

SOLICITUD DE



00 76822

E I D
IO

RECEPCION Y TRATAMIENTO
Fecha: 1999
Folio: 73. 27-10-99 16 22 42
Fuente: 002-2000000-1-0000000-001-0000000
Expediente: 002-2000000-1-0000000-001-0000000

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razon Social GLAXO GROUP LIMITED sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Inglaterra

No de Identificacion

Representante Legal (Persona Juridica) JOSE ANTONIO LLOREDA

Pais de Domicilio Reino Unido

Departamento o Estado Middlesex

Direccion Glaxo Wellcome House, Berkley Avenue, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Reino Unido

Ciudad Greenford Telefono 44 208 9665721

(74) DATOS DEL APODERADO JOSE ANTONIO LLOREDA

Direccion y Domicilio Calle 72 No 5-83 Piso 5 Santafe de Bogota Colombia

Ciudad Santafe de Bogota Telefono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Giuseppe Alvaro, Romano Di Fabio, Giuseppe Guercio, Yves St-Denis, Antonella Ursini y Riccardo Giovannini

Identificacion

Direccion Todos residen en: c/o Glaxo Wellcome SpA, Via Alessandro Fleming 2, 37135 Verona, Italia

Ciudad Verona Telefono 44 208 9665721

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Titulo de la Invencion "COMPOSICIONES QUIMICAS"

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) Pais GB

(32) Fecha 07-10-99

(31) No. Solicitud 9923748.9

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 K 31/165 11-31/495

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica

Los poderes debidamente otorgados, o mención de su procealización ante la SIC 13.957

Recibo de la tasa respectiva \$608 000,00

Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación

Si se reivindica prioridad Andina

Copia de la primera solicitud

Traducción oficial

Si se reivindica prioridad Unionista

Copia certificada de la primera solicitud

Nota Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

Traducción Simple

Capítulo descriptivo

Dibujos, planos necesarios

Capítulo reivindicatorio

Tarjeta archivo propietarios según formato

Tarjeta archivo temático según formato

Extracto para publicación según formato

Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms

Otros Documentos

Nota Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personero

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE

JOSE ANTONIO LLOREDA 1 CC. 17 159 681 de Bogotá IP No 10 784

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica

Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC 13.957

Recibo de la tasa respectiva \$608 000,00

Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación

Si se reivindica prioridad Andina

Copias de la primera solicitud

Traducción oficial

Si se reivindica prioridad Unionista

Copia certificada de la primera solicitud

Nota Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

Traducción Simple

Capítulo descriptivo

Dibujos, planos necesarios

Capítulo reivindicatorio

Tarjeta archivo propietarios según formato

Tarjeta archivo temático según formato

Extracto para publicación según formato

Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms

Otros Documentos

Nota Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería

☐
☒
☒
☐
☐
☐
☐
☐
☒
☒
☒
☒
☒
☒
☐
☐
☒

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

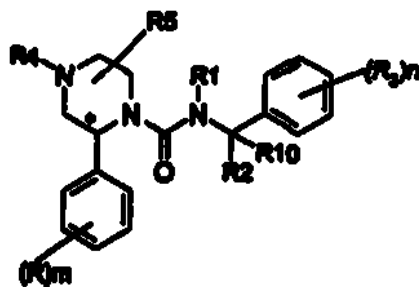
NOMBRE

JOSE ANTONIO LLEREDA

C.C. 17 159 681 de Bogotá TP No 10 784

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invencion se relaciona a derivados de piperazina de formula (I)



(I)

en donde,

R representa un atomo de halogeno o un grupo alquilo de C₁₋₄.

R₁ representa hidrogeno o un grupo alquilo de C₁₋₄.

R₂ representa un hidrogeno o un grupo alquilo de C₁₋₄, alqueno de C₂₋₆ o cicloalquilo de C₃₋₇, o R₁ y R₂ junto con un atomo de nitrogeno y carbono a los cuales se unen respectivamente, representa un grupo heterociclico de 5-6 miembros.

R₃ representa un grupo trifluorometilo, un alquilo de C₁₋₄, un alcoxilo de C₁₋₄, un trifluorometoxi o un halogeno.

R₄ representa hidrogeno, un grupo (CH₂)₆R₇, un (CH₂)₆CO(CH₂)₆R₇.

R₅ representa, hidrogeno un grupo alquilo de C₁₋₄, o un COR₆.

R₆ representa hidrogeno, hidroxilo, amino metilamino, dimetilamino, un grupo heteroarilo de 5 miembros que contiene de 1 a 3 heteroatomos seleccionados de oxigeno, azufre y nitrogeno o un grupo heteroarilo de 6 miembros que contienen de 1 a 3 atomos de nitrogeno.

R₇ representa hidrogeno, hidroxilo o NR₈R₉, en donde, R₈ y R₉, representan independientemente hidrogeno o alquilo de C₁₋₄, opcionalmente sustituido por hidroxilo, o por amino.

R₁₀ representa hidrogeno, un grupo alquilo de C₁₋₄, o

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

R_1 junto con R_2 representa un grupo cicloalquilo de C_{3-7} , m es cero o un entero de 1 a 3, n es cero o un entero de 1 a 3, ambos, p y r son independientemente cero o un entero de 1 a 4, q es un entero de 1 a 4, siempre que, cuando R_1 y R_2 junto con un átomo de nitrógeno y carbono a los cuales se unen respectivamente, represente un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, i) n es 1 o 2, ii) cuando m es 1, R_1 no es fluoro y iii) cuando m es 2, los dos sustituyentes R no son ambos fluoro, y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos del mismo

DECLASSIFICATION AUTHORITY

Ref: E.O. 13526, 68 FR 61795
Date: 08-10-2011 BY: [redacted]

DECLASSIFIED BY: [redacted]
DATE: 08-10-2011

72.50 WFL / 1. DE CASH • 44,73
F2000 SEPT. 2000 20 12 2000 .

EMPRESA	TIPO FICHA	SALDO	DEBITO	CREDITO	No FICHA	Gr. PAGO
LLANERA Y CIA. S. A.	CONFUSIONC.01	20000 POPULAR	DEBITO	600-300 3-6	2022104	6,421,000 00

CANT	FECHAS	CONCEPTO	CANT	CONCEPTO
1	2000-01-01	SELECCIONAR	1	TRAMITES DE SEL. DE PASAJE DE INMIGRACION
				TOTAL
			600,000.00	
			600,000.00	
504	SELECCIONAR CON SEL. PERLA			

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador 334 12 21
Fax 281 31 25
e-mail info@ac.gov.co
Santa Fe de Bogotá, D C, Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.**

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.**
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.**

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLORED A CAMACHO y/o ALFONSO LLORED A CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLORED A para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 13.957. . En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



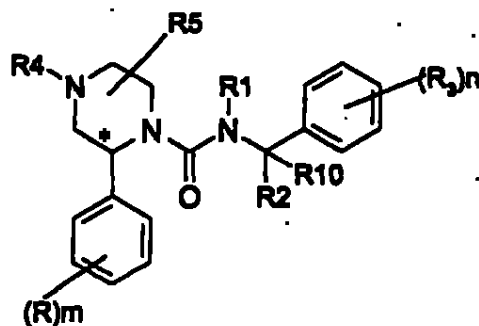
JOSE ANTONIO LLORED A

T.P., No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona a derivados de piperazina de fórmula (I)



(I)

5

en donde,

R representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo de C₁₋₄;

R₁ representa hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₄;

R₂ representa un hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₄,
 10 alqueno de C₂₋₆ o cicloalquilo de C₃₋₇; o R₁ y R₂ junto con un
 átomo de nitrógeno y carbono a los cuales se unen
 respectivamente, representa un grupo heterocíclico de 5-6
 miembros;

R₃ representa un grupo trifluorometilo, un alquilo de C₁₋₄, un
 15 alcoxilo de C₁₋₄, un trifluorometoxi o un halógeno;

R₄ representa hidrógeno, un grupo (CH₂)_qR₇, un (CH₂)_xCO(CH₂)_pR₇;

R₅ representa, hidrógeno un grupo alquilo de C₁₋₄, o un COR₆;

R₆ representa hidrógeno, hidroxilo, amino metilamino,
 dimetilamino, un grupo heteroarilo de 5 miembros que contiene

de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno o un grupo heteroarilo de 6 miembros que contienen de 1 a 3 átomos de nitrógeno;

5 R_7 representa hidrógeno, hidroxilo o NR_8R_9 , en donde, R_8 y R_9 , representan independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-4} , opcionalmente sustituido por hidroxilo, o por amino;

R_{10} representa hidrogeno, un grupo alquilo de C_{1-4} o

R_{10} junto con R_2 representa un grupo cicloalquilo de C_{3-7} ;

m es cero o un entero de 1 a 3; n es cero o un entero de 1 a 3; ambos, p y r son independientemente cero o un entero de 1 a 4; q es un entero de 1 a 4; siempre que, cuando R_1 y R_2 junto con un átomo de nitrógeno y carbono a los cuales se unen respectivamente, represente un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, i) m es 1 o 2, ii) cuando m es 1, R no es 15 fluoro y iii) cuando m es 2, los dos sustituyentes R no son ambos fluoro, y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos del mismo.

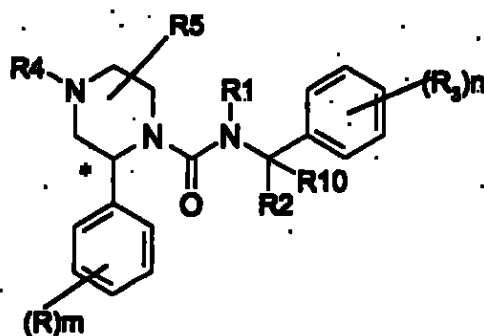
COMPUESTOS QUÍMICOS

La presente invención se relaciona a derivados de piperazina, a procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso medico.

En particular, la invención se relaciona a nuevos compuestos, los cuales son antagonistas potentes y específicos de la taquicininas, que incluyen la sustancia P y otras neurocininas.

La presente invención provee, compuestos de fórmula

(I)



(I)

15 en donde

R representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo de C₁₋₄;

R₁ representa hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₄;

R₂ representa hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₄;

R_3 representa un grupo trifluorometilo, un alquilo de C_{1-4} , un alcoxilo de C_{1-4} , un trifluorometoxido o un halógeno;

R_4 representa un hidrógeno, un grupo $(CH_2)_q R_7$ o un grupo $(CH_2)_r CO(CH_2)_p R_7$;

5 R_5 representa hidrógeno, un grupo alquilo de C_{1-4} o un grupo COR_6 ;

R_6 representa hidrógeno, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino, un grupo heteroarilo de 5 miembros que contienen 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente
10 de oxígeno, azufre y nitrógeno o un grupo heteroarilo de 6 miembros que contienen de 1 a 3 átomos de nitrógeno;

R_7 representa hidrógeno, hidroxilo, o $NR_8 R_9$, en donde R_8 y R_9 representan independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-4} opcionalmente substituido por hidroxilo o por amino;

15 R_{10} representa hidrógeno;

M es cero o un entero de 1 a 3; n es cero o un entero de 1 a 3; ambos, p y r son independientemente cero o un entero desde 1 a 4; q es un entero desde 1 a 4;

Y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del
20 mismo.

