo
 p.f.: 231.9-233.7°C

Ejemplo 693

clorhidrato de 4-([6-(4-{(E)-3-[4-(Bifenil-4-ilmetil)
piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il}-2,6-dimetilfenoxi)
piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo

5 p.f.: 231.3-231.5°C

Ejemplo 694

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenil)
etoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

10 p.f.: 200.2-200.3°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.11 (3H, s), 2.96-4.55 (17H, m), 5.17 (2H, s), 6.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.30 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.39-7.42 (2H, m), 7.46-7.53 (4H, m), 7.60-7.67 (3H, m), 7.84-7.84 (2H, m), 10.83 (1H, brs).

15

Ejemplo 695

clorhidrato de (E)-1-[4-(4-Metilbencil)piperazin-1-il]-3-[2-
metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-
2-en-1-ona

20 p.f.: 224.8-225.5°C (desc.)

Ejemplo 696

clorhidrato de (E)-1-[4-(4-Clorobencil)piperazin-1-il]-3-[2-
metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-
2-en-1-ona clorhidrato

25 p.f.: 222.2-224.2°C (desc.)

Ejemplo 697

clorhidrato de (E)-1-[4-(4-Clorobencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-4-({5-[2-(3,4-diclorofenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-en-1-ona clorhidrato

5 p.f.: 218.3-218.5°C

Ejemplo 698

clorhidrato de 4-({[6-(2-Cloro-6-metil-4-{(E)-3-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il}fenoxi)piridin-3-il]oxi}metil)benzonitrilo

10 p.f.: 152.0-152.1°C

Ejemplo 699

clorhidrato de 4-({[6-(2-Cloro-4-{(E)-3-[4-(4-clorobencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il}-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi}metil)benzonitrilo

15 p.f.: 223.7-223.8°C

Ejemplo 700

clorhidrato de (2E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-metoxiprop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 RMN ¹H (DMSO- d₆) δ: 2.10 (3H, s), 2.30 (3H, s),
3.06-3.57 (6H, m), 3.29 (3H, s), 4.06 (2H, dd, J = 5.5,
1.3 Hz), 4.34 (2H, brs), 4.52-4.55 (2H, m), 5.05 (2H, s),
6.45 (1H, dt, J = 16.1, 5.5 Hz), 6.64 (1H, d, J = 16.1
Hz), 7.09 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.8 Hz),
25 7.28-7.34 (3H, m), 7.49 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.52-7.57

(4H, m), 7.59 (1H, dd, J = 9.3, 3.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.79 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.93 (1H, brs).

Ejemplo 701

5 clorhidrato de 4-([6-(2,6-Dimetil-4-{(E)-3-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il}fenoxi)piridin-3-il]oxi}metil)benzonitrilo

p.f.: 224.7-226.0°C

Ejemplo 702

10 clorhidrato de (E)-3-{3-Cloro-4-[(5-{[4-(difluorometoxi)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil}-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

p.f.: 216.1-216.5°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.11 (3H, s), 2.34 (3H, s),
 15 3.05-4.56 (10H, m), 5.11 (2H, s), 7.10 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.21 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.26 (1H, t, J = 74.0 Hz), 7.26-7.33 (3H, m), 7.48-7.53 (5H, m), 7.60-7.64 (2H, m), 7.81 (1H, brs), 7.85 (1H, brs), 11.62 (1H, brs).

Ejemplo 703

20 clorhidrato de 4-{[(6-{2-Cloro-4-[(E)-3-{4-[4-(3-hidroxipropil)bencil]piperazin-1-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

p.f.: 191.6-193.1°C

Ejemplo 704

clorhidrato de 4-[[[6-{2-Cloro-4-[(1E)-3-(4-{4-[(1E)-3-
hidroxiprop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-
en-1-il]-6-metilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

5 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.11 (3H, s), 3.04-3.61 (6H, m), 4.15 (2H; dd, J = 4.6, 1.5 Hz), 4.32 (2H, brs), 4.54 (2H, brs), 5.23 (2H, s), 6.48 (1H, dt, J = 16.0, 4.8 Hz), 6.60 (1H, dt, J = 16.0, 1.5 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 9.0, 0.5 Hz), 7.30 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.47-7.56 (5H, m),
 10 7.62-7.66 (4H, m), 7.82 (1H, dd, J = 3.2, 0.5 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.88 (2H, dt, J = 8.3, 1.7 Hz), 11.12 (1H, brs).

Ejemplo 705

clorhidrato de 4-[[[6-{2-Cloro-4-[(E)-3-(4-{3-fluoro-4-
 15 [(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)oxi]bencil}piperazin-1-il)-
3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi}piridin-3-il)oxi]
metil}benzonitrilo

p.f.: 170.2-170.5°C

Ejemplo 706

20 bromhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-
metilbencil) oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-(4-{4-
[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-
ona

p.f.: 205.5-206.5°C

Ejemplo 707

bromhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)
oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)
fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

5 p.f.: 147.6-149.7°C

Ejemplo 708

bromhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)
oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)
etil]bencil)piperazin-1-il}but-2-en-1-ona

10 p.f.: 156.5-158.2°C

Ejemplo 709

bromhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)
oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-
il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

15 p.f.: 197.8-198.4°C

Ejemplo 710

bromhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil) oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metil-1-(4-{4-[2-(4-
metilfenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il}but-2-en-1-ona

20 p.f.: 196.4-197.6°C

Ejemplo 711

bromhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)
etil]bencil)piperazin-1-il}but-2-en-1-ona

25 p.f.: 155.5-157.0°C

Ejemplo 712

bromhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)
etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona

5 p.f.: 142.2-144.1°C

Ejemplo 713

bromhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)
etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona

10 p.f.: 144.3-145.8°C

Ejemplo 714

bromhidrato de (E)-1-(4-{4-[2-(4-Acetilfenoxi)etil]bencil}
piperazin-1-il)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.11 (3H, s), 2.51 (3H, s),
 3.05-3.44 (8H, m), 4.31-4.57 (6H, m), 5.17 (2H, s), 7.03 (2H,
 d, J = 8.8 Hz), 7.12 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.29-7.53 (9H, m),
 7.60-7.67 (3H, m), 7.83-7.85 (2H, m), 7.92 (2H, d, J = 8.8
 Hz), 9.87 (1H, brs).

20 Ejemplo 715

bromhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)
propil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

25 RMN ¹H (DMSO- d₆) δ: 1.21 (3H, d, J = 6.1 Hz), 2.12
 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.89 (1H, dd, J = 13.9, 5.4 Hz), 2.98

(1H, dd, $J = 13.9, 6.6$ Hz), 3.05-3.46 (6H, m), 4.35 (2H, brs), 4.54-4.56 (2H, m), 4.61-4.69 (1H, m), 5.17 (2H, s), 6.79 (2H, dt, $J = 9.2, 2.4$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 7.30 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.37-
 5 7.53 (8H, m), 7.60-7.67 (3H, m), 7.84 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.85 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 9.85 (1H, brs).

Ejemplo 716

bromhidrato de (E)-3-[4-({5-[(4-Metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1.21 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.03 (6H, s), 2.21 (3H, s), 2.89 (1H, dd, $J = 13.8, 5.7$ Hz), 2.99 (1H, dd, $J = 13.8, 6.6$ Hz), 3.05-3.39 (6H, m), 3.76 (3H, s), 4.35 (2H, brs), 4.55 (2H, brs), 4.62-4.67 (1H, m), 5.01 (2H, s), 6.79 (2H, dt, $J = 9.3, 2.6$ Hz), 6.94 (2H, dt, $J = 9.3, 2.6$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.05 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.35-7.50 (9H, m), 7.56 (1H, dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 9.87 (1H, brs).

Ejemplo 717

bromhidrato de (E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1.21 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 2.04 (6H, s), 2.21 (3H, s), 2.89 (1H, dd, $J = 13.8, 5.7$ Hz), 2.99 (1H, dd, $J = 13.8, 6.7$ Hz), 3.06-3.47 (6H, m), 4.35 (2H,

brs), 4.53-4.56 (2H, m), 4.61-4.69 (1H, m), 5.08 (2H, s),
 6.79 (2H, dt, $J = 9.0, 2.4$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 9.3$ Hz),
 7.05 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.17-7.25 (3H, m), 7.39 (2H, d, $J =$
 8.3 Hz), 7.44-7.52 (7H, m), 7.58 (1H, dd, $J = 9.3, 3.2$ Hz),
 5 7.80 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 9.90 (1H, brs).

Ejemplo 718

bromhidrato de (E)-3-[5-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)
etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

10 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.34 (3H, s), 3.05-3.41 (8H, m),
 4.20 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.37 (2H, brs), 4.55-4.58 (2H, m),
 5.19 (2H, s), 6.92-6.95 (2H, m), 7.08-7.14 (4H, m), 7.24 (1H,
 d, $J = 15.1$ Hz), 7.38-7.53 (7H, m), 7.61-7.70 (3H, m), 7.91-
 7.92 (1H, m), 8.02 (1H, s), 9.92 (1H, brs).