Una modalidad adicional de la invención provee compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en donde

R representa un átomo de halógeno ó un grupo alquilo de C₁₋₄;

R₁ representa hidrógeno ó un grupo alquilo de C₁₋₄;

R₂ representa hidrógeno, un grupo alquilo de C₁₋₄, alquenilo de C₂₋₆ o cicloalquilo de C₃₋₇; ó R₁ y R₂ junto con un átomo de
5 nitrógeno y de carbono al cual se unen respectivamente, representan un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros;

R₃ representa un grupo trifluorometilo, alquilo de C₁₋₄, un alcóxido de C₁₋₄, un trifluorometóxido o un halógeno;

R₄ representa hidrógeno, un grupo (CH₂)_qR₇ o un
10 (CH₂)_rCO(CH₂)_pR₇;

R₅ representa hidrógeno, un grupo alquilo de C₁₋₄ o un COR₆;

R₆ representa hidrógeno, hidroxilo, amino, metilamino, dimetilamino un grupo heteroarilo de 5 miembros, que contiene
1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y
15 nitrógeno o un grupo heteroarilo de 6 miembros, que contienen de 1 a 3 átomos de nitrógeno;

R₇ representa hidrógeno, hidroxilo o NR₈R₉ en donde R₈ y R₉ representan independientemente hidrógeno o alquilo de C₁₋₄,
opcionalmente substituido por hidroxilo o por amino;

20 R₁₀ representa hidrógeno, un grupo alquilo de C₁₋₄ o R₁₀ junto con R₂ representa un grupo cicloalquilo de C₃₋₇;

m es cero o un entero desde 1 a 3; n es cero o un entero desde 1 a 3; ambos, p y r son independientemente cero o un entero desde 1 a 4; q es un entero desde 1 a 4; siempre que,

cuando R_1 y R_2 junto con un átomo de nitrógeno y de carbono al cual se unen respectivamente representan un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, i) m es 1 o 2; ii) cuando m es 1, R no es fluor y iii) cuando m es 2, los dos
5 sustituyentes R no son ambos fluor.

Las sales adecuadas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I), incluyen las sales de adición de ácidos, preparadas con ácidos orgánicos o
10 inorgánicos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo clorhidratos, bromohidratos, sulfatos, alquil- o arilsulfonatos (por ejemplo metanosulfonatos o p-toluensulfonatos), fosfatos, acetatos, citratos, succinatos, tatratos, fumaratos y maleatos.

15

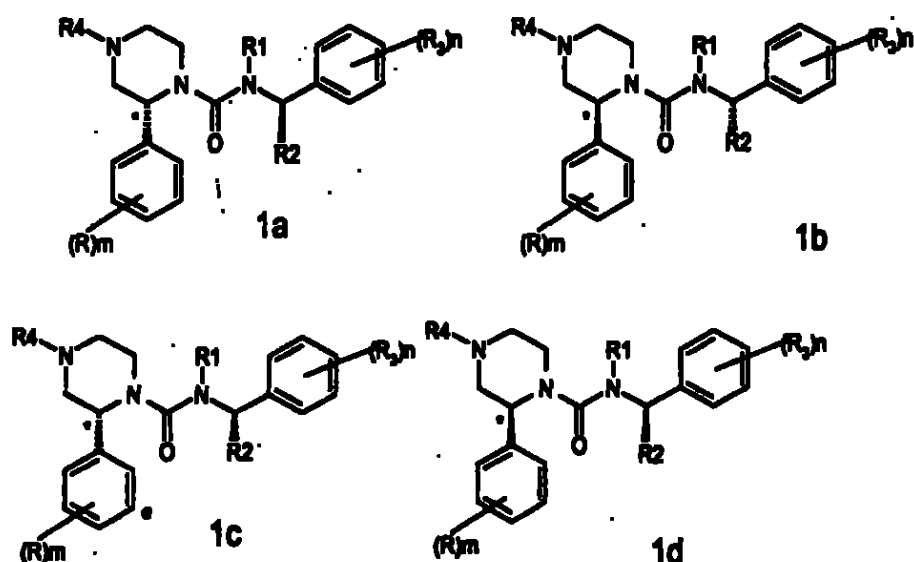
Los solvatos pueden, por ejemplo ser hidratos.

La referencia de aquí en adelante a un compuesto de conformidad con la presente invención, incluye, ambos, los
20 compuestos de fórmula (I) y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables junto con los solvatos farmacéuticamente aceptables.

Se apreciará por aquellos expertos en la técnica, que los compuestos de fórmula (I) contienen al menos un centro quiral (a saber, el átomo de carbono mostrado como * en la fórmula (I)).

5 Otros átomos de carbono asimétricos son posibles en los compuestos de fórmula (I).

De este modo, por ejemplo, cuando R_2 es un grupo alquilo de C_{1-4} , un alquenilo de C_{2-6} o un cicloalquilo de C_3-7 , y R_5 y R_{10} son hidrógenos, los compuestos de fórmula (I) poseen dos
10 átomos asimétricos de carbono y estos pueden ser representados por las fórmulas (1a, 1b, 1c y 1d)



El enlace en forma de cuña indica que el enlace está arriba del plano del papel. El enlace seccionado indica
15 que el enlace está debajo del plano del papel.

La configuración mostrada por el átomo de carbono quiral, indicado como * en las fórmulas 1b y 1d se refiere de aquí en adelante, como la configuración β y en las fórmulas 1a y 1c como la configuración α .

5 En general, en los compuestos específicos nombrados abajo, la configuración β en el átomo de carbono quiral indicado como * corresponde al isómero S y la configuración α corresponde al isómero R.

10 La configuración de los dos átomos de carbono quirales mostrados en las fórmulas 1a y 1b se refiere a continuación como la configuración anti y en las formulas 1c y 1d como la configuración sin.

15 Además, cuando R_2 es un grupo alquilo de C_{1-4} , un alquenilo de C_{2-6} o un cicloalquilo de C_{3-7} , o R_{10} es un grupo alquilo de C_{1-4} y R_5 es un grupo alquilo de C_{1-4} o un COR_6 , los compuestos de la invención poseen tres átomos de carbono asimétricos.

20 La asignación de la configuración R y S de los átomos de carbono asimétricos de la invención, ha sido hecha de acuerdo a las reglas de Chan, Ingold y Prelog 1956, 12, 81.

Se entenderá que todos los enantiómeros y diastereoisómeros y mezclas de los mismos están abarcados dentro del ámbito de la presente invención.

5

El término alquilo como se usa aquí, como un grupo o una parte del grupo, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 4 átomos de carbono; ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, 10 propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o ter-butilo.

El término halógeno, se refiere a un átomo de fluor, cloro, bromo o yodo.

15

El término alqueno de C_{2-6} define radicales de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que contienen un doble enlace, y que tienen de 2-6 átomos de carbono, tales como por ejemplo, etenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 3-metil-2-butenilo o 3- 20 hexenilo.

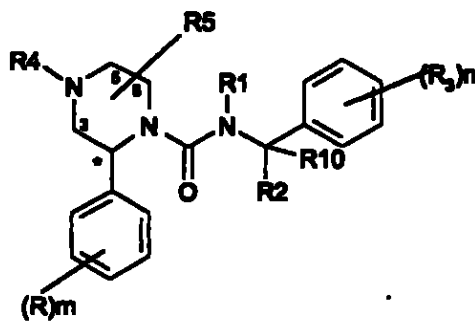
El término grupo cicloalquilo de C_{3-7} significa un anillo hidrocarburo monocíclico no aromático de 3 a 7 átomos

de carbono tales como, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

El término grupo alcoxi de C₁₋₄ puede ser un grupo
5 alcoxi de cadena lineal o ramificada, por ejemplo metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi o metilprop-2-oxi.

Cuando R₁ y R₂ junto con un átomo de nitrógeno y
10 carbono a los cuales se unen respectivamente, representan un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, este grupo es saturado o contiene un solo doble enlace. Este puede ser un grupo 3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilo, un piperidin-1-ilo o un pirrolidin-1-ilo. Cuando R₆ es un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros,
15 de conformidad a la invención, incluyen furanilo, tiofenilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, piridilo o pirimidilo.

El grupo R₅ puede estar en posición 3, 5, o 6 del anillo de piperazina de los compuestos de la fórmula (I)



(I)

Cuando R representa halógeno, este es adecuadamente cloro o más preferiblemente fluor o cuando R es alquilo de C₁₋₄ este es adecuadamente metilo o etilo, en donde m es 0 o un entero desde 1 a 2.

Los valores adecuados para R₁ incluyen hidrógeno, un grupo metilo, un etilo o un propilo.

Los valores adecuados para R₂ incluyen hidrógeno, un grupo metilo, un etilo, un propilo, un isopropilo, un 2-propenilo o un ciclopropilo.

Los valores adecuados para R₃ incluyen un grupo metilo, un etilo o un trifluorometilo.

15

Cuando R₄ es (CH₂)_qR₇ o (CH₂)_rCO(CH₂)_pR₇, R₇ es adecuadamente hidrógeno, hidroxilo, NR₉R₈, por ejemplo NH₂, NH(alquilo de C₁₋₄), por ejemplo NH metilo o N(alquilo de C₁₋₄)₂, por ejemplo N(metilo)₂, NH(alquilo de C₁₋₄)NH₂ por

ejemplo, $\text{NH}(\text{etil})\text{NH}_2$, $\text{NH}(\text{alquilo de } \text{C}_{1-4})$, en donde q es 1 a 2 y ambos, p y r son independientemente cero o un entero desde 1 a 2.

5 Los valores adecuados para R_5 incluyen hidrógeno o un grupo alquilo de C_{1-4} (por ejemplo metilo).

R es preferiblemente un átomo de halógeno (por ejemplo fluor o cloro) y/o un grupo alquilo de C_{1-4} (por
10 ejemplo metilo) y m es preferiblemente un entero de 1 a 2.

Los valores adecuados para R_{10} , incluyen hidrógeno, un grupo alquilo de C_{1-4} (por ejemplo metilo) o junto con R_2 representa un grupo cicloalquilo de C_{3-7} (por ejemplo,
15 ciclopropilo).

R_1 es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo.

20 R_2 es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, isopropilo, 2-propenilo, o un ciclopropilo o junto con R_1 es un grupo 3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilo, un piperidin-1-ilo o un pirrolidin-1-ilo.

R_3 es preferiblemente un grupo trifluorometilo.

R_4 es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un amino alquilo de C_{1-4} (por ejemplo aminoetilo), un
5 aminoacetilo o grupo amino(alquilaminocarbonilo de C_{1-4}).

R_5 es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o etilo.

10 R_{10} es preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo ó junto con R_2 es ciclopropilo.

Un grupo preferido de compuestos de la fórmula (I) son aquellos en los cuales el átomo de carbono mostrado como
15 * está en la configuración β .

Una clase preferida de compuestos de fórmula (I) son aquellos en donde R se selecciona independientemente de halógeno o un grupo metilo, en donde m es 1 o 2. Más
20 preferiblemente m es 2. Dentro de esta clase, aquellos en donde R está en las posiciones 2 y 4 son particularmente preferidos.

Los compuestos de fórmula (I) en donde R_3 es un grupo trifluorometilo y n es 2, representan una clase preferida de compuestos y dentro de esta clase R_3 está preferiblemente en las posiciones 3 y 5.

5

Una clase adicional preferida de compuestos de fórmula (I) son aquellos en donde R_4 es hidrógeno, un grupo $(CH_2)_rCO(CH_2)_pR_7$ o $(CH_2)_qR_7$, en donde R_7 representa una amina. Dentro de esta clase, aquellos en donde ambos, p y r son
10 independientemente cero o 1, ó q es 1 o 2 son particularmente preferidos.

Un grupo particularmente preferido de compuestos de fórmula (I) es aquel en donde R se selecciona
15 independientemente de halógeno o metilo, R_3 es trifluorometilo, ambos en las posiciones 3 y 5, R_1 es hidrógeno o metilo, R_2 es hidrogeno, un grupo metilo, 2-propenilo, o ciclopropilo ó junto con R_1 es un grupo 3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilo, un piperidin-1-iló o un pirrolidin
20 1-ilo, R_{10} representa hidrógeno, un metilo o R_{10} junto con R_2 es un grupo ciclopropilo, R_4 es hidrógeno, un grupo aminoacetilo o amino etilo y R_5 es hidrógeno o un grupo metilo.

Un grupo particularmente preferido de compuestos de fórmula (I) es aquel en donde R se selecciona independientemente de halógeno ó metilo, R₃ es trifluorometilo, ambos, en las posiciones 3 y 5, R₁ es hidrógeno ó metilo, R₂ es hidrógeno, ó un grupo metilo, 2-propenilo ó ciclopropilo o junto con R₁ es un grupo 3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilo, un piperidin-1-ilo o un pirrolidin-1-ilo, R₁₀ representa hidrógeno, un metilo o R₁₀ junto con R₂ es un grupo ciclopropilo, R₄ es hidrógeno, y R₅ es hidrógeno.

10

Un grupo adicional de compuestos particularmente preferidos de fórmula (I) es aquel en donde R se selecciona independientemente de halógeno o metilo y m es 2, R₃ es trifluorometilo, ambos en las posiciones 3 y 5, R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno o metilo, R₄ es hidrógeno y R₅ es hidrógeno.

Los compuestos preferidos de conformidad con la invención son:

- 20 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;
(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido

~~20~~
20

- 2-(2-isopropil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;
- (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;
- (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2,4-
- 5 difluoro-fenil)-piperazin-1-carboxílico;
- [1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)etil]-metil-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;
- (3,4-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-carboxílico;
- 10 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-fenil-piperazin-1-carboxílico;
- (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-carboxílico;
- (3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(3,4-
- 15 dicloro-fenil)-piperazin-1-carboxílico;
- (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-carboxílico;
- (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2-metil-4-fluoro-fenil)-6-metil-piperazin-1-carboxílico;
- 20 [1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)etil]-metil-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;
- (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4-(2-amino-acetil)-2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(piperidin-4-carbonil)-piperazin-1-carboxílico;

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4-(2-amino-etil)-2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

[(1-3,5-bis-trifluorometil-fenil)-ciclopropil]-metil-amida del ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

10 [2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-[2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;

[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-[2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;

[2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)piperidin-1-il]-[2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;

[1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-but-3-enil]-metil-amida del ácido 2-(4-Fluoro-2-metil-fenil)piperazin-1-carboxílico;

[1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propil]-metil-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

20 [(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-ciclopropil-metil]-metil-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

y los enantiómeros, y las sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo clorhidrato, metanosulfonato, acetato) y los solvatos de los mismos.

5 Los compuestos particularmente preferidos de conformidad con la presente invención son:

Clorhidrato de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(piperidin-4-carbonil)-piperazin-1-carboxílico;

10 Clorhidrato de [2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]-[2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (enantiómero A);

Clorhidrato de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4-(2-amino-acetil)-2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

15 metanosulfonato de la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

acetato de la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 2-(S)-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

20 y los solvatos de los mismos;

Los compuestos de la invención son antagonistas de las taquicininas, que incluyen la sustancia P y otras neurocininas, ambas, in vivo e in vitro y son por eso de uso en el tratamiento de las condiciones mediadas por las taquicininas, que incluyen la sustancia P y otras neurocininas.

La afinidad de aglutinamiento del receptor de NK₁ ha sido determinada in vitro, mediante la habilidad de los compuestos para desplazar la [3H]-sustancia P (SP) de los receptores de NK₁ humanos recombinantes, expresados en las membranas celulares de Ovarios de Hamsters Chinos (CHO).

Las membranas celulares CHO se prepararon usando una modificación del método descrito por Dam T y Quirino R (Peptides, 7:855-864, 1986). De este modo el aglutinamiento del ligando se llevó a cabo en 0.4 mL de 50 mM HEPES, pH 7.4, que contenía 3 mM de MnCl₂, 0.02% de BSA, 0.5 nM de [H³]Sustancia P (30+56 Ci/mmol, Amersham), una concentración final de membrana de 25 µg de proteína/mL, y los compuestos de prueba. La incubación procedió a la temperatura ambiente por 40 min. El aglutinamiento no específico se determinó usando un exceso de la sustancia P (1 µM) y representa alrededor del 6% del aglutinamiento total.

Los compuestos de la invención se caracterizaron además, en un ensayo funcional para la determinación de sus efectos inhibitorios. Las células Humanas-NK₁-CHO se
5 estimularon con la sustancia P y la activación del receptor se evaluó mediante la medición de la acumulación de citidindifosfodiacylglicerol (CDP-DAG), el cual es el precursor liponucleótido del difosfato de fosfatidilinositol. El CDP-DAG se acumuló en presencia de Li⁺ como consecuencia
10 de la activación mediada por el receptor, de la fosfolipasa C (PLC) (Godfrey, Biochem. J., 258:621-624, 1989). El método se describe en detalle por Ferraguti y otros. (Mol Cell. Neurosci., 5:269-276, 1994).

15 La acción de los compuestos de la invención en el receptor de NK₁ puede ser determinada usando pruebas convencionales. De este modo, la habilidad para unirse al receptor NK₁ se determinó usando el modelo de sangría de las patas del jerbo como describieron Rupniak & Williams, Eur. J.
20 Of Pharmacol., 1994.

También ha sido encontrado que los compuestos de la invención exhiben actividad ansiolítica en pruebas

convencionales. Por ejemplo en la prueba de amenaza humana del mono tití (Costal y otros., 1988).

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en
5 el tratamiento de trastornos CNS en particular en el
tratamiento o prevención de trastornos depresivos mayores,
incluyendo depresión bipolar, depresión unipolar, episodios
depresivos mayores simples o recurrentes con o sin
características sicopáticas, características catatónicas,
10 características melancólicas, características atípicas o
ataques postparto, el tratamiento de la ansiedad y el
tratamiento de trastornos de pánico. Otros desordenes del
humor abarcados dentro del término de trastornos depresivos
mayores incluyen trastorno distímico con ataques tempranos o
15 tardíos y con o sin características atípicas, depresión
neurótica, desordenes de tensión postraumática y fobia
social; demencia del tipo Alzheimer, con ataques tempranos o
tardíos, con humor deprimido; demencia vascular con humor
deprimido; trastornos del humor inducidos por el alcohol,
20 amfetaminas, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opiáceos,
fenciclidina, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y otras
sustancias; trastorno esquizoafectivo del tipo depresivo; y
ajustes de los trastornos con humor deprimido. Los trastornos
depresivos mayores pueden también resultar de una condición

medica general que incluye, pero no está limitada a infarto al miocardio, diabetes o aborto, etc.

Los compuestos de la invención son útiles como
5 analgésicos. En particular, son útiles en el tratamiento de dolor traumático, tal como el dolor postoperativo; dolor por avulsión traumática tal como plexo bronquial; dolor crónico, tal como dolor artrítico, tal como el ocurrido en la osteoartritis, artritis reumatoide o artritis psoriática;
10 dolor neuropatológico tal como neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal, neuralgia segmental o intercostal, fibromialgia, causalgia, neuropatías periféricas, neuropatía diabetica, neuropatías inducidas por quimioterapia, neuropatías relacionadas con el SIDA, neuralgia occipital,
15 neuralgia geniculada, neuralgia glosofaríngea, distrofia del reflejo simpático, dolor fantasma de los miembros; varias formas de dolor de cabeza, tales como migraña, dolor de cabeza por la tensión crónico o agudo, dolor temporomandibular, dolor del seno maxilar, cefálea en
20 racimos; odontalgia; dolor por cáncer; dolor de origen visceral; dolor gastrointestinal; dolor por nervios atrapados; dolor por lesiones deportivas; dismenorrea; dolor menstrual; meningitis; aracnoiditis; dolor musculoesquelético; dolor del dorso bajo, por ejemplo,

estenosis espinal; disco prolapsado; ciática; angina; espondiolitis anquilosante; gota; quemaduras; dolor por cicatrices; comezón; y dolor talámico tal como dolor talámico post ataque.

5

Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de trastornos del sueño, incluyendo disomnio, insomnio, apnea del sueño, narcolepsia, y trastornos del ritmo cardíaco.

10

Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento o prevención de los trastornos cognoscitivos. Los trastornos cognoscitivos incluyen demencia, trastornos amnésicos y trastornos cognoscitivo no

15

especificados de otra manera.

Además, los compuestos de la invención son útiles también como elevadores de la memoria y/o la cognición en humanos saludables sin deficiencias cognoscitivas y/o de la

20

memoria.

Los compuestos de la invención son útiles también en el tratamiento de la tolerancia y dependencia a un gran número de sustancias. Por ejemplo, son útiles en el

tratamiento de la dependencia a la nicotina, alcohol, cafeína, fenciclidina (compuestos similares a la fenciclidina), ó en el tratamiento de la tolerancia y dependencia a los opiáceos (por ejemplo cannabis, heroína, morfina) o las benzodiazepinas; en el tratamiento de adicciones a la cocaína, sedantes, hipnóticos, anfetaminas o fármacos relacionados con las anfetaminas (por ejemplo dextroanfetamina, metilamfetamina) o una combinación de los mismos.

10

Los compuestos de la invención son útiles también como agentes antiinflamatorios. En particular son útiles en el tratamiento de la inflamación en el asma, influenza, bronquitis crónica y artritis reumatoide; en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinales tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad inflamatoria de los intestinos y daño inducido por fármacos antiinflamatorios no esteroideos; enfermedades inflamatorias de la piel tales como herpes y eczema; enfermedades de la vejiga tales como cistitis e incontinencia urinaria; e inflamación del ojo y dentales.

15
20

Los compuestos de la invención son útiles también en el tratamiento de trastornos alérgicos, en particular

desordenes alérgicos de la piel, tal como urticaria, y los trastornos alérgicos de las vías respiratorias tal como rinitis.