15 Ejemplo 719

bromhidrato de (E)-3-[5-Cloro-2-metil-4-({5-[(4-metilbencil)
oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)
fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

20 RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1.15 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.30 (3H,
 s), 2.33 (3H, s), 2.81 (1H, septeto, $J = 6.8$ Hz), 3.05-3.63 (8H,
 m), 4.18 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.37 (2H, brs), 4.55-4.58 (2H, m),
 5.08 (2H, s), 6.82-6.85 (2H, m), 7.07-7.14 (4H, m), 7.19-7.25
 (3H, m), 7.33 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.43-7.48 (4H, m), 7.59 (1H,
 dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.86 (1H, d, $J =$
 25 3.2 Hz), 8.01 (1H, s), 9.93 (1H, brs).

Ejemplo 720

bromhidrato de (E)-3-[5-Cloro-2-metil-4-({5-[(4-metilbencil)
oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]
bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 5 RMN ¹H (DMSO- d₆) δ: 2.21 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.33
 (3H, s), 3.04-3.60 (8H, m), 4.17 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.36 (2H,
 brs), 4.55-4.58 (2H, m), 5.08 (2H, s), 6.79-6.83 (2H, m), 7.06-
 7.12 (4H, m), 7.19-7.25 (3H, m), 7.33 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.43-
 7.48 (4H, m), 7.59 (1H, dd, J = 9.0, 3.2 Hz), 7.67 (1H, d, J =
 10 15.4 Hz), 7.86 (1H, d, J = 3.2 Hz), 8.01 (1H, s), 9.93 (1H, brs).

Ejemplo 721

bromhidrato de (E)-3-[2-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi] piridin-
2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)
etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 15 RMN ¹H (DMSO- d₆) δ: 2.15 (3H, s), 2.21 (3H, s), 3.04-
 3.42 (8H, m), 4.17 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.35 (2H, brs), 4.55 (2H,
 brs), 5.20 (2H, s), 6.80-6.82 (2H, m), 7.08 (2H, d, J = 8.1 Hz),
 7.11 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.16 (1H, s), 7.29 (1H, d, J = 15.1
 Hz), 7.36-7.44 (6H, m), 7.51-7.53 (1H, m), 7.61-7.67 (2H, m),
 20 7.80 (1H, d, J = 15.1 Hz), 7.95-7.96 (2H, m), 9.83 (1H, brs).

Ejemplo 722

bromhidrato de (E)-3-[2-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)
oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)
fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

- 25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.15 (6H, d, J = 7.1 Hz), 2.14

(3H, s), 2.30 (3H, s), 2.81 (1H, septeto, $J = 7.1$ Hz), 3.05-3.56 (8H, m), 4.18 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.36-4.55 (4H, m), 5.09 (2H, s), 6.82-6.85 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.11-7.14 (3H, m), 7.20 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.45 (4H, brs), 7.60 (1H, dd, $J = 8.8, 2.9$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.90-7.91 (1H, m), 7.96 (1H, s), 9.86 (1H, brs).

Ejemplo 723

bromhidrato de (E)-3-[2-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1.15 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.15 (3H, s), 2.81 (1H, septeto, $J = 6.8$ Hz), 3.05-3.38 (8H, m), 4.18 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.36-4.55 (4H, m), 5.20 (2H, s), 6.82-6.84 (2H, m), 7.10-7.16 (4H, m), 7.29 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.38-7.54 (7H, m), 7.61-7.67 (2H, m), 7.80 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.95-7.96 (2H, m), 9.84 (1H, brs).

Ejemplo 724

bromhidrato de (E)-3-[2-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi) etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 2.15 (3H, s), 3.05-3.48 (8H, m), 4.20 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.36-4.55 (4H, m), 5.20 (2H, s), 6.92-6.96 (2H, m), 7.07-7.16 (4H, m), 7.29 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.37-7.54 (7H, m), 7.61-7.68 (2H, m),

7.80 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.95-7.96 (2H, m), 9.87 (1H, brs).

Ejemplo 725

bromhidrato de (E)-1-(4-{4-[2-(4-Fluorofenoxi)propil]
5 bencil}piperazin-1-il)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1.22 (3H, d, $J = 5.9$ Hz),
2.03 (6H, s), 2.90 (1H, dd, $J = 13.9, 5.4$ Hz), 2.99 (1H,
dd, $J = 13.9, 6.6$ Hz), 3.05-3.38 (6H, m), 3.76 (3H, s),
10 4.35 (2H, brs), 4.56 (2H, brs), 4.62-4.71 (1H, m), 5.01
(2H, s), 6.90-6.96 (4H, m), 6.99 (1H, d, $J = 9.3$ Hz),
7.05-7.12 (2H, m), 7.19 (1H, d, $J = 15.4$ Hz), 7.35-7.50
(9H, m), 7.57 (1H, dd, $J = 9.3, 3.2$ Hz), 7.78 (1H, d, $J =$
3.2 Hz), 9.88 (1H, brs).

15 Ejemplo 726

bromhidrato de (E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-
2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)
propil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1.22 (3H, d, $J = 6.1$ Hz),
20 2.03 (6H, s), 2.90 (1H, dd, $J = 13.9, 5.6$ Hz), 2.99 (1H,
dd, $J = 13.9, 6.7$ Hz), 3.04-3.39 (6H, m), 4.35 (2H, brs),
4.55 (2H, brs), 4.62-4.70 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.89-
6.94 (2H, m), 7.01 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.05-7.11 (2H,
m), 7.17-7.26 (3H, m), 7.39-7.52 (9H, m), 7.59 (1H, dd, J
25 = 9.0, 3.2 Hz), 7.80 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 9.85 (1H, brs).

Ejemplo 727

bromhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)
oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-[4-(4-{[4-(propan-2-
il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 197.0-199.1°C

Ejemplo 728

bromhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)
oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]
metil}bencil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

10 p.f.: 166.7-168.8°C

Ejemplo 729

bromhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metil-1-[4-(4-{[4-(propan-
2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

15 p.f.: 211.3-211.9°C

Ejemplo 730

bromhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{3-[4-(propan-2-
il)fenoxi]propil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

20 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.16 (6H, d, J = 6.8 Hz),
 1.99-2.05 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.76-3.48 (9H, m), 3.94
 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.36 (2H, brs), 4.54-4.57 (2H, m),
 5.17 (2H, s), 6.82-6.85 (2H, m), 7.11-7.14 (3H, m), 7.29-
 7.53 (9H, m), 7.59-7.67 (3H, m), 7.83-7.86 (2H, m), 9.88-
 25 9.96 (1H, m).

Ejemplo 731

bromhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metil-1-[4-(4-{[4-(propan-
2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

5 p.f.: 200.5-202.1°C

Ejemplo 732

bromhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)
fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

10 p.f.: 167.3-168.9°C

Ejemplo 733

bromhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)
oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-{4-[4-({[4-(propan-2-il)
bencil]oxi}metil)bencil]piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.19 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.10
 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.85-3.48 (7H, m), 4.38 (2H, brs),
 4.52-4.56 (6H, m), 5.05 (2H, s), 7.08 (1H, d, J = 9.0 Hz),
 7.18-7.24 (4H, m), 7.27-7.33 (5H, m), 7.46-7.51 (5H, m),
 7.58-7.62 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.84 (1H, d, J =
 20 1.7 Hz), 9.89 (1H, brs).

Ejemplo 734

bromhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-{4-[4-({[4-(propan-2-
il)bencil]oxi}metil)bencil]piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

25 RMN ¹H (DMSO- d₆) δ: 1.19 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.11

(3H, s), 2.85-3.54 (7H, m), 4.39 (2H, brs), 4.52-4.56 (6H, m), 5.17 (2H, s), 7.12 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.22-7.32 (5H, m), 7.37-7.32 (8H, m), 7.60-7.66 (3H, m), 7.83-7.85 (2H, m), 9.93 (1H, brs).

5 Ejemplo 735

bromhidrato de (E)-3-[5-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-2-metilfenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1.16 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.34 (3H, s), 2.83 (1H, septeto, $J = 6.8$ Hz), 3.06-3.60 (6H, m), 4.40 (2H, brs), 4.55-4.58 (2H, m), 5.12 (2H, s), 5.19 (2H, s), 6.91-6.95 (2H, m), 7.11-7.17 (4H, m), 7.24 (1H, d, $J = 15.1$ Hz), 7.37-7.44 (2H, m), 7.50-7.70 (8H, m), 7.91-7.92 (1H, m), 8.02 (1H, s), 9.92 (1H, brs).

15 Ejemplo 736

dibromhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[(4-fluorofenil)amino]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

p.f.: 194.9-196.6°C

20 Ejemplo 737

bromhidrato de (E)-3-[5-Cloro-2-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ^1H (DMSO- d_6) δ : 1.16 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.30 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.83 (1H, septeto, $J = 6.8$ Hz), 3.07-

3.40 (6H, m), 4.40-4.58 (4H, m), 5.08 (2H, s), 5.12 (2H, s),
6.91-6.95 (2H, m), 7.07-7.25 (7H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.1
Hz), 7.53-7.61 (5H, m), 7.68 (1H, d, J = 15.1 Hz), 7.86-7.87
(1H, m), 8.01 (1H, s), 9.91 (1H, brs).