5 Los compuestos de la presente invención son útiles también en el tratamiento del vómito, esto es nausea, y vómito. El Vómito incluye vómito agudo, vómito retardado y vómito anticipatorio. Los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento del vómito inducido de cualquier
10 modo. Por ejemplo, el vómito puede ser inducida por fármacos tales como agentes quimioterapéuticos del cáncer, tales como los agentes alquilantes, por ejemplo ciclofosfamida, carmustina, lomustina y clorambucil; alqtibioticos citotóxicos, por ejemplo dactinomicina, doxorubicina,
15 mitomicina-C y bleomicina; anti-metabolitos, por ejemplo, citarabina, metotrexato y 5-fluorouracilo; vinca alcaloides, por ejemplo etoposida, vinblastina y vincristina; y otros, tales como cisplantina, dacarbazina, procarbazina e hidroxiiurea; y combinaciones de los mismos; enfermedades por
20 radiación; terapia por radiación, por ejemplo, irradiación del tórax o abdomen, tal como en el tratamiento del cáncer; venenos; toxinas, tales como toxinas causadas por desordenes metabólicos o por infecciones, por ejemplo, gastritis o liberadas durante una infección gastrointestinal, bacterial o

viral; embarazo; trastornos vestibulares tales como enfermedades del movimiento, vértigo, mareos y enfermedad de Meniere; malestar post operativo; obstrucción gastrointestinal; movilidad gastrointestinal reducida; dolor visceral, por ejemplo infarto al miocardio o peritonitis; migraña; incremento en la presión intercraneal; disminución de la presión intercraneal (por ejemplo malestar por la altitud); analgésicos opiáceos, tales como morfina; y enfermedad de reflujo gastroesofagial, indigestión por ácido, sobre indulgencia de comida o bebida, acidez estomacal, pirosis/regurgitación, acedia, tal como acedia episódica, acedia nocturna, y acedia inducida por la comida y dispepsia.

Los compuestos de la invención son útiles también en el tratamiento de trastornos gastrointestinales tales como síndrome del intestino irritable; desordenes de la piel tal como psoriasis, prurito y quemaduras por el sol; enfermedades vaso espásticas tales como angina, dolor vascular y enfermedad de Reynaud; isquemia cerebral tal como vasoespasmos cerebrales seguidos por hemorragia subaracnoide; enfermedades de la fibrosina y el colágeno, tales como escleroderma y fascioliasis eosinofílica; trastornos relacionados a la elevación o supresión inmune, tales como

lupus eritematoso sistémico y enfermedades reumáticas tales como fibrositis; y tos.

Los compuestos de la invención son de uso particular en el tratamiento de los estados depresivos, en el tratamiento de la ansiedad y de trastornos de pánico. Los estados depresivos incluyen trastornos depresivos mayores incluyendo depresión bipolar, depresión unipolar, episodios depresivos mayores recurrentes o simples con o sin características sicóticas, características catatónicas, características melancólicas, características atípicas o ataques postparto, trastorno distímico con ataques tempranos o tardíos y con o sin características atípicas, depresión neurótica y fobia social; demencia del tipo Alzheimer, con ataque temprano o tardío, con humor deprimido; demencia vascular con humor deprimido; trastornos del humor inducidos por el alcohol, anfetaminas, cocaína, alucinógenos, inhalantes, opiáceos, fenilciclidina, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y otras sustancias; trastorno esquizoafectivo del tipo depresivo.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados en combinación con otras sustancias activas tales como antagonistas del 5HT₃, agonistas de la serotonina,

inhibidores de reabsorción de la serotonina selectiva (SSRI), inhibidores de reabsorción de la noradrenalina (SNRI), antidepresivos tricíclicos o antidepresivos dopaminérgicos.

5 Los antagonistas de 5HT3 adecuados que pueden ser usados en combinación de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, ondasetrón, granisetrón, metoclopramida.

10 Los agonistas de la serotonina adecuados, que pueden ser usados en combinación con los compuestos de la presente invención, incluyen, por ejemplo, sumatriptan, rauwolscina, yohimbina, metoclopramida.

15 Los SSRI adecuados que pueden ser usados en combinación con los compuestos de la invención, incluyen fluoxetina, citalopram, femoxetina, fluvoxamina, paroxetina, indalpina, sertralina, zimeldina.

20 Los SNRI adecuados, que pueden ser usados en combinación con los compuestos de la invención incluyen, venlafaxina y reboxetina.

Los antidepresivos tricíclicos que pueden ser usados en combinación con un compuesto de la invención, incluyen, imipramina, amitriptilina, clomipramina y nortriptilina.

5

Los antidepresivos dopaminérgicos, que pueden ser usados en combinación con un compuesto de la invención incluyen bupropión y aminaptina.

10

Se apreciará que los compuestos de la combinación o composición pueden ser administrados simultáneamente (cualesquiera, en la misma o en diferentes formulaciones farmacéuticas) o secuencialmente.

15

La invención, por lo tanto, provee un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para usarse en la terapia, en particular en la medicina humana.

20

Aquí se provee también, como un aspecto adicional de la invención, el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en la preparación de un medicamento para usarse en el tratamiento

de condiciones mediadas por las taquicininas, incluyendo la sustancia P y otras neurocininas.

En una alternativa o aspecto adicional, se provee aquí un método para el tratamiento de un mamífero, incluyendo a un hombre, en particular en el tratamiento de las condiciones mediadas por las taquicininas, incluyendo a la sustancia P y otras neurocininas, que comprende, la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se apreciará que la referencia al tratamiento se proyecta para incluir la profilaxis así como la curación de los síntomas establecidos.

Los compuestos de fórmula (I) pueden ser administrados como el químico base, pero el ingrediente activo se presenta preferiblemente como una formulación farmacéutica.

Por consiguiente, la invención provee también una composición farmacéutica, la cual comprende al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y formulada para la administración mediante una ruta conveniente. Tales composiciones son

preferiblemente en una forma adaptada para usarse en la medicina, en particular en la medicina humana, y pueden convenientemente, ser formuladas en una manera convencional, usando uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente
5 aceptables.

De este modo, los compuestos de la fórmula (I), pueden ser formulados para administración oral, bucal, parenteral, tópica (incluyendo oftálmica y nasal), depósito o
10 rectal, o en una forma adecuada para la administración mediante inhalación insuflación (ya sea a través de la boca o la nariz).

Para la administración oral, las composiciones
15 farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, tabletas o cápsulas, preparadas mediante los medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como los agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidina o hidroxipropil
20 metilcelulosa); llenadores (por ejemplo lactosa, celulosa microcristalina o fosfato hidrógeno de calcio); lubricantes (por ejemplo, estereato de magnesio, talco o sílice); desintegradores (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato de sodio); o agentes humedecedores (por ejemplo

lauril sulfato de sodio). Las tabletas pueden ser recubiertas mediante los métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para la administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden ser presentadas como un producto seco para la constitución con agua u otro vehículo adecuado de los antes usados. Tales preparaciones líquidas pueden ser preparadas mediante medios convencionales, con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como, agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsificantes (por ejemplo, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendro, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y preservativos (por ejemplo, hidroxibenzoatos de metilo propil-p- ó ácido sórbico). Las preparaciones pueden también contener sales amortiguadoras, agentes saborizantes, colorantes y endulzantes cuando sea apropiado.

20 Las preparaciones para administración oral pueden ser formuladas adecuadamente para dar una liberación controlada del compuesto activo.

Para la administración bucal, la composición puede tomar la forma de tabletas, o formulada de manera convencional.

5 Los compuestos de la invención pueden ser formulados para administración parenteral mediante inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden ser presentadas en forma de unidades de dosificación, por ejemplo, en ampolletas o en contenedores
10 multidosis, con la adición de un preservativo. Las composiciones pueden tomar tales formas como suspensiones, soluciones o emulsiones, en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes formulatorios tales como, agentes de suspensión, estabilizadores o agentes de dispersión.
15 Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril libre de pirógeno, antes de usarse.

 Los compuestos de la invención pueden ser
20 formulados para administración tópica, en forma de ungüentos, cremas, geles, lociones, pesarios, aerosoles o gotas (por ejemplo, gotas para los ojos, oído o la nariz). Los ungüentos y las cremas, puede por ejemplo, ser formuladas con una base acuosa o aceitosa, con la adición de agentes espesantes y/o

gelificantes adecuados. Los ungüentos para administración al ojo pueden ser manufacturados de manera estéril usando componentes esterilizados.

5 Las lociones pueden ser formuladas con una base acuosa o aceitosa y en general contendrán también uno o más agentes emulsificantes, agentes estabilizadores, agentes dispersantes, agentes suspensores, agentes espesantes, o agentes colorantes. Las gotas pueden ser formuladas con una
10 base acuosa o no acuosa comprendiendo uno o más agentes dispersantes, agentes estabilizadores, agentes solubilizantes o agentes de suspensión. Pueden también contener un preservativo.

15 Los compuestos de la invención, pueden también ser formulados en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contengan bases convencionales de supositorios, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

20

Los compuestos de la invención pueden también ser formulados como preparaciones depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden ser administradas mediante la implantación (por ejemplo subcutáneamente o

intramuscularmente) o mediante la inyección intramuscular. De este modo, por ejemplo, los compuestos de la invención, pueden ser formulados con materiales poliméricos o hidrofóbicos apropiados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o en resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo como una sal poco soluble.

Para la administración intranasal, los compuestos de la invención pueden ser formulados como soluciones para la administración vía un dispositivo medidor adecuado o de dosis unitaria, ó alternativamente como una mezcla de polvos con un portador adecuado para la administración usando un dispositivo de administración adecuado.

Una dosis propuesta de los compuestos de la invención es de 1 a aproximadamente 1000 mg por día. Se apreciará que puede ser necesario hacer variaciones de la rutina para la dosificación, dependiendo de la edad y la condición del paciente y la dosis precisa será en ultima instancia a la discreción del medico encargado o veterinario. La dosificación dependerá también de la ruta de administración y el compuesto particular seleccionado.

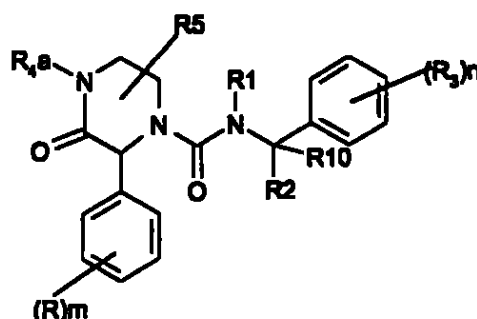
De este modo, para administración parenteral, una dosis diaria podría estar típicamente en el rango de 1 a alrededor de 100 mg, preferiblemente de 1 a aproximadamente 80 mg por día. Para administración oral, una dosis diaria 5 podría típicamente estar dentro del rango de 1 a 300 mg, por ejemplo de 1 a 100 mg.

Los compuestos de fórmula (I), y las sales y solvatos de los mismos, pueden ser preparados mediante los 10 métodos generales descritos aquí más adelante. En la siguiente descripción, los grupos R, R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, m, n, p, q y r tienen el significado definido previamente para los compuestos de la fórmula (I) a menos que se establezca de otro modo.

15

De acuerdo al proceso general (A), un compuesto de fórmula (I) en donde R₄ es hidrógeno o un grupo (CH₂)_qR₇ como se definió en la fórmula (I), siempre que cuando R₅ es un grupo alquilo de C₁₋₄ o un COR₆, R₅ no está en la posición 3 20 del anillo de piperazina, puede ser preparado mediante la reducción de una cetopiperazina de fórmula (II), en donde R_{4a} es hidrógeno o un protector de nitrógeno adecuado o R_{4a} es un grupo (CH₂)_qR₇ o derivados protectores del mismo, seguido, en

donde sea necesario o deseado por la remoción de cualquier grupo protector.



(II)

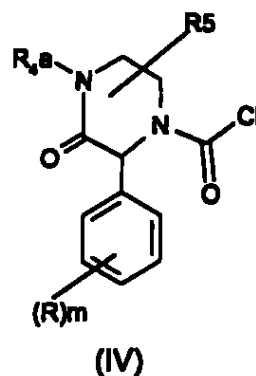
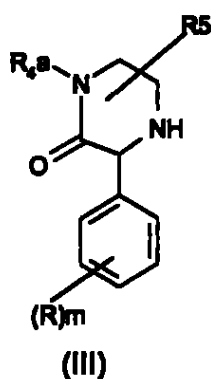
5 La reacción puede ser llevada a cabo, usando un agente reductor metálico adecuado tal como hidruro metálico, por ejemplo, un hidruro de borano, o un complejo de hidruro metálico, como el hidruro de litio aluminio, o un complejo organo metálico tal como el borano-sulfuro de metilo, 9-
 10 borabicyclononano (9-BBN), Trietilsilano, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio. Alternativamente los boranos pueden ser producidos in situ mediante la reacción de Borohidruro de Sodio, en presencia de yodo, un ácido inorgánico (por ejemplo, ácido sulfúrico)
 15 o un ácido inorgánico, tal como ácido fórmico, trifluoroacético, ácido acético, ó ácido metanosulfónico.

Los solventes adecuados para esta reacción son éter, (por ejemplo, tetrahidrofurano), o halohidrocarburo

(por ejemplo, diclorometano) ó una amida (por ejemplo N,N-dimetilformamida) a una temperatura de reacción dentro del rango de la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción.

5

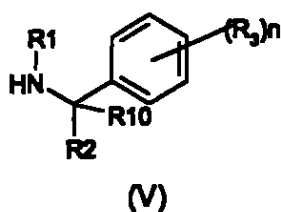
Los compuestos de fórmula (II) pueden ser preparados mediante el tratamiento de los compuestos de fórmula (III), en donde R_{4a} y R_5 tienen el significado definido en la fórmula (II)



10

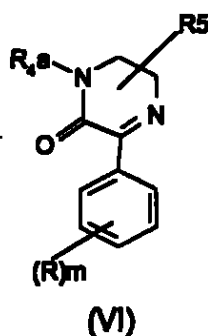
con trifosgeno en un solvente aprótico, tal como diclorometano y en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, para formar el compuesto intermediario de cloruro de carbonilo (IV) el cual puede aislarse si se requiere, seguido por la reacción de un compuesto (IV) con el compuesto de amina (V)

15

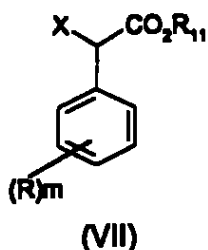


La reacción toma lugar convenientemente, en un solvente aprótico tal como un hidrocarburo, un
 5 halohidrocarburo, tal como diclorometano o un éter, tal como tetrahidrofurano, opcionalmente en presencia de una base, tal como una amina terciaria, por ejemplo, diisopropil etilamina.

Los compuestos de la fórmula (III) pueden ser
 10 preparados mediante la reducción de una dihidropirazin-2-ona (VI), usando un agente reductor metálico tal como borohidruro de sodio. Alternativamente, puede ser usada la hidrogenación catalítica, por ejemplo, usando catalizador de Paladio sobre Carbón, en un solvente adecuado tal como metanol.

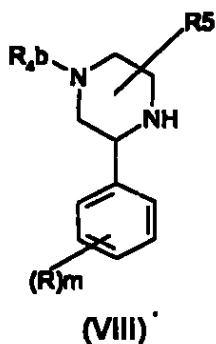


Alternativamente, los compuestos de fórmula (III) en donde R_5 es hidrógeno pueden ser preparados mediante la reacción de los compuestos de fórmula (VII), en donde R_{11} es un grupo alquilo de C_{1-4} y X es un grupo saliente adecuado, tal como halógeno, esto es, un átomo de bromo o yodo, o OSO_2CF_3 ,



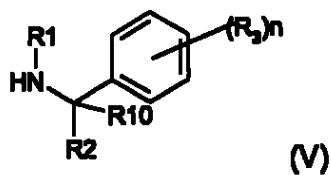
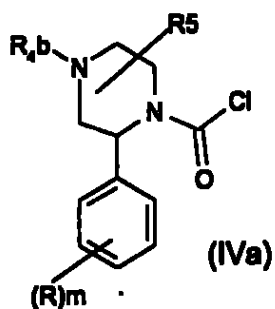
10 con etilendiamina. La reacción toma lugar convenientemente en un solvente adecuado, tal como alcohol (esto es, etanol) a una temperatura elevada.

De acuerdo a otro proceso general (B), un compuesto 15 de fórmula (I), en donde R_4 es hidrógeno o $(CH_2)_rCO(CH_2)_pR_7$ como se describió arriba, puede ser preparado mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VIII)



en donde R_{4b} representa un grupo protector de nitrógeno o R_{4b} es $(CH_2)_rCO(CH_2)_pR_7$ o un grupo protector del mismo, con
 5 trifosgeno, en un solvente aprótico adecuado tal como diclorometano o ésteres alquílicos (por ejemplo, acetato de etilo) y en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, para formar al compuesto intermediario cloruro de carbonilo (IVa) el cual puede ser aislado si se requiere,
 10 seguido por la reacción del compuesto (IV) con el compuesto de amina (V)

(V)



La reacción toma lugar convenientemente en un solvente aprótico, tal como un hidrocarburo, un halohidrocarburo, tal como diclorometano o un éter, tal como tetrahidrofurano o ésteres alquílicos (esto es, acetato de etilo), opcionalmente en presencia de una base tal como una amina terciaria, por ejemplo, diisopropil etilamina o trietilamina, seguido por la desprotección en donde sea necesario.

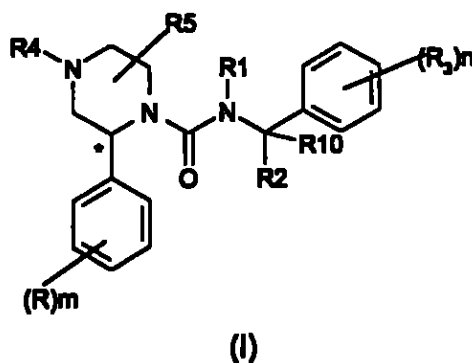
10 Cuando R_{4a} o R_{4b} es un grupo protector de nitrógeno, ejemplos de grupos adecuados incluyen alcoxycarbonilo, por ejemplo 1-butoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, arilsulfonilo, por ejemplo, fenilsulfonilo o 2-trimetilsililetoximetilo.

15

La protección y desprotección pueden ser efectuadas usando técnicas convencionales tales como aquellas descritas en "Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Ed." por T.W Greene y P.G.M Wuts (John Wiley and Sons, 1991) y como se describe en los ejemplos mas adelante.

20 Los compuestos de fórmula (I) en donde R_4 es un grupo $CO(CH_2)_pR_7$ o derivados protectores del mismo, pueden

también ser preparados mediante la reacción del compuesto de fórmula (I)



5 en donde R_4 es un átomo de hidrógeno, con un derivado activado del ácido $R_7(CH_2)_pCO_2H(IX)$.

Los derivados activados del ácido carboxílico (IX) pueden ser preparados mediante los medios convencionales. Los
 10 derivados activados adecuados del grupo ácido carboxílico incluyen el haluro de acilo correspondiente, anhídrido mezclado, éster activado, tal como tioéster o el derivado formado entre el grupo ácido carboxílico y un agente acoplante tal como aquel usado en la química del péptido, por
 15 ejemplo carbonil diimidazol o una diimida tal como 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.

La reacción se lleva acabo preferiblemente en un solvente aprótico tal como una amida, por ejemplo, N,N-dimetilformamida o acetonitrilo.

5 Los compuestos de fórmula (I), en donde R_4 es $CONR_9R_8$ en el cual R_9 o R_8 tienen el significado definido en la fórmula (I), pueden ser preparados mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I), en donde R_4 es un átomo de hidrógeno con trifosgeno en un solvente aprótico tal como
10 diclorometano y en presencia de una base orgánica tal como trietilmina, seguido por la reacción con el compuesto de amina $NR_9R_8(X)$.

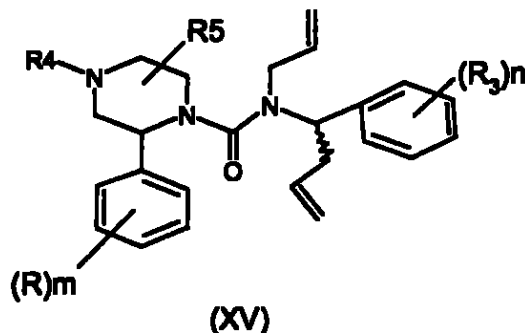
Alternativamente, los compuestos de la fórmula (I),
15 en donde R_4 es un grupo $CONHR_9$, en el cual R_9 es alquilo de C_{1-4} , puede también ser preparados mediante la reacción con un isocianato de la fórmula $R_9NC=O$ (XI). La reacción con el compuesto (XI) se lleva acabo convenientemente en un solvente tal como tetrahidrofurano o tetrahidrofurano
20 acuoso, un halohidrocarburo (por ejemplo, diclorometano) o acetonitrilo, opcionalmente en presencia de una base, tal como trietilamina y una temperatura dentro del rango de 0-80°C.

En una modalidad adicional, los compuestos de fórmula (I) en donde R_4 es $(CH_2)_q R_7$ o R_4 es $(CH_2)_r CO(CH_2)_p R_7$, en donde q , r , y R_7 tienen los significados definidos en la fórmula (I) o son derivados protectores de los mismos, siempre que r no sea cero, pueden ser preparados mediante la reacción de los compuestos de fórmula (I) en donde R_4 es un grupo hidrógeno con un compuesto de fórmula (XII) $R_7(CH_2)_q X$ o $X(CH_2)_r CO(CH_2)_p R_7$ (XIII), en el cual X es un grupo saliente, tal como halógeno, por ejemplo un átomo de cloro o bromo, un grupo mesilo o un grupo tosilo.

En otra modalidad preferida, los compuestos de fórmula (I) en donde R_4 es $(CH_2)_q R_7$, en donde q y R_7 tienen los significados definidos en la fórmula (I) o son derivados protectores del mismo, pueden ser preparados también mediante la reacción de los compuestos de fórmula (I), en donde R_4 es un grupo hidrógeno, con un compuesto de fórmula (XIV) $R_7(CH_2)_q CHO(XIV)$, en el cual q es cero o un entero desde 1 a 3 y R_7 tienen los significados definidos en la fórmula (I) o son derivados protectores del mismo, en presencia de un agente reductor metálico adecuado, tal como $NaCNBH_3$.

En otra modalidad preferida, los compuestos de fórmula (I), en donde R_1 y R_2 junto con un átomo de nitrógeno

y de carbono a los cuales se unen respectivamente, representa un grupo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros, pueden ser preparados mediante la reacción de metatesis de cierre de anillo (RCM) de los compuestos de fórmula (XV),



5

catalizada por un complejo de metal de transición tal como un complejo de alquilideno de rutenio (esto es, benciliden bis (triciclohexilfosfin)diclororutenio). La reacción se
10 llevà acabo convenientemente en un solvente aprótico, tal como diclorometano a 0°C.