5 Ejemplo 738

bromhidrato de (E)-3-[2-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{[4-(propan-2-il)
fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.16 (6H, d, J = 6.8 Hz),
10 2.15 (3H, s), 2.83 (1H, septeto, J = 6.8 Hz), 3.09-3.58
(6H, m), 4.41-4.57 (4H, m), 5.12 (2H, s), 5.20 (2H, s),
6.93 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.10-7.17 (4H, m), 7.31 (1H, d,
J = 15.4 Hz), 7.38-7.44 (2H, m), 7.50-7.68 (7H, m), 7.81
(1H, d, J = 15.4 Hz), 7.95 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.98 (1H,
15 s), 9.97 (1H, brs).

Ejemplo 739

bromhidrato de 4-({[6-(2-Cloro-5-metil-4-{(E)-3-oxo-3-[4-(4-
{[4-(propan-2-il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-1-
en-1-il}fenoxi)piridin-3-il]oxi}metil)benzonitrilo

20 RMN ¹H (DMSO- d₆) δ: 1.16 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.34
(3H, s), 2.83 (1H, septeto, J = 6.8 Hz), 3.06-3.63 (6H, m),
4.41-4.58 (4H, m), 5.12 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.91-6.95 (2H,
m), 7.10-7.18 (4H, m), 7.24 (1H, d, J = 15.1 Hz), 7.56 (4H,
s), 7.61-7.70 (4H, m), 7.87-7.90 (3H, m), 8.02 (1H, s), 10.00
25 (1H, brs).

Ejemplo 740

bromhidrato de (2E)-3-[4-({5-[(4-Fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-metoxiprop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

- 5 RMN ¹H (DMSO- d₆) δ: 2.03 (6H, s), 3.05-3.52 (6H, m), 3.30 (3H, s), 4.06 (2H, dd, J = 5.5, 1.3 Hz), 4.37 (2H, brs), 4.55 (2H, brs), 5.08 (2H, s), 6.46 (1H, dt, J = 16.4, 5.5 Hz), 6.65 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.18-7.25 (3H, m), 7.46-7.52 (7H, m), 7.57-7.60 (3H, m), 7.80
10 (1H, d, J = 3.2 Hz), 9.87 (1H, brs).

Ejemplo 741

bromhidrato de 4-{[(6-{4-[(E)-3-{4-[4-(2-Hidroxietil)bencil]piperazin-1-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo

- 15 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.03 (6H, s), 2.77 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.05-3.07 (3H, m), 3.39-3.41 (3H, m), 3.63 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.34-4.37 (2H, m), 4.55-4.57 (2H, m), 5.22 (2H, s), 7.02 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.34 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.43-7.50 (5H, m), 7.60-7.64 (3H, m),
20 7.82-7.88 (3H, m), 9.90 (1H, s).

Ejemplo 742

bromhidrato de (E)-3-(3,5-Dimetil-4-{[5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-{4-[4-(2-hidroxietil)bencil]piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

- 25 RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.04 (6H, s), 2.77 (2H, t, J

= 6.8 Hz), 3.08-3.10 (3H, m), 3.38-3.41 (3H, m), 3.63 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.36-4.38 (2H, m), 4.54-4.56 (2H, m), 5.45 (2H, s), 7.06 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.46-7.49 (5H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.9, 2.9 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.98 (2H, d, J = 6.3 Hz), 8.89 (2H, d, J = 6.3 Hz), 10.03 (1H, s).

Ejemplo 743

bromhidrato de (2E)-3-[4-({5-[(4-Metoxibencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-metoxiprop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

RMN ¹H (DMSO- d₆) δ: 2.03 (6H, s), 3.06-3.42 (6H, m), 3.30 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.06 (2H, dd, J = 5.6, 1.2 Hz), 4.37 (2H, brs), 4.56 (2H, brs), 5.01 (2H, s), 6.46 (1H, dt, J = 15.9, 5.6 Hz), 6.65 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.94 (2H, dt, J = 9.4, 2.6 Hz), 6.99 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 15.4 Hz), 7.37 (2H, dt, J = 9.4, 2.6 Hz), 7.47-7.50 (5H, m), 7.55-7.59 (3H, m), 7.78 (1H, d, J = 3.2 Hz), 9.91 (1H, brs).

Ejemplo 744

bromhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2-Clorobencil)oxil]piridin-2-il}oxi)-3-metoxifenil]-1-{4-[4-(2-hidroxietil)bencil]piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

p.f.: 206.8-207.6°C

Ejemplo 745

bromhidrato de (E)-3-{3-Cloro-4-[(5-{[4-(difluorometoxi)
bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil}-1-{4-[4-
(propan-2-iloxi)bencil]piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 176.7-178.2°C

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 1.28 (6H, d, J = 6.1 Hz),
 2.11 (3H, s), 3.03-4.57 (10H, m), 4.66 (1H, septeto, J =
 6.1 Hz), 5.10 (2H, s), 7.01 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.11 (1H,
 d, J = 8.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.24 (1H, t, J =
 10 74.0 Hz), 7.30 (1H, d, J = 15.1 Hz), 7.41-7.52 (5H, m),
 7.60-7.63 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.84 (1H,
 brs), 9.75 (1H, brs).

Ejemplo 746

etanodioato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[4-
 15 metilbencil) oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-
fluorofenoxi)etil] bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona

p.f.: 211.3-211.7°C

Ejemplo 747

etanodioato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[4-
 20 metilbencil) oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-
fluorofenoxi) etil]bencil}piperazin-1-il)-2-metilprop-2-
en-1-ona

p.f.: 196.8-197.0°C

Ejemplo 748

etanodioato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil) oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metil-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 198.6-198.8°C

Ejemplo 749

etanodioato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi] piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-2-metilprop-2-en-1-ona

10 p.f.: 201.4-201.6°C

Ejemplo 750

etanodioato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi] piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metil-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona

15 p.f.: 199.2-199.6°C

Ejemplo 751

etanodioato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-2-metilbut-2-en-1-ona

20 p.f.: 236.1-236.6°C

Ejemplo 752

etanodioato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-2-metilbut-2-en-1-ona

25 p.f.: 234.4-235.2°C

Ejemplo 753

etanodioato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metil-1-[4-(4-{2-[4-
(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]but-2-en-
 5 1-ona

p.f.: 233.5-233.9°C

Ejemplo 754

etanodioato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-
 10 fluorofenoxi) etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona

p.f.: 174.1-175.0°C

Ejemplo 755

etanodioato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-
 15 il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

p.f.: 167.3-169.4°C

Ejemplo 756

(E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-
il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-etenilbencil)piperazin-1-
 20 il]prop-2-en-1-ona (2Z)-but-2-enedioato

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ: 2.11 (3H, s), 2.93-4.05
 (10H, m), 5.17 (2H, s), 5.31 (1H, d, J = 11.0 Hz), 5.88
 (1H, d, J = 17.6 Hz), 6.11 (2H, s), 6.76 (1H, dd, J =
 17.6, 11.0 Hz), 7.11 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.29 (1H, d, J
 25 = 15.4 Hz), 7.37-7.55 (8H, m), 7.60-7.66 (3H, m), 7.83-

7.85 (2H, m).

Ejemplo 757

A una solución de ácido (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]prop-2-enoico (212 mg) en DMF (7.0 mL) se adicionaron 1-{4-[2-(3-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazina (190 mg), HOBt (89 mg) y WSC (112 mg) a temperatura ambiente, entonces la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se basificó con acuoso saturado, se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 1/4 a 0/1 y entonces MeOH/AcOEt = 1/9) para dar (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(3-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (387 mg) como un producto amorfo incoloro. A una solución de ese amorfo (387 mg) en AcOEt (7.0 mL) se adicionó HCl acuoso 6M (0.088 mL) a temperatura ambiente, y entonces la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró completamente, y el cristal crudo se recrystalizó de EtOH-H₂O para dar clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(3-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona como un polvo incoloro (333 mg).

p.f.: 201.5-202.0°C

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en Ejemplo 757 usando materiales de inicio apropiados.