Los compuestos de fórmula (XV) pueden ser preparados a partir del intermediario apropiado, usando
15 cualquiera de los procesos descritos aquí, para la preparación de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula (I) en donde R₁ y R₂ junto con un átomo de nitrógeno y carbono a los cuales se unen
20 respectivamente, representan un grupo heterocíclico saturado

de 5 a 6 miembros, puede ser preparado mediante la reducción del grupo heterocíclico insaturado de 5 a 6 miembros correspondiente, con un agente reductor adecuado tal como la hidrogenación catalítica en un solvente adecuado, tal como metanol a la temperatura ambiente.

En donde se desee aislar un compuesto de la fórmula (I) como una sal, por ejemplo una sal farmacéuticamente aceptable, esto puede ser logrado mediante la reacción del compuesto de fórmula (I) en forma de la base libre, con una cantidad apropiada de un ácido adecuado en un solvente adecuado tal como un alcohol (por ejemplo, etanol o metanol), un éster (por ejemplo, acetato de etilo) o un éter (por ejemplo, éter dietílico, éter terbutilmetílico o tetrahidrofurano).

Los compuestos de fórmula (V), (VI), (VI), (VIII), (IX), (X), (XII), (XIII) o (XIV), pueden ser preparados mediante métodos análogos a aquellos usados para los compuestos conocidos.

Así, por ejemplo, los compuestos de fórmula (VIII), pueden ser obtenidos mediante la reducción de un compuesto de fórmula (III).

La reacción puede llevarse acabo usando un agente reductor metálico adecuado tal como un hidruro metálico, por ejemplo un hidruro de borano, o un complejo de hidruro metálico como hidruro de litio aluminio, borohidruro o un 5 complejo órgano-metálico, tal como borano-sulfuro de metilo, 9-borabicyclononano (9-BBN), trietilsilano, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio.

Alternativamente, los boranos pueden ser producidos 10 in situ mediante la reacción de Borohidruro de Sodio en presencia de yodo, un ácido inorgánico (por ejemplo sulfúrico) o un ácido orgánico tal como ácido fórmico, trifluoroacético, ácido acético, ácido metanosulfónico.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables, pueden también ser preparadas a partir de otras sales, incluyendo otras sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de fórmula (I), usando métodos convencionales.

20 Los compuestos de fórmula (I) pueden fácilmente ser aislados en asociación con moléculas de solvente, mediante cristalización o evaporación de un solvente apropiado para dar los solvatos correspondientes.

Cuando un enantiómero específico de un compuesto de fórmula general (I) se requiere, este puede ser obtenido, por ejemplo, mediante la resolución de una mezcla correspondiente de enantiómeros de un compuesto de fórmula (I) usando métodos convencionales.

De este modo, los enantiómeros específicos de los compuestos de fórmula (I) en los cuales R_4 es un átomo de hidrógeno, pueden ser preparados mediante la reacción de un alcohol quiral adecuado, en presencia de una fuente de un grupo carbonilo (tal como trifosgeno o carbonil diimidazol) separando los carbamatos diastereoisómericos resultantes mediante medios convencionales, por ejemplo, cromatografía o mediante cristalización fraccionada. El enantiómero requerido de un compuesto de fórmula general (I) puede ser aislado mediante la remoción del carbamato y la conversión a la base libre o sales de la misma.

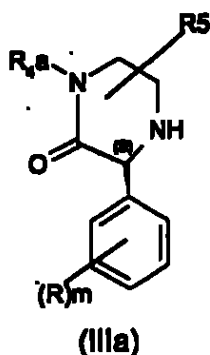
El alcohol quiral adecuado para usarse en el proceso incluye alcohol (R)-sec-feniletílico, etc.

Alternativamente, los enantiómeros de un compuesto de fórmula general (I) pueden ser sintetizados a partir de los intermediarios ópticamente activos apropiados, usando cualquiera de los procesos generales descritos aquí.

De este modo, por ejemplo el enantiómero requerido, puede ser preparado mediante la amina enantiomérica correspondiente de fórmula (III) usando cualquiera de los procesos descritos arriba para la preparación de compuestos de fórmula (I) a partir de la amina (III). El enantiómero de la amina (III) puede ser preparado a partir de la amina racémica (III) usando procedimientos convencionales, tales como la formación de sal con un ácido ópticamente activo adecuado tal como el ácido L(+)-mandélico o el ácido (1S)-(+)-10-camforsulfónico.

10

En una modalidad preferida de la invención, el enantiómero específico de la amina (IIIa)



puede ser preparado mediante una resolución cinética dinámica de la amina (III) con un ácido ópticamente activo adecuado tal como el ácido L(+)-mandélico o el ácido (1S)-(+)-10-camforsulfónico, en presencia de un aldehído aromático, tal como 3,5-diclorosalicilaldehído, salicilaldehído, benzaldehído-p-nitrobenzalaldehído.

Un aldehído particularmente preferido para usarse en esta reacción es el 3,5-diclorosalicilaldehído.

La reacción se lleva convenientemente a cabo en un solvente aprótico tal como el tetrahidrofurano, acetato de etilo a
5 una temperatura en el rango de entre 20-60°C.

La invención se ilustra además mediante los siguientes intermediarios y Ejemplos, los cuales no se proyectan como una limitación de la invención.

10

En los intermediarios y Ejemplos, a menos que se establezca de otra manera:

Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron en un
15 aparato Gallenkamp de p.f. y no están corregidos. Todas las temperaturas se refieren a °C. Los espectros de Infrarrojos se midieron en un instrumento FT-IR. El espectro de Resonancia Magnética de Protónes (¹H-NMR) se registró a 400 MHz, los desplazamientos químicos se reportaron en ppm de
20 campo bajo (d) de Me₄Si, usado como estándar interno, y se asignaron como singulete (s), doblete (d), doblete de doblete (dd), triplete (t) cuádruplete (q), o múltiplete (m). La Cromatografía en columna se llevó a cabo sobre gel de sílice (Merck AG Darmstadt, Alemania). Las siguientes abreviaciones

se usaron en el texto: AcOEt = acetato de etilo, CH = ciclohexano, DCM = diclorometano, Et₂O = éter dietílico, DMF = N,N'-dimetilformamida, DIPEA=N,N-diisopropiletilamina, MeOH = metanol, TEA = trietilamina, TFA = ácido trifluoroacético, 5 THF = tetrahidrofurano. Tlc se refiere a cromatografía en capa fina sobre placas de sílice, y secado se refiere a una solución secada sobre sulfato de sodio; t.a, (TA) se refiere a la temperatura ambiente.

Enantiómero A o enantiómero B se refiere a un enantiómero 10 sólo cuya stereoquímica absoluta no estaba caracterizada.

Diastereoisómero A se refiere a una mezcla de compuestos que tienen la configuración anti como se definió arriba.

Diastereoisómero B se refiere a una mezcla de compuestos que tienen la configuración sin como se definió arriba.

15

Intermediario 1

Ácido 2-metil-4-fluoroborónico

A toneaduras de magnesio (0.5 g), calentadas a 90°C, se agregó gota a gota una solución de 2-bromo-5- 20 fluorotolueno comercial (2 mL) en THF (3 mL). La mezcla de reacción se calentó a 90-95°C por 1½ hr, y después se diluyó la mezcla con THF adicional (10 mL) y se transfirió en un embudo de goteo. La última solución y borato de trimetilo (2.1 mL) se agregaron simultáneamente a Et₂O agitado (15

mL), manteniendo la temperatura por debajo de -60°C . Se permitió a la mezcla de reacción calentarse a la t.a. después se continuó la agitación por 1 $\frac{1}{2}$ hr. Se agregó agua y la mezcla de reacción se agito durante toda noche. Se agregó 5 AcOEt y la solución se lavó con HCl 1N y salmuera. La fase orgánica se secó enseguida y se concentró para dar el producto crudo, el cual se trituro en Et₂O/petróleo (25 mL/75 mL) para obtener el compuesto del título como un trimero (1.44 g, polvo blanco).

10 NMR (DMSO) δ (ppm) 7.87 (m, 3H), 6.99-6.93 (m, 6H), 2.6 (s, 9H).

Intermediario 2

2-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-pirazina.

15 Una mezcla del intermediario 1 (1.34 g), 2-cloropirazina (1 mL) y bis-[1,2-bis(difenilfosfino)etano]-paladio(0) (0.21 g) en tolueno/sol 1M de Na₂CO₃/EtOH 95% 20 mL/20 mL/10 mL se calentó a reflujo por 2 hr. La solución se vertió en AcOEt y se lavó con salmuera. La fase orgánica se 20 secó enseguida y se concentró para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 85:15) para obtener el compuesto del título (1.4 g) como un polvo blanco.

p.f. = $66-68^{\circ}\text{C}$

NMR (DMSO) δ (ppm) 8.81 (d, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.63 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 2.35 (s, 3H).

Intermediario 3

5 2-(3-Isopropil-fenil-pirazina.

A una solución de ácido 3-isopropil-bencen borónico comercial (1.0 g) en una mezcla 2:2:1 de tolueno/ Na_2CO_3 1M/EtOH (122 mL), a la t.a. se agregaron 2-cloropirazina (599 μl) y el catalizador de bis[1,2-bis(difenilfosfino)etano]-
10 paladio(0) (110 mg). La mezcla de reacción se calentó a 80°C por 3 hr. Se enfrió entonces y se fraccionó entre AcOEt/NaCl ac. Sat. Las fases se separaron y la capa orgánica se secó. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El aceite
15 crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 7:3) obteniéndose el compuesto del título como un aceite claro (468 mg).

NMR (CDCl_3): δ (ppm) 9.02 (d, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 3.02 (m, 1H), 1.31 (d, 6H).

20

Intermediario 4

2-(2-Isopropil-fenil)-pirazina

1) A una suspensión de toneaduras de magnesio (134 mg) en THF anh. (25 mL) a la t.a., bajo N_2 , se agregó un

pequeño cristal de I_2 , seguido por 10% de una solución de 1-bromo-2-isopropil-benceno comercial (1.0 g) en THF anh. (2.6 mL). La suspensión se calentó lentamente (pistola de aire caliente) hasta que desapareció el color café. El bromuro
5 restante se agregó gota a gota, manteniendo caliente la mezcla de reacción (50-60°C) con un baño de aceite. Después de que la adición se completó (15 min) la suspensión se agitó a 60°C hasta que las toneaduras de magnesio reaccionaron casi completamente (2hr). La solución café nueva se usó en el
10 siguiente paso.

2) A una solución de la 2-cloropirazina (488 μ L) en THF anh. (5.1 mL), a 0°C, bajo N_2 se agregaron sucesivamente gota a gota [1,2-bis(difenilfosfino)etano]dicloroniquel(II) (100 mg) y la solución de Grignard. La solución café se agitó a la ta
15 por 30 min, después a reflujo por 3 hr. Se vertió entonces en NaCl ac. sat./DCM y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x) y los extractos orgánicos combinados se secaron. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El aceite crudo obtenido se purificó mediante
20 cromatografía instantánea (CH/AcOEt 7:3) obteniéndose el compuesto del título como un aceite amarillo (676 mg).

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.67 (d, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.5-7.3 (m, 4H), 3.13 (m, 1H), 1.20 (d, 6H).