5 Ejemplo 758

etanodioato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil) oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 p.f.: 193.3-193.5°C

Ejemplo 759

bromhidrato de (E)-1-[4-(4-Clorobencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil) oxi]piridin-2-il}oxi) fenil]-2-metilprop-2-en-1-ona

15 p.f.: 212.4-213.0°C

Ejemplo 760

bromhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil) oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

20 p.f.: 188.2-188.5°C

Ejemplo 761

bromhidrato de (E)-1-[4-(4-Clorobencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil) oxi]piridin-2-il}oxi) fenil]but-2-en-1-ona

25 p.f.: 194.5-195.2°C

Ejemplo 762

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[2-(4-clorofenil)etoxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-metilbencil)
piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 217.7-218.4°C

Ejemplo 763

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[2-(4-clorofenil)etoxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-metoxibencil)
piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 p.f.: 192.9-193.4°C

Ejemplo 764

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[2-(4-clorofenil)etoxi]
piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-{4-[4-(trifluorometoxi)
bencil]piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona

15 p.f.: 202.4-203.2°C

Ejemplo 765

clorhidrato de (E)-1-[4-(4-Clorobencil)piperazin-1-il]-3-[3-
cloro-4-({5-[2-(4-clorofenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)-5-
metilfenil]prop-2-en-1-ona

20 p.f.: 220.0-220.9°C

Ejemplo 766

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[2-(4-
metilfenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-
metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

25 p.f.: 219.7-220.0°C

Ejemplo 767

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[2-(3,4-diclorofenil) etoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-metilbencil) piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

5 p.f.: 208.3-209.7°C

Ejemplo 768

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil) oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-[4-(4-metilbencil) piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

10 p.f.: 194.2-195.0°C

Ejemplo 769

bromhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil) oxi] piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metil-1-[4-(4-metilbencil) piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

15 p.f.: 205.8-205.9°C

Ejemplo 770

bromhidrato de (E)-1-[4-(4-Clorobencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil) oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metilprop-2-en-1-ona

20 p.f.: 209.3-209.6°C

Ejemplo 771

bromhidrato de (E)-3-[3-Cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil) oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-[4-(4-metilbencil) piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

25 p.f.: 228.2-228.5°C

Ejemplo 772

bromhidrato de (E)-1-[4-(4-Clorobencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metilbut-2-en-1-ona

5 p.f.: 227.5-228.3°C

Ejemplo 773

bromhidrato de (E)-1-[4-(4-Clorobencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metilbut-2-en-1-ona

10 p.f.: 242.4-243.1°C

Ejemplo 774

bromhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-2-metil-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

15 p.f.: 240.4-240.9°C

Ejemplo 775

bromhidrato de (E)-1-[4-(4-Clorobencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]but-2-en-1-ona

20 p.f.: 205.8-206.5°C

Ejemplo 776

bromhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]but-2-en-1-ona

25 p.f.: 156.4-158.6°C

Ejemplo 777

A una solución de (E)-3-{3-cloro-4-[(5-hidroxipiridin-2-il)oxi]-5-metilfenil}-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (479 mg) y cloruro de p-clorobencilo (129 mg) en DMF (5.0 mL) se adicionó NaH (41.6 mg, 60 % en aceite mineral) a 0°C. Entonces la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extinguió por la adición de NH₄Cl acuoso saturado, y se extrajo con AcOEt.

La capa orgánica se lavó con agua y NaCl acuoso saturado, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/AcOEt = 1/0 a 9/1) para dar (E)-3-[3-cloro-4-[(5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (507 mg) como un producto amorfo incoloro. A una solución de ese amorfo (507 mg) en EtOH (10 mL) se adicionó HCl acuoso 6M (0.129 mL) a temperatura ambiente, entonces la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró completamente, y el precipitado se secó a 50°C bajo presión reducida para dar clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-[(5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi]-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona (486 mg) como un cristal incoloro.

p.f.: 220.1-220.3°C

Los siguientes compuestos se produjeron de la misma manera como en Ejemplo 777 usando materiales de inicio apropiados.

5 Ejemplo 778

clorhidrato de (E)-3-{3-Cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

p.f.: 227.1-228.2°C

10 Ejemplo 779

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

p.f.: 223.9-224.5°C

15 Ejemplo 780

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(3,4-diclorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

p.f.: 218.7-220.1°C

20 Ejemplo 781

clorhidrato de (E)-3-[3-Cloro-4-({5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona

p.f.: 223.1-224.0°C

Prueba FarmacológicaEfecto antiproliferativo en célula de cáncer (*in vitro*)

La inhibición de crecimiento en una línea de células de cáncer de próstata de humano, resistente a bicalutamida establecida de LNCaP.FGC (LNCaP-Bic) (Hobisch A, et al. Prostate. 2006;66(4):413-20.) se determinó por un ensayo WST-8 de acuerdo al método de Singh AK, et al. (Cancer Lett. 1996 Oct 1; 107(1): 109-15.). En este método, se sembraron células LNCaP-Bic en medio RPMI 1640 que contiene 10% de suero bovino fetal en una microplaca de 96 concavidades y se incubó a 37°C durante 24 horas en la presencia de dióxido de carbono al 5%. Entonces, el compuesto de prueba se adicionó y las células se incubaron durante otros 5 días. Después de la incubación, se adicionó un volumen de 15 µL de WST-8 sal monosódica de (2-(2-methoxy-4-nitrofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disulfenil)-2H-tetrazolio). Después del tiempo de incubación, la reacción de color se detuvo al adicionar 15 µL de solución de SDS (dodecil sulfato de sodio) al 1% y se determinó la densidad óptica a una longitud de onda de medición de 450 nm y una longitud de onda de referencia de 630 nm, y se calculó la diferencia. La actividad de crecimiento celular en cada concavidad de definió como el valor determinado al sustraer el OD en la concavidad de control que no contiene células (a diferencia en la absorbancia entre 450 nm y 630 nm) para esa

en la concavidad de prueba.

La concentración inhibitoria al 50% (IC_{50} (nM)) del compuesto de prueba se determinó al comparar la actividad de crecimiento celular en la concavidad que contienen el
5 compuesto de prueba con aquella del control que no contiene el compuesto de prueba.

La inhibición de crecimiento en una línea de células (de carcinoma) de próstata de humano (LNCaP.FGC) (van Bokhoven A, et al. Prostate. 2003; 57(3):205-25.) también se
10 determinó por el método anterior.

La inhibición del crecimiento en una línea de células (de adenocarcinoma) de próstata de humano (VcaP) (Korenchuk S, et al. In Vivo. 2001; 15(2):163-8.) también se determinó por el método anterior.

15 La inhibición de crecimiento en una línea de células (de carcinoma) de próstata de humano (DU 145) (van Bokhoven A, et al. Prostate. 2003; 57(3):205-25.) También se determinó por el método anterior.

20 La inhibición de crecimiento en una línea de células (adenocarcinoma) de próstata de humano (PC-3) (van Bokhoven A, et al. Prostate. 2003; 57(3):205-25.) también se determinó por el método anterior.

Los resultados se muestran en la Tabla 2.

25 La inhibición de crecimiento de una línea de células de cáncer de mama de humano (MDA-MB-468) se determinó

por el método de sulforodamina B en base al método de Skehan P. et al. (J Natl Cancer Inst. 1990 Jul 4; 82(13): 1107 - 12). En estudio, se sembraron células MDA-MB-468 en medio DMEM que contiene 10% de suero bobino fetal en una microplaca de 96 concavidades. Después de 24 horas de incubación a 37°C en la presencia de dióxido de carbono al 5%, se adicionó el compuesto de prueba y las células se incubaron durante otros 5 días. Después de la incubación, se adicionó una solución de ácido tricloroacético para producir la concentración final de 10% y las células se dejaron reposar a 4°C durante 1 hora para fijación. Entonces, las células se lavaron con agua para remover el medio y ácido tricloroacético y se secaron en aire. Las células secas se almacenaron a 4°C hasta que se tiñeron con sulforodamida B. a cada concavidad, se adicionó solución de ácido acético al 1% que contiene sulforodamina B al 0.4% y se dejó reposar durante 20 a 30 minutos a temperatura ambiente. Después de rescatar el sobrenadante, cada concavidad se lavó con solución de ácido acético al 1%, y se adicionó solución (tris-hidroxiaminometano) 10 mM Tris en tanto que se agita para eluir el tinte tomado en las células. Entonces, se determinó la densidad óptica a la longitud de onda de medición de 492 nm y la longitud de onda de referencia de 690 nm, y se calculó la diferencia. La actividad de crecimiento celular en cada concavidad se definió como el valor determinado al sustraer el OD en la

concavidad de control que no contiene células (la diferencia en la absorbancia entre 492 nm y 690 nm) de aquel en la concavidad de prueba.

La concentración inhibitoria al 50% (IC₅₀ (nM)) compuesto de prueba se determinó al comparar la actividad de crecimiento celular en la concavidad que contiene el compuesto de prueba con aquel del control que no contiene el compuesto de prueba.

Los resultados se muestran en la Tabla 3.

La inhibición de crecimiento en una línea de células de cáncer hepático humano (HuH-7) también se determinó por el compuesto anterior.

Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Efecto antitumoral en células de cáncer de próstata LNCaP-Bic (*in vivo*)

Células de cáncer de próstata de humano (LNCaP-Bic) se trasplantaron en ratones desnudos (6 machos/grupo) y se examinó el efecto inhibitor de la invención en su crecimiento. En el estudio, la suspensión de células tumorales con matrigel se inoculó a 0.12 mL/cuerpo (2.4×10^6 células/cuero) en el espacio subcutáneo de la región axilar derecha para preparar ratones que tienen tumor. Cuando del diámetro de tumor llegó a 5 mm o más, los animales se asignaron a grupos en base al volumen tumoral. El compuesto de prueba se administró oralmente como una suspensión en goma

arábiga al 5%, una vez al día, durante 14 días consecutivos. El grupo de control recibió 5% de goma arábiga. Se midieron los volúmenes tumorales al siguiente día de la última administración. Los tumores se removieron y se midió el peso húmedo del tumor usando una balanza electrónica. La relación del peso tumoral en el grupo tratado a aquel en el grupo de control (% de T/C) se calculó como el índice para el efecto.

% de T/C = (Peso tumoral medio en el grupo de tratamiento / peso tumoral medio en el grupo de control x 100.

Los resultados se muestran en la Tabla 5.

La sangre heparinizada se recolectó de la postcava bajo arestesia con dietiléter. Usando ELISA se midieron los niveles en plasma de PSA. La relación de los niveles en plasma de PSA en el grupo tratado a aquel en el grupo de control (% de T/C) se calculó el índice para el efecto.

% de T/C = (Niveles medios en plasma de PSA en el grupo de tratamiento / Niveles medios en plasma de PSA en el grupo de control) x 100.

Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Tabla 2

Compuesto de prueba	IC ₅₀ (nM)				
	LNCaP- Bic	LNCaP.FGC	VcaP	DU 145	PC-3
Compuesto de ejemplo 1	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de ejemplo 392	<10	<10	<10	<10	<10

5

10

15

20

25

Compuesto de prueba	IC ₅₀ (nM)				
	LNCaP- Bic	LNCaP.FGC	VcaP	DU 145	PC-3
Compuesto de ejemplo 408	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de ejemplo 427	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de ejemplo 429	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de ejemplo 430	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de ejemplo 432	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de ejemplo 435	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de ejemplo 438	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de ejemplo 440	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de ejemplo 447	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de ejemplo 448	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de ejemplo 451	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de ejemplo 452	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de ejemplo 454	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de ejemplo 466	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de ejemplo 507	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de ejemplo 558	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de ejemplo 593	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de ejemplo 594	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de ejemplo 595	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de ejemplo 600	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de ejemplo 601	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de ejemplo 608	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de ejemplo 611	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de ejemplo 613	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de ejemplo 621	<10	<10	<10	<10	<10

5

Compuesto de prueba	IC ₅₀ (nM)				
	LNCaP- Bic	LNCaP.FGC	VcaP	DU 145	PC-3
Compuesto de ejemplo 657	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de ejemplo 669	<10	<10	<10	<10	<10
Compuesto de ejemplo 777	<10	<10	<10	<10	<10

Tabla 3

10

15

20

25

Compuesto de prueba	IC ₅₀ (nM)
Compuesto de ejemplo 123	<10
Compuesto de ejemplo 289	<10
Compuesto de ejemplo 321	<10
Compuesto de ejemplo 359	<10
Compuesto de ejemplo 408	<10
Compuesto de ejemplo 411	<10
Compuesto de ejemplo 430	<10
Compuesto de ejemplo 432	<10
Compuesto de ejemplo 435	<10
Compuesto de ejemplo 438	<10
Compuesto de ejemplo 448	<10
Compuesto de ejemplo 454	<10
Compuesto de ejemplo 485	<10
Compuesto de ejemplo 487	<10
Compuesto de ejemplo 534	<10
Compuesto de ejemplo 608	<10

5

10

15

Compuesto de prueba	IC ₅₀ (nM)
Compuesto de ejemplo 614	<10
Compuesto de ejemplo 616	<10
Compuesto de ejemplo 618	<10
Compuesto de ejemplo 640	<10
Compuesto de ejemplo 641	<10
Compuesto de ejemplo 648	<10
Compuesto de ejemplo 706	<10
Compuesto de ejemplo 708	<10
Compuesto de ejemplo 725	<10
Compuesto de ejemplo 746	<10
Compuesto de ejemplo 765	<10
Compuesto de ejemplo 777	<10
Compuesto de ejemplo 779	<10
Compuesto de ejemplo 781	<10

Tabla 4

20

25

Compuesto de prueba	IC ₅₀ (nM)
Compuesto de ejemplo 315	<10
Compuesto de ejemplo 358	<10
Compuesto de ejemplo 384	<10
Compuesto de ejemplo 391	<10
Compuesto de ejemplo 402	<10
Compuesto de ejemplo 407	<10

5

10

15

20

25

Compuesto de prueba	IC ₅₀ (nM)
Compuesto de ejemplo 408	<10
Compuesto de ejemplo 428	<10
Compuesto de ejemplo 430	<10
Compuesto de ejemplo 432	<10
Compuesto de ejemplo 435	<10
Compuesto de ejemplo 438	<10
Compuesto de ejemplo 443	<10
Compuesto de ejemplo 445	<10
Compuesto de ejemplo 448	<10
Compuesto de ejemplo 449	<10
Compuesto de ejemplo 454	<10
Compuesto de ejemplo 482	<10
Compuesto de ejemplo 542	<10
Compuesto de ejemplo 558	<10
Compuesto de ejemplo 596	<10
Compuesto de ejemplo 600	<10
Compuesto de ejemplo 608	<10
Compuesto de ejemplo 647	<10
Compuesto de ejemplo 675	<10
Compuesto de ejemplo 688	<10
Compuesto de ejemplo 692	<10
Compuesto de ejemplo 751	<10
Compuesto de ejemplo 757	<10

Compuesto de prueba	IC ₅₀ (nM)
Compuesto de ejemplo 777	<10

Tabla 5

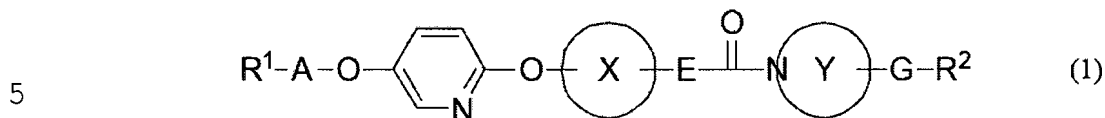
5	Compuesto de prueba	T/C(%) (10 mg/kg/día)
	Compuesto de ejemplo 408	<50
	Compuesto de ejemplo 429	<50
	Compuesto de ejemplo 430	<50
	Compuesto de ejemplo 432	<50
10	Compuesto de ejemplo 435	<50
	Compuesto de ejemplo 438	<50
	Compuesto de ejemplo 440	<50
	Compuesto de ejemplo 777	<50

15 Tabla 6

	Compuesto de prueba	T/C(%) (10 mg/kg/día)
	Compuesto de ejemplo 408	<50
	Compuesto de ejemplo 429	<50
	Compuesto de ejemplo 430	<50
20	Compuesto de ejemplo 432	<50
	Compuesto de ejemplo 435	<50
	Compuesto de ejemplo 438	<50
	Compuesto de ejemplo 440	<50
25	Compuesto de ejemplo 777	<50

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1) o una sal del mismo;



caracterizado porque

R^1 y R^2 son cada uno independientemente arilo o anillo heterocíclico insaturado, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes,

10

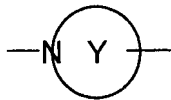
A es alquilenos inferior,

el anillo X es arileno opcionalmente sustituido,

E es un enlace o alquilenos inferior,

la fórmula estructural parcial:

15



es heterocicloalquilenos opcionalmente sustituido que contiene uno o más átomos de nitrógeno, uno de los cuales está unido al grupo carbonilo adyacente,

20 G es $-\text{NH}-G_2-$, $-\text{N}(\text{alquilo inferior})-G_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-G_2-$, $-\text{N}(\text{alquilo inferior})-\text{CH}_2-G_2-$ o $-\text{CH}_2-G_2-$,

en donde G^2 de los G se une a R^2 ,

25 G_2-R^2 es enlace $-R^2$, fenileno- G_3-R^2 , fenileno- G_4-O-R^2 , fenileno- G_5-NH-R^2 , fenileno- $G_6-N(\text{alquilo inferior})-R^2$ o quinolinediilo- $O-R^2$, en donde el fenileno del fenileno- G_3-R^2 , fenileno- G_4-O-R^2 , fenileno- G_5-NH-R^2 y fenileno- $G_6-N(\text{alquilo inferior})-R^2$

inferior)-R² está opcionalmente sustituido con uno o más
sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de
halógeno y alquilo inferior,

G₃-R² es enlace -R², -O-alquileo inferior-R²,
5 alquileo inferior-O-alquileo inferior-R² o -O-alquileo
inferior-CO-R²,

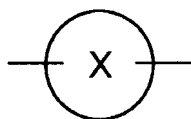
G₄-O- es enlace -O-, alquileo inferior-O-,
alquilenilo inferior-O-, -O-alquileo inferior-O- o -CO-
alquileo inferior-O-,

10 G₅ y G₆ son cada uno alquileo inferior.

2. El compuesto de conformidad con la
reivindicación 1 o una sal del mismo; caracterizado porque

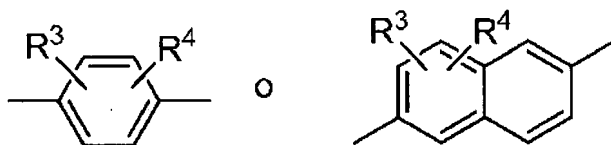
R¹ es fenilo, piridilo, benzotiazolilo o tiazolilo,
cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno
15 o más sustituyentes,

la fórmula estructural parcial:



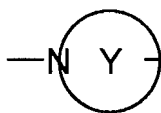
es la siguiente fórmula:

20



en donde R³ y R⁴ son los mismos o diferentes, y son cada uno
independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o
25 alcoxi inferior,

la fórmula estructural parcial:



es piperazinadiilo, piperidinadiilo, pirrolidinadiilo,
 5 diazepanodiilo o oxadiazepanodiilo, cada uno de los cuales
 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, y

R² es:

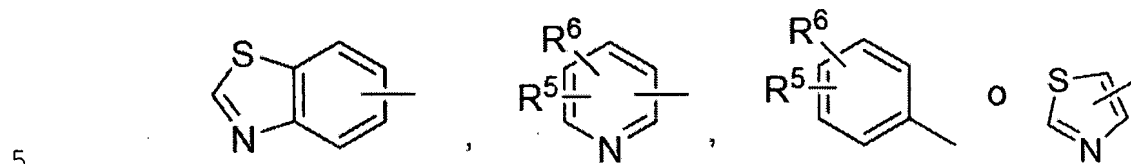
(i) arilo que puede estar sustituido con uno o más
 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de
 10 halógeno, ciano, nitro, metilendioxi, trimetileno,
 tetrametileno, pirrolilo, alquilo inferior-carbonilo, alquilo
 inferior-sulfonilo, alquilo inferior que puede estar
 sustituido con uno o más de halógeno, alcoxi inferior que
 puede estar sustituido con uno o más de halógeno, ciclo-
 15 alquilo inferior, alcoxi-inferior-alquilo inferior, alquenilo
 inferior, hidroxí-alquilo inferior, alcoxi inferior-alquenilo
 inferior, hidroxí-alquilo inferior, amino que puede estar
 sustituido con uno o más de alquilo inferior, e hidroxí-
 alcoxi inferior,

20 (ii) anillo heterocíclico insaturado que puede
 estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
 del grupo que consiste de halógeno, alquilo inferior que
 puede estar sustituido con uno o más de halógeno, y alcoxi
 inferior.

25 3. El compuesto de conformidad con la

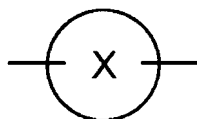
reivindicación 2 o una sal del mismo; caracterizado porque

R^1 es la siguiente fórmula:

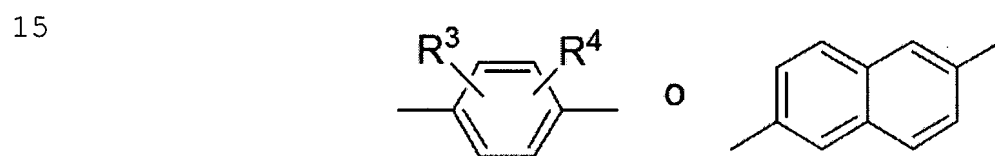


en donde R^5 y R^6 son los mismos o diferentes, y son cada uno
independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, alcoxi
inferior que puede estar sustituido con uno o más de
halógeno, o alquilo inferior que puede estar sustituido con
10 uno o más de halógeno,

la fórmula estructural parcial:



es la siguiente fórmula:

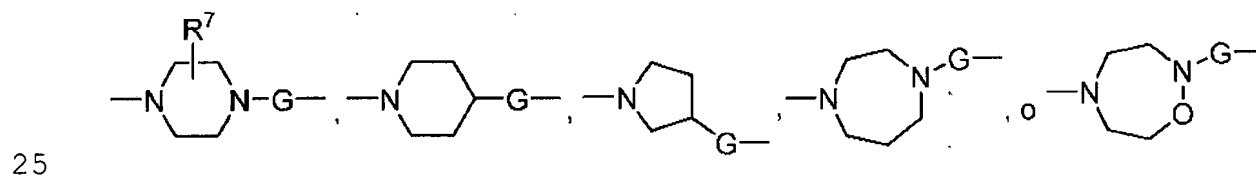


y,

la fórmula estructural parcial:



es la siguiente fórmula:



en donde R^7 es hidrógeno o alquilo inferior.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3 o una sal del mismo; caracterizado porque

R^2 es:

5 (i) fenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, metilenodioxo, trimetileno, tetrametileno, pirrolilo, alquilo inferior-carbonilo, alquilo inferior-sulfonilo, alquilo inferior que puede estar
10 sustituido con uno o más de halógeno, alcoxi inferior que puede estar sustituido con uno o más de halógeno, cicloalquilo inferior, alcoxi-inferior-alquilo inferior, alqueno inferior, hidroxi-alqueno inferior, alcoxi inferior-alqueno inferior, hidroxi-alquilo inferior, amino que puede
15 estar sustituido con uno o más de alquilo inferior, e hidroxi-alcoxi inferior,

(ii) naftilo,

(iii) piridilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de
20 halógeno, alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más de halógeno, y alcoxi inferior,

(iv) benzoxazolilo que puede estar sustituido con uno o más de halógeno,

(v) benzotiazolilo que puede estar sustituido con
25 uno o más de alquilo inferior, o

(vi) quinolilo.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4 o una sal del mismo; caracterizado porque

G es $\text{-NH-G}_2\text{-}$, $\text{-N(alquilo inferior)-CH}_2\text{-G}_2\text{-}$ o $\text{-CH}_2\text{-G}_2\text{-}$,

5 en donde G^2 de los G se une a R^2 ,

$G_2\text{-R}^2$ es fenileno- $G_3\text{-R}^2$, fenileno- $G_4\text{-O-R}^2$, fenileno- $G_5\text{-NH-R}^2$, fenileneo- $G_6\text{-N(alquilo inferior)-R}^2$ o quinolinodiilo- -O-R^2 , en donde el fenileno del fenileno- $G_3\text{-R}^2$, fenileno- $G_4\text{-O-R}^2$, fenileno- $G_5\text{-NH-R}^2$ y fenileno- $G_6\text{-N(alquilo inferior)-R}^2$ está opcionalmente sustituido con uno o más
10 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de halógeno y alquilo inferior.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4 o una sal del mismo; caracterizado porque G
15 de la fórmula general (1) es metileno.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una sal del mismo; caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de:

(2E)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
20

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)-oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)-1,4-diazepan-1-il]prop-2-en-1-ona,
25

- 4-{2-[4-({4-[(E)-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-enoyl]piperazin-1-il}metil)fenil]etoxi}benzonitrilo,
- (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-etoxifenoxi)etoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
- (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(dimetilamino)-fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
- 10 (E)-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(propan-2-il)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
- (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
- 15 (E)-1-[4-(4-{2-[(4-clorobencil)oxi]etil}bencil)-piperazin-1-il]-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(piridin-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)prop-2-en-1-ona,
- (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-etenilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
- 20 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[(3S)-4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}-3-metilpiperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
- 25 4-{[(6-{4-[(E)-3-(2-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]-

bencil}-1,2,5-oxadiazepan-5-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoksi]piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo,

(2*E*)-3-[4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{3-metil-4-[(1*E*)-3-(4-metil-

5 fenoksi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoksi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-(4-{4-[2-

10 (4-metilfenoksi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoksi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-

15 (4-metoxifenoksi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(*E*)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-

20 fluorofenoksi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoksi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(*E*)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-

25 metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-

- metilfenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-
 2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-
 fluorofenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 5 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-
 2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-
 il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-
 metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-
 10 metoxifenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(6-cloropiridin-3-il)metox-
 piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-
 il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
 (E)-3-(3-cloro-5-metil-4-{[5-(piridin-3-
 15 ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-
 il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-
 2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-
 fluorofenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 20 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(2-
 metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-
 fluorofenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-
 il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-
 25 fluorofenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metoxifenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-cloro-2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2,3-difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-

metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-
 metilfenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 [6-({5-[(2,3-difluorobencil)oxi]piridin-2-
 il}oxi)naftalen-2-il][4-(4-{2-[4-(propan-2-
 5 il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]metanona,
 4-{{6-{{4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-
 clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-
 2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo,
 4-{{6-(2-fluoro-4-{(E)-3-oxo-3-[4-(4-{2-[4-
 10 (propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-1-en-1-
 il}fenoxi)piridin-3-il]oxi}metil}benzonitrilo,
 (E)-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(1,3-thiazol-5-
 ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(3-
 etoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 15 (E)-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(1,3-thiazol-5-
 ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-
 il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
 (E)-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(1,3-thiazol-5-
 ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(4-
 20 metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 (E)-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(1,3-thiazol-4-
 ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-
 il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
 (E)-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(1,3-thiazol-4-
 25 ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(4-

metilfenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-
 il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-
 il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
 5 (E)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-
 il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{2-metil-4-[2-(4-
 metilfenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 4-{{(6-{2-cloro-6-metil-4-[(E)-3-oxo-3-{4-[4-(2-
 {5-(trifluorometil)piridin-2-il}oxi)etil}bencil)piperazin-1-
 10 il}prop-1-en-1-il]fenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}-
 benzonitrilo,
 4-{{(6-{4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]-3-
 fluorobencil)piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-
 dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo,
 15 4-{{[6-(4-{(E)-3-[4-(2-fluoro-4-{2-[4-(trifluoro-
 metil)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-
 il)-2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il]oxi]metil}benzonitrilo,
 4-{{(6-{2-cloro-4-[(E)-3-(4-{4-[3-(4-
 fluorofenoxi)propil]bencil)piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-
 20 il]-6-metilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo,
 4-{{(6-{2-cloro-6-metil-4-[(E)-3-(4-{4-[3-(4-
 metilfenoxi)propil]bencil)piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-
 il]fenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo,
 4-{{[6-(2-cloro-4-{(E)-3-[4-(3-fluoro-4-{[4-
 25 (propan-2-iloxi)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]-3-

oxoprop-1-en-1-il}-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi}metil)-
benzonitrilo,

4-{{(6-{2-cloro-4-{(E)-3-(4-{3-fluoro-4-{(4-
fluorofenoxi)metil}bencil)piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-
5 il}-6-metilfenoxi)piridin-3-il)oxi}metil}benzonitrilo

4-{{(6-(2,6-dimetil-4-{(E)-3-oxo-3-[4-(4-{[4-
(propan-2-iloxi)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-1-en-
1-il}fenoxi)piridin-3-il)oxi}metil}benzonitrilo,

(E)-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(1,3-thiazol-4-
10 ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{[4-(propan-2-
il)fenoxi]metil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,

4-{{(6-(4-{(1E)-3-[4-(4-{(1E)-3-[5-bromopiridin-2-
il)oxi]prop-1-en-1-il}bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-
1-il}-2-cloro-6-metilfenoxi)piridin-3-il)oxi}-metil)-

15 benzonitrilo,

4-{{(6-(2-cloro-4-{(E)-3-[4-(4-{2-[4-
metoxifenil)amino]etil}bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-
1-il}fenoxi)piridin-3-il)oxi}metil}benzonitrilo,

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[2-clorobencil]oxi]piridin-2-
20 il)oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{[2-(4-metoxifenoxi)quinolin-6-
il]metil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(E)-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)-
bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-
metoxifenil)etoxi]bencil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

25 4-{{(6-{4-{(E)-3-{4-[4-(4-clorofenoxi)bencil]-

piperazin-1-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoksi}-
piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo,

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-
metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-(4-{4-[2-
5 (4-metilfenoksi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-
metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-
metilfenoksi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona,

(E)-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoksi)propil]bencil}-
10 piperazin-1-il)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-
il}oxi)-3,5-dimetilfenil]prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]-
piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoksi)etil]-
bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona,

15 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)-
oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluoro-
fenoksi)etil]bencil}piperazin-1-il)-2-metilbut-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-
2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(3-metoxifenoksi)etil]-
20 bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(E)-1-[4-(4-clorobencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-
4-({5-[2-(4-clorofenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)-5-
metilfenil]prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-
25 il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-

metilfenoxi)etil}bencil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona, y

5 (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se selecciona del grupo que consiste de:

(2E)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{4-[(1E)-3-(4-metilfenoxi)-prop-1-en-1-il]bencil)piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)-oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)-1,4-diazepan-1-il]prop-2-en-1-ona,
15 4-{2-[4-({4-[(E)-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}prop-2-enoyl]piperazin-1-il}metil)fenil]etoxi}benzonitrilo,

20 (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-etoxifenoxi)etoxi]bencil)piperazin-1-il}prop-2-en-1-ona,
(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)-oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-[4-(4-{2-[4-(dimetilamino)-fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
25

(E)-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(propan-2-il)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-[4-(4-metilbencil)-piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-((5-[4-metilbencil)-oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,

(E)-1-[4-(4-{2-[(4-clorobencil)oxi]etil}-bencil)-piperazin-1-il]-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(piridin-4-ilmetoxi)-piridin-2-il]oxi}fenil)prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-4-((5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-etenilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,

(E)-3-[3-cloro-5-metil-4-((5-[4-metilbencil)-oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]-1-[(3S)-4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}-3-metilpiperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,

4-{[(6-{4-[(E)-3-(2-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]-bencil}-1,2,5-oxadiazepan-5-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo,

(2E)-3-[4-((5-[4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il)-oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{3-metil-4-[(1E)-3-(4-metilfenoxi)prop-1-en-1-il]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-((5-[4-metilbencil)oxi]piridin-2-il)oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-((5-[4-

metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 5 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-fluoro-4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 10 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 15 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 20 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
 25 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-

metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(6-cloropiridin-3-il)metoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-
 5 [4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
 clorhidrato de (E)-3-(3-cloro-5-metil-4-{[5-(piridin-3-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil}piperazin-1-il]prop-2-en-1-
 10 ona,
 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(2-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 15 metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 20 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,
 25 (4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,

5 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metoxifenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,

clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(3-cloro-2-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,

clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2,3-difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,

clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)propil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,

clorhidrato de [6-({5-[(2,3-difluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)naftalen-2-il][4-(4-{2-

- [4-(propan-2-il) fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]metanona,
 clorhidrato de 4-{{(6-{4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi}metil}benzonitrilo,
 5 clorhidrato de 4-{{[6-(2-fluoro-4-{(E)-3-oxo-3-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il) fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]-prop-1-en-1-il}fenoxi)piridin-3-il]oxi}metil}benzonitrilo,
 clorhidrato de (E)-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(1,3-thiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(3-
 10 etoxifenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
 clorhidrato de (E)-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(1,3-thiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il) fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
 15 clorhidrato de (E)-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(1,3-thiazol-5-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
 clorhidrato de (E)-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(1,3-thiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il) fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
 20 (propan-2-il) fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
 clorhidrato de (E)-3-(3,5-dimetil-4-{[5-(1,3-thiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi}fenil)-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,
 25 clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(2-

clorobencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-{2-[4-(propan-2-il)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona,

clorhidrato de (E)-3-[4-({5-[4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il)oxi)-3,5-dimetilfenil]-1-(4-{2-metil-4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

clorhidrato de 4-{{(6-{2-cloro-6-metil-4-[(E)-3-oxo-3-{4-[4-(2-{[5-(trifluorometil)piridin-2-il]oxi}etil)bencil]piperazin-1-il}prop-1-en-1-il]fenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo,

clorhidrato de 4-{{(6-{4-[(E)-3-(4-{4-[2-(4-clorofenoxi)etil]-3-fluorobencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo,

clorhidrato de 4-{{(6-{4-[(E)-3-[4-(2-fluoro-4-{2-[4-(trifluorometil)fenoxi]etil}bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo,

clorhidrato de 4-{{(6-{2-cloro-4-[(E)-3-(4-{4-[3-(4-fluorofenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo,

clorhidrato de 4-{{(6-{2-cloro-6-metil-4-[(E)-3-(4-{4-[3-(4-metilfenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]fenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo,

clorhidrato de 4-([6-(2-cloro-4-((E)-3-[4-(3-fluoro-4-([4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil)bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il)-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo,

5 clorhidrato de 4-([6-(2-cloro-4-((E)-3-(4-(3-fluoro-4-([4-fluorofenoxi]metil)bencil)piperazin-1-il)-3-oxoprop-1-en-1-il]-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo,

10 clorhidrato de 4-([6-(2,6-dimetil-4-((E)-3-oxo-3-[4-(4-([4-(propan-2-iloxi)fenoxi]metil)bencil)piperazin-1-il]prop-1-en-1-il)fenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo,

clorhidrato de (E)-3-(3,5-dimetil-4-[5-(1,3-thiazol-4-ilmetoxi)piridin-2-il]oxi)fenil)-1-[4-(4-([4-(propan-2-il)fenoxi]metil)bencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-
15 ona,

clorhidrato de 4-([6-(4-((1E)-3-[4-(4-((1E)-3-[(5-bromopiridin-2-il)oxi]prop-1-en-1-il)bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il)-2-cloro-6-metilfenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo,

20 diclorhidrato de 4-([6-(2-cloro-4-((E)-3-[4-(4-(2-[(4-metoxifenil)amino]etil)bencil)piperazin-1-il]-3-oxoprop-1-en-1-il)fenoxi)piridin-3-il]oxi)metil)benzonitrilo,

clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-([5-[(2-clorobencil)oxi]piridin-2-il]oxi)-5-metilfenil]-1-(4-([2-(4-metoxifenoxi)quinolin-6-il]metil)piperazin-1-il)prop-2-en-1-
25

ona,

clorhidrato de (E)-3-{3-cloro-5-metil-4-[(5-{[4-(trifluorometil)bencil]oxi}piridin-2-il)oxi]fenil}-1-(4-{4-[2-(4-metoxifenil)etoxi]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-

5 ona,

clorhidrato de 4-{[(6-{4-[(E)-3-{4-[4-(4-clorofenoxi)bencil]piperazin-1-il}-3-oxoprop-1-en-1-il]-2,6-dimetilfenoxi}piridin-3-il)oxi]metil}benzonitrilo,

bromhidrato de (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-2-metil-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona,

bromhidrato de (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona,

15 bromhidrato de (E)-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)propil]bencil}piperazin-1-il)-3-[4-({5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-3,5-dimetilfenil]prop-2-en-1-ona,

etanodioato de (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)but-2-en-1-ona,

etanodioato de (E)-3-[3-cloro-5-metil-4-({5-[(4-metilbencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(4-fluorofenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)-2-metilbut-2-en-1-

25 ona,

clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)fenil]-1-(4-{4-[2-(3-metoxifenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

clorhidrato de (E)-1-[4-(4-clorobencil)piperazin-1-il]-3-[3-cloro-4-({5-[2-(4-clorofenil)etoxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]prop-2-en-1-ona,

clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-(4-{4-[2-(4-metilfenoxi)etil]bencil}piperazin-1-il)prop-2-en-1-ona,

clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-fluorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona, y

clorhidrato de (E)-3-[3-cloro-4-({5-[(4-clorobencil)oxi]piridin-2-il}oxi)-5-metilfenil]-1-[4-(4-metilbencil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-ona.

9. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 1, y un portador farmacológicamente aceptable.

10. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque es para prevenir y/o tratar cáncer.

11. Un compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 1, para usarse en la composición farmacéutica.

12. Uso de un compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 1, como una composición farmacéutica.

13. Uso de un compuesto representado por la
5 fórmula general (1) o una sal del mismo de conformidad con la reivindicación 1, para la producción de una composición farmacéutica.

14. Un método para prevenir y/o tratar cáncer, caracterizado porque comprende administrar a un paciente un
10 compuesto representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo de acuerdo a la reivindicación 1.

15

20

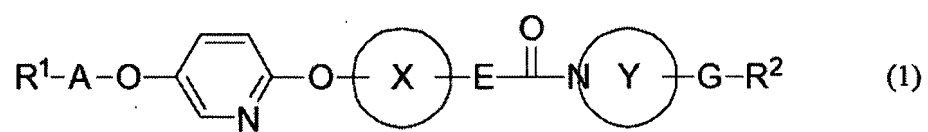
25

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un nuevo compuesto que tiene excelente efecto antitumoral. El compuesto de la presente invención se representa por la siguiente fórmula general (1) en donde R^1 y R^2 son arilo o similar; A es alquileo inferior, el anillo X es arileno opcionalmente sustituido, E es un enlace o alquencileno inferior; el anillo Y es heterocicloalquileo opcionalmente sustituido que contiene uno o más átomos de nitrógeno, uno de los cuales está unido al grupo carbonilo adyacente; G es -NH-G₂-, -N(alquilo inferior)-G₂-, -NH-CH₂-G₂-, -N(alquilo inferior)-CH₂-G₂- o -CH₂-G₂-, [en donde G₂ se une a R^2 , G₂- R^2 es enlace- R^2 , fenileno-G₃- R^2 , fenileno-G₄-O- R^2 , fenileno-G₅-NH- R^2 , fenileno-G₆-N(alquilo inferior)- R^2 o quinolinadiilo-O- R^2 , el fenileno de los grupos que contienen fenileno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes; G₃- R^2 es -O-alquileo inferior- R^2 , o similar, G₄-O- es alquileo inferior-O-, o similar; G₅ es alquileo inferior y G₆ es alquileo inferior].

20

25



TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia al expediente del solicitante o del mandatario W5913-0000000	PARA ACCIÓN ADICIONAL	ver Forma PCT/ISA/220 así como, en donde aplique el inciso 5 posterior
No. de solicitud internacional PCT/JP2010/052302	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 28/01/2011	(Fecha de Prioridad) (La más cercana) (día/mes/año) 29/01/2010
Solicitante OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

Este reporte de búsqueda internacional ha sido preparado por esta Autoridad de la Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 18. Se transmite una copia a la Oficina Internacional.

Este reporte de búsqueda internacional consiste de un total de 3 hojas

☒ También está acompañado de una copia de cada documento de la técnica anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional se ha llevado a cabo en las bases de:

☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual ha sido presentada.

☐ una traducción de la solicitud internacional _____, que está en el idioma de la traducción proporcionada para los propósitos de la búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1 (b)).

b. ☐ Este reporte de búsqueda internacional se ha establecido tomando en cuenta la rectificación de un error obvio autorizado por o notificado para esta Autoridad de acuerdo con la Regla 91, Regla 43.6 bis(a)

c. ☐ Con respecto a cualquier **secuencia de aminoácidos y/o nucleótidos** descrita en la solicitud internacional, Ver Cuadro No. I

2. ☐ **Ciertas reivindicaciones no se pueden ser el objeto de una búsqueda** (ver el Cuadro II).

3. ☐ **Se carece de unidad de la invención** (ver Cuadro III).

4. Con respecto al **título**,

☐ el texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante,

☒ esta Autoridad ha establecido que el texto sea como sigue:
DERIVADOS DE PIRIDINA DI-SUSTITUIDA COMO AGENTES ANTICÁNCER

5. Con respecto al **resumen**,

☒ el texto se aprueba tal como lo presentó el solicitante.

☐ esta Autoridad ha establecido el texto, de acuerdo con la Regla 38.2(b), tal como aparece en el Cuadro IV. El solicitante puede, dentro de un mes a partir de la fecha de envío por correo de este reporte de búsqueda internacional, proporcionar comentarios a esta autoridad.

6. Con respecto a los dibujos

a. la figura de los **dibujos** que se va a publicar con el resumen es: La Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ seleccionada por esta Autoridad, porque al solicitante le faltó sugerir una figura.

☐ seleccionada por esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☐ ninguna de las figuras ha sido publicada con el resumen

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional

PCT/JP2011/052302

A. CLASIFICACION DEL ASUNTO RELACIONADO

INV. C07D 213/69

C07D 401/12

C07D 405/12

C07D 413/12

C07D 417/12

A61K 31/44

A61K 31/4439

A61K 31/4545

A61K 31/4725

A61K 31/443

A61K 31/496

A61K 35/00

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o tanto la clasificación nacional como la IPC.

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación)

C07D

Documentación buscada diferente de la documentación mínima, al grado que estos documentos se incluyen en los campos buscados.

Base de datos, electrónica, consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos, donde se puede practicar, términos de búsqueda usados).

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTOS QUE SE CONSIDERAN PERTINENTES

Categoría*	Citación del documento, con indicación, donde es apropiado, de los pasajes pertinentes	Pertinente para la reivindicación No.
A	WO 2009/057811 A2 (OTSUKA PHARMA CO LTD [JP]; SUMIDA TAKUMI [JP]; TABUSA FUJIO [JP]; SEKI) 07 de Mayo de 2009 (2009-05-07) citado en la solicitud reivindicaciones 1,7	1-14
A	DE 20 2009 007345 U1 (SCHEBO R BIOTECH AG [DE]) 10 de Septiembre de 2009 (2009-09-10) reivindicaciones	1-14

☐ Documentos adicionales se listan en la continuación del cuadro C.
 ☒ Los miembros de la familia de patentes se listan en el anexo

* Categoría especial de los documentos citados:

"A"

documento que define el estado general de la técnica, que no se considera que es de pertinencia particular

"E"

Documento anterior, pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

"L"

documento que puede crear dudas de la reivindicación(es) de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (como se especifique)

"O"

documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio

"P"

documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero después de la fecha de prioridad reivindicada

"T"

documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o la fecha de prioridad, y que no provoca conflicto con la solicitud, pero se cita para entender el principio o teoría que trata la invención

"X"

documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar nueva o no se puede considerar que comprende un actividad inventiva cuando el documento se toma solo

"Y"

documento de pertinencia particular; la invención reivindicada no se puede considerar que comprende un actividad inventiva cuando el documento se combina con uno o más de estos documentos, estas combinaciones son obvias para una persona experta en la técnica

"&"

documento miembro de la familia de patentes

Fecha de la actual terminación de la búsqueda internacional

20 de Abril de 2011

Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional

02/05/2011

Nombre y dirección de envío de la ISA/ US

Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2

NL-2280 HV Rijswijk

Tel. (+ 31-70) 340-2040

Fax: (+ 31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

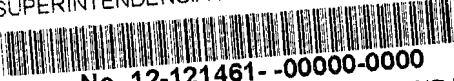
Fanni, Stefano

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre los miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.:
PCT/JP2011/052302

Documento de la patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembros de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2009057811 A2	07-05-2009	AU 2008319719 A1	07-05-2009
		CA 2703240 A1	07-05-2009
		CN 101842367 A	22-09-2010
		CO 6210724 A2	20-10-2010
		EP 2207773 A2	21-07-2010
		JP 2011502115 T	20-01-2011
		KR 20100092469 A	20-08-2010
		PE 09492009 A1	13-07-2009
		US 2010261720 A1	14-10-2010

DE 202009007345 U1	10-09-2009	NINGUNO	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0061087	
				Bogotá D.C., Junio 20 de 2012 - 11:09:06	
RECIBIDO DE : FERNANDO NANNETTI MARQUEZ				CC 19.355.927	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	409529422	20/06/2012	2.950.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN		590.000.00	590.000.00
					\$590.000.00
=====					
SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-121461- -00000-0000 Fecha: 2012-07-19 09:28:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 599					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Junio 20 de 2012 - 11:09:07					

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 0061088	
				Bogotá D.C., Junio 20 de 2012 - 11:09:06	
RECIBIDO DE : FERNANDO NANNETTI MARQUEZ				CC 19.355.927	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	409529422	20/06/2012	2.950.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr CONCEPTO	
4 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	120.000.00	
				\$120.000.00	
=====					
SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-121461- -00000-0000 Fecha: 2012-07-19 09:28:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 599					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Junio 20 de 2012 - 11:09:07					

Industria
SUPER

No. 12-121461- -00000-0000

Fecha: 2012-07-19 09:28:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 599STA DE CHEQUEO
LÍMITE - NUEVAS CREACIONESPATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