Intermediario 52-(4-Fluoro-3-metil-fenil)pirazina

- 1) A una suspensión de toneaduras de magnesio (167 mg) en THF anh. (2.6 mL), a la t.a., bajo N₂ se agregó un
5 pequeño cristal de I₂, seguido por 10% de una solución de 4-bromo-1-fluoro-2-metilbenceno comercial (1.0 g) en THF anh. (2.7 mL). La suspensión se calentó poco a poco (pistola de calentamiento) hasta que el color café desapareció. El bromuro restante se agregó gota a gota, manteniendo caliente
10 la mezcla de reacción (50-60 °C) con un baño de aceite. Después que la adición se completó (15 min) la suspensión se agitó a 60°C hasta que las toneaduras de magnesio habían reaccionado casi completamente (2 hr). La nueva solución café se uso en el siguiente paso.
- 15 2) A una solución de 2-cloropirazina (472 µL) en THF anh. (5.3 mL) a 0°C bajo N₂ se agregaron sucesivamente gota a gota [1,2-bis(difenilfosfino)etano]dicloroniquel (II) (100 mg) y la solución de Grignard. La solución café se agitó a la t.a. por 30 min, después a reflujo por 3 h. Se vertió después en
20 NaCl ac. sat/DCM y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x) y los extractos orgánicos combinados se secaron. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El aceite crudo obtenido se purificó mediante cromatografía

instantánea (CH/AcOEt 7:3) para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (571 mg).

NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8.98 (d, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.13 (tJ 1H), 2.37 (s, 3H).

5

Intermediario 6

2-(2,4-Difluoro-fenil-pirazina

- 1) A una suspensión de toneaduras de magnesio (139 mg) en THF anh. (2.6 mL), a la t.a., bajo N₂ se agregó un
10 pequeño cristal de I₂, seguido por 10% de una solución de 1-bromo-2,4-difluoro-benceno comercial (1.0 g) en THF anh. (2.6 mL). La suspensión se calentó poco a poco (pistola de calor) hasta que el color café desapareció. El bromuro restante se agregó gota a gota, manteniendo caliente la
15 mezcla de reacción (50-60 °C) con un baño de aceite. Después que la adición se completó (15 min) la suspensión se agitó a 60°C hasta que las toneaduras de magnesio habían reaccionado casi completamente (2 hr). La nueva solución café se usó en el siguiente paso.
- 20 2) A una solución de la 2-cloropirazina (463 μ L) en THF anh. (5.2 mL) a 0°C bajo N₂ se agregaron gota a gota sucesivamente [1,2-bis(difenilfosfino)etano]dicloroniquel (II) (50 mg) y la solución de Grignard. La solución café se agitó a la t.a. por 30 min, después a reflujo por 3 h. Se vertió después en NaCl

ac. sat/DCM y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2x) y los extractos orgánicos combinados se secaron. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El aceite crudo obtenido se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 7:3) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (175 mg).

NMR (CDCl₃): δ (ppm) 9.01 (dd, 1H), 8.78 (dd, 1H), 8.66 (d, 1H), 7.99 (td, 1H), 7.47 (td, 1H), 7.29 (td, 1H).

10 Intermediario 7

Clorhidrato de 2-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-piperazina

Un matraz de fondo redondo de 2 cuellos se equipó con un condensador de agua y un embudo de goteo y se llenó con N₂. Se introdujeron en el matraz toneaduras de magnesio (1.45 g) y se suspendieron en THF anhidro (5 mL). Se agregó un pequeño cristal de I₂ para activar al Mg. El embudo de goteo se llenó con una solución de 2-bromo-5-fluorotolueno comercial (10 g) en THF anhidro (30 mL). La solución del bromuro se agregó gota a gota a las toneaduras de magnesio y la solución se calentó a aproximadamente 70°C. La solución se mantuvo a esta temperatura hasta la completa desaparición de las toneaduras de magnesio.

Mientras tanto, se disolvió 2-cloropirazina (475 mL) en THF anhidro (30 mL) y se agregó [1,2-bis(difenilfosfino)etano]dicloroniquel(II) (510 mg). A esta suspensión se agregó gota a gota, la solución de Grignard a 5 0°C bajo N₂. Después de que la adición se completó, la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 2 hr. El THF se evaporó, el residuo se vertió en NaCl acuoso saturado y la fase acuosa se extrajo con DCM (3x). Los extractos orgánicos se secaron, los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El aceite 10 crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH₂/AcOEt 85:15) y después a través de una pequeña columna de Florisil (eluyente: DCM) para eliminar los residuos de níquel (6.0 g): 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pirazina (6.0 g) se obtuvieron, como un sólido amarillo pálido.

15 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-pirazina (0.3 g) se disolvió en EtOH 95% (20 mL) y 37% de HCl (0.2 mL), se hidrogenó a 5 atm por 4hr, en presencia de 20% de Pd(OH)₂/C (30 mg) como catalizador. El catalizador se filtró y el solvente se evaporó. El residuo crudo se trituró en MeOH/AcOEt (5 mL/15 20 mL) para obtener el compuesto del título (0.08 g) como un polvo blanco.

p.f >220°C

NMR (DMSO) δ (ppm) 9.72 (amplitud, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.21-7.17 (m, 2H), 4.85 (m, 1H), 3.57-3.2 (m, 6H), 2.40 (s, 3H).

Intermediario 8Éster bencílico del ácido 3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico.

5 A una solución del intermediario 7 (0.25 g) y TEA (0.5 mL) en DCM (15 mL), se agregó gota a gota una solución de cloroformato de bencilo (0.15 mL) en DCM (10 mL), a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 2 hr, después se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró
10 para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante una columna de cromatografía instantánea (CH/AcOEt 25:75) para obtener el compuesto del título (0.21 g) como un aceite incoloro.

NMR (CDCl₃, 40°C) δ (ppm) 7.52 (m, 1H), 7.4-7.3 (m, 5H), 6.9-
15 6.8 (m, 2H), 5.16 (dd, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.3-2.7 (m, 4H), 2.33, (bs, 3H).

Intermediario 9

20 Éster bencílico del ácido 3-(3-isopropil-fenil)-piperazin-1-carboxílico.

A una solución del intermediario 3 (428 mg) en EtOH anhidro (47 mL) a la temperatura ambiente, bajo N₂, se agregaron HCl concentrado (492 µL) y Pd(OH)₂/20% C (86 mg,

20% en peso). La solución negra se colocó en un aparato PARR y la hidrogenación se llevó a cabo a la temperatura ambiente, bajo 7 atm de H₂ por 18 hr. El catalizador se filtró entonces sobre Celita y la torta de Celita se enjuagó con MeOH. El
5 filtrado se evaporó a sequedad. El sólido gris, clorhidrato de 2-(3-isopropil-fenil)-piperazina (654 mg) se disolvió en DCM anhidro (24 mL), a 0°C, bajo N₂, después se agregaron TEA (1.32 mL) y cloroformato de bencilo (404 µL). La solución se agitó a 0°C por 2 ½ horas. Se vertió entonces en DCM/NaCl
10 acuoso saturado/K₂CO₃ acuoso saturado y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (1x) y los extractos orgánicos combinados se secaron. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 6:4)
15 para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (192 mg).

NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.34-7.12 (m, 8H), 5.08 (m, 2H), 3.89 (bd, 1H), 3.85 (bm, 1H), 3.55 (bd, 1H), 3.0-2.65 (bm, 6H), 1.17 (d, 6H).

20

Intermediario 10

Éter bencílico del ácido 3-(2-isopropil-fenil)-piperazin-1-carboxílico.

A una solución del intermediario 4 (315 mg) en EtOH anhidro (40 mL) a la temperatura ambiente, bajo N₂, se agregaron HCl concentrado (529 µL) y Pd(OH)₂/20% C (63 mg, 20% en peso). La solución negra se colocó en un aparato PARR y la hidrogenación se llevó a cabo a la temperatura ambiente, bajo 7 atm de H₂ por 18 hr. El catalizador se filtró entonces sobre Celita y la torta de Celita se enjuagó con MeOH. El filtrado se evaporó a sequedad. El sólido gris, clorhidrato de 2-(2-isopropil-fenil)-piperazina (411 mg) se disolvió en DCM anhidro (16 mL), a 0°C, bajo N₂, después se agregaron TEA (886 µL) y cloroformato de bencilo (272 µL). La solución se agitó a 0°C por 2.5 horas. Se vertió entonces en DCM/NaCl acuoso saturado/K₂CO₃ acuoso saturado y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (1x) y los extractos orgánicos combinados se secaron. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 6:4) obteniéndose el compuesto del título como un aceite amarillo (117 mg).

NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.52 (d, 1H), 7.4-7.3 (m, 5H), 7.26 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.14 (t, 1H), 5.14 (d, 1H), 5.03 (d, 1H), 4.0-3.8 (m, 3H), 3.23 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.8-2.0 (m, 2H). 1.19 (d, 6H).

67

Intermediario 11Éster bencílico del ácido 3-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico.

A una solución del intermediario 5 (314 mg) en EtOH
5 anhidro (30 mL) a la temperatura ambiente, bajo N₂, se
agregaron HCl concentrado (350 µL) y Pd(OH)₂/20% C (30 mg,
10% en peso). La solución negra se colocó en un aparato PARR
y la hidrogenación se llevó a cabo a la temperatura ambiente,
bajo 7 atm de H₂ por 18 hr. El catalizador se filtró entonces
10 sobre Celita y la torta de Celita se enjuagó con MeOH. El
filtrado se evaporó a sequedad. El sólido gris, clorhidrato
de 2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-piperazina (411 mg) se
disolvió en DCM anhidro (15 mL), a 0°C, bajo N₂, después se
agregaron TEA (858 µL) y cloroformato de bencilo (264 µL). La
15 solución se agitó a 0°C por 2.5 horas. Se vertió entonces en
DCM/NaCl acuoso saturado/K₂CO₃ acuoso saturado y las fases se
separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (1x) y los
extractos orgánicos combinados se secaron. Los sólidos se
filtraron y el solvente se evaporó. El aceite crudo se
20 purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 6:4)
obteniéndose el compuesto del título como un aceite amarillo
(170 mg).

NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.3-7.4 (m, 5H), 7.23 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.96 (t, 1H), 5.17 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 3.67 (m, 1H), 2.7-3.2 (m, 4H), 2.27 (s, 3H).

5 Intermediario 12

Éster bencílico del ácido 3-(2,4-Difluoro-fenil)-piperazin-1-carboxílico.

A una solución del intermediario 6 (175 mg) en EtOH anhidro (30 mL) a la temperatura ambiente, bajo N₂, se
10 agregaron HCl concentrado (228 μ L) y Pd(OH)₂/20% C (20 mg, 10% en peso). La solución negra se colocó en un aparato PARR y la hidrogenación se llevó a cabo a la temperatura ambiente, bajo 7 atm de H₂ por 18 hr. El catalizador se filtró entonces sobre Celita y la torta de Celita se enjuagó con MeOH. El
15 filtrado se evaporó a sequedad. El sólido verdoso, clorhidrato de 2-(2,4-Difluoro-fenil)-piperazina (247 mg) se disolvió en DCM anhidro (9.1 mL), a 0°C, bajo N₂, después se agregaron TEA (508 μ L) y cloroformato de bencilo (162 μ L). La solución se agitó a 0°C por 3 horas. Se vertió entonces en
20 DCM/NaCl acuoso saturado/K₂CO₃ acuoso saturado y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (1x) y los extractos orgánicos combinados se secaron. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 6:4)

obteniéndose el compuesto del título como un aceite amarillo (100 mg).

NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.49 (m, 1H), 7.3-7.4 (m, 5H), 6.76-6.8 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.15 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 2.8-3.15 (m, 4H).

Intermediario 13

Éster bencílico del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoyl]-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)piperazin-1-carboxílico.

Una solución de trifosgeno (0.02 mL) en DCM (10 mL) se agregó gota a gota a una solución del intermediario 8 (0.05 g) y TEA (0.15 mL) en DCM (10 mL) a 0°C. Se permitió a la mezcla de reacción calentarse a la temperatura ambiente, en 3 hr después se agregaron DIPEA (0.07 mL) y clorhidrato de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amina (53 mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 2 hr y a la temperatura ambiente durante toda la noche, después se lavó con una solución 1N de HCl y salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 7:3) para obtener el compuesto del título (0.05 g) como un aceite incoloro.

NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7.76 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.4-7.3 (m, 5H), 7.20 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.79 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.66 (d, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.36 (d, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.38 (bs, 3H).

5

Intermediario 14

Éster bencílico del ácido 4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoyl]-3-(3-isopropil-fenil)piperazin-1-carboxílico.

10 A una solución del intermediario 9 (192 mg) en DCM anhidro (7 mL), a 0°C, bajo N₂, se agregó TEA (237 μ L), después, se agregó gota a gota una solución de trifosgeno (76 mg) en DCM anhidro (4 mL). La reacción se agitó a 0°C por 2 hr.

15 A esta solución se agregaron DIPEA (198 μ L) y clorhidrato de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amina (200 mg). La solución se agitó a la temperatura ambiente por 18 hr. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con ácido cítrico al 10% (1x) y se secó. Los sólidos se filtraron
20 y el solvente se evaporó. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 65:35) para dar el compuesto del título como un aceite viscoso (353 mg).

71 38

NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.91 (bs, 1H), 7.84 (bs 2H), 7.36-7.26 (m, 5H), 7.18-7.10 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.76 (t, 1H), 4.50 (bs, 2H), 3.96 (dd, 1H), 3.66 (td, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.4-3.3 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.76 (m, 1H), 1.09 (2d, 6H).

Intermediario 15

Éster bencílico del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoyl]-3-(2-isopropil-fenil)-piperazin-1-carboxílico.

10

A una solución del intermediario 10 (46 mg) en DCM anhidro (3.9 mL), a 0°C, bajo N₂, se agregó TEA (145 µL), después, se agregó gota a gota una solución de trifosgeno (46 mg) en DCM anhidro (3 mL). La reacción se agitó a 0°C por 15 2 hr.

A esta solución se agregaron DIPEA (121 µL) y clorhidrato de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amina (122 mg). La solución se agitó a la temperatura ambiente por 18 hr. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con 20 ácido cítrico al 10% (1x) y se secó. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 7:3) para dar el compuesto del título como un aceite claro (108 mg).

NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.89 (bs, 1H), 7.71 (bs, 2H), 7.38-7.28 (m, 5H), 7.28 (dd, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.16 (dt, 1H), 7.01 (dt, 1H), 5.14 (d, 1H), 5.05 (bd, 1H), 4.68 (dd, 1H), 4.52 (2d(AB), 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.71 (dt, 1H), 3.53 (md, 1H), 3.41 (dt, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 2H), 1.19 (d, 3H), 1.13 (m, 3H).

Intermediario 16

Éster bencílico del ácido 4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoyl]-3-(4-fluoro-3-metil-fenil)piperazin-1-carboxílico.

A una solución del intermediario 11 (170 mg) en DCM anhidro (7 mL), a 0°C, bajo N₂, se agregó TEA (217 µL). Después, se agregó gota a gota una solución de trifosgeno (69 mg) en DCM anhidro (3 mL). La reacción se agitó a 0°C por 2 hr.

A esta solución se agregaron DIPEA (181 µL) y clorhidrato de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amina (183 mg). La solución se agitó a la temperatura ambiente por 18 hr. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con ácido cítrico al 10% (1x) y se secó. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 65:35) para dar el compuesto del título como un sólido gomoso (226 mg).

NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.77 (m, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 5H), 7.05-7.15 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 5.14 (m, 2H), 4.6-4.8 (m, 1H), 4.54 + 4.47 (AB, 2H), 3.82 (bm, 1H), 3.73 (dd, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

Intermediario 17

Éster bencílico del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-carbamoyl]-3-(2,4-difluoro-fenil)-piperazin-1-carboxílico.

10

15

A una solución del intermediario 12 (95 mg) en DCM anhidro (3 mL), a 0°C, bajo N₂, se agregó TEA (120 µL). Después, se agregó gota a gota una solución de trifosgeno (38 mg) en DCM anhidro (3 mL). La reacción se agitó a 0°C por 2 hr.

20

A esta solución se agregaron DIPEA (100 µL, 2 eq) y clorhidrato de (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amina (101 mg). La solución se agitó a la temperatura ambiente por 18 hr. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con ácido cítrico al 10% (1x) y se secó. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 7:3) para dar el compuesto del título como una goma amarilla (134 mg).

NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.76 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.26-7.40 (m, 6H), 6.76 (m, 2H), 5.17 (m, 2H), 4.83 (m, 1H), 4.36-4.60 (dd + m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.25-3.7 (m, 2H), 2.86 (s, 3H).

5 Intermediario 18

Éster bencílico del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil-carbamoyl)-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico.

A una solución del intermediario 8 (0.15 g) y TEA (0.32 mL) en DCM (35 mL), se agregó gota a gota una solución de trifosgeno (0.065 mL) en DCM (25 mL), a 0°C. Se permitió a la mezcla de reacción calentarse a la temperatura ambiente en 3 hr, después se agregaron piridina (0.3 mL) y clorhidrato de 3,5-bis(trifluorometil)-bencil-1-metil-amina (53 mg). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche, después se lavó con una solución 1N de HCl y salmuera. La fase orgánica se seco a continuación y se concentró para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 7:3) para obtener el compuesto del título (0.086 g) como un aceite amarillo pálido y cloruro de 4-benciloxicarbonil-2-(4-fluoro-2-metil-fenil)piperazin-1-carbonilo (0.075 g).

Compuesto del título: NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7.78-7.7 (m, 1H), 7.5-7.4 (m, 2H), 7.4-7.25 (m, 5H), 7.20 (m, 1H), 6.95-6.8 (m,

2H), 5.2-5.05 (m, 2H), 4.99 (dd, 1H), 4.6-4.2 (m, 2H), 4.5-4.15 (m, 2H), 3.8-3.6 (m, 2H), 4.12 (m, 1/2H), 3.91 (m, 1/2H), 3.61 (m, 1/2H), 3.44 (m, 1/2H), 2.4-2.2 (s+s, 3H).

5 Intermediario 19

Éster 1-(S)-fenil-etílico del ácido 3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico.

A una solución de 1,1'-carbonildiimidazol (0.162 g) en DCM (5 mL) se agregó alcohol (S)-sec-fenetílico (0.122 g).

10 Después de 30 minutos, se agregó una solución del intermediario 7 (0.189 g) en acetonitrilo (5 mL), y la mezcla se sometió a reflujo por 2 hr. Después, la mezcla se concentró para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 8:2) para dar el
15 compuesto del título (mezcla de diastereoisómeros) (0.180 g) como una espuma.

NMR (DMSO) δ (ppm) 7.87 (m, 1H); 7.40-7.25 (m, 5H); 7.02-6.94 (m, 2H); 5.74 (m, 1H); 3.93-3.71 (m, 3H); 3.00-2.55 (m, 4H); 2.34 (s, 3H); 2.28 (s, 3H).

20

Intermediario 20

Éster 1-(S)-fenil-etílico del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil-carbamoyl)-3-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico (diastereómero 1) (20a)

Éster 1-(S)-fenil-etílico del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil-carbamoyl)-3-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico (diastereómero 2) (20b)

Una solución de trifosgeno (0.075 g) en DCM (5 mL) se agregó gota a gota a una solución del intermediario 19 (0.180 g) y TEA (0.35 mL) en DCM (5 mL) a 0°C. Después de 2 hr, DIPEA (0.3 mL) y clorhidrato de (3,5-bistrifluorometilbencil)-metil-amina (0.209 g) se agregaron y la mezcla se calentó a la temperatura ambiente. Después de 4 hr, se agregó DCM y la fase orgánica, se lavó con HCl 1N (2 x 10 mL) y salmuera, se secó y se concentró para dar la mezcla diastereoisómerica. La separación mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 8:2) dio el compuesto del título 20 a (0.125 g) y el compuesto del título 20b (0.135 g) como espumas blancas.

Intermediario 20a: NMR (DMSO) δ (ppm) 7.90 (s, 1H); 7.67 (s, 2H); 7.4-7.27 (m, 6H); 6.95 (dd, 1H); 6.80 (m, 1H); 5.74 (q, 1H); 4.60-4.40 (dd, 2H); 4.50 (m, 1H); 3.79 (m, 3H); 3.00 (m, 3H); 2.87 (s, 3H); 2.29 (s, 3H); 1.46 (d, 3H).

Intermediario 20b: NMR (DMSO) δ (ppm) 7.90 (s, 1H); 7.67 (s, 2H); 7.37-7.24 (m, 6H); 6.95 (dd, 1H); 6.81 (m, 1H); 5.75 (q, 1H); 4.60-4.41 (dd, 2H); 4.52 (m, 1H); 3.83-3.00 (m, 6H); 2.88 (s, 3H); 2.33 (s, 3H); 1.48 (d, 3H).

Intermediario 21[1-(2,4-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amina.

A una solución de MeNH₂ en MeOH (10 mL) se agregó 3,5-bis(trifluorometil)acetofenona comercial (2.1 g). Después de 12 hr, la mezcla se enfrió a 0°C y después se agregó NaBH₄ (0.512 g). Después de 1 hr, la mezcla se refrescó con H₂O y se extrajo con DCM. Después, la fase orgánica se secó y se concentró para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante destilación, para dar el compuesto del título (1.5 g) como un aceite.

NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7.8 (m, 3H); 3.8 (q, 1H); 2.4 (s, 3H); 1.4 (d, 3H).

Intermediario 22

15 Éster bencílico del ácido 4-[[1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-carbamoyl]-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico
(mezcla de enantiómeros AB) (22a)

20 Éster bencílico del ácido 4-[[1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-carbamoyl]-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico
(mezcla de enantiómeros C,D) (22b)

A una solución de cloruro de 4-benciloxicarbonil-2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carbonilo (0.075 g) en

DCM (5 mL), se agregaron DIPEA (0.12 mL) y el intermediario 21 (0.1 g). La mezcla se sometió a reflujo por 2 hr, después de agregó acetonitrilo (5 mL) y la solución obtenida se calentó a 70°C y la mezcla se agitó durante toda la noche.

5 Después se concentró la mezcla y el residuo se disolvió en AcOEt. La fase orgánica se lavó con HCl 1N y salmuera y se secó. La fase orgánica se concentró para dar la mezcla cruda de compuestos diastereoisoméricos, la cual se separó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 8:2) para obtener el
10 compuesto del título 22 a (0.05 g) y el compuesto del título 22 b (0.55 g) como espumas blancas.

Intermediario 22a: NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7.78 (s, 1H); 7.58 (s, 2H); 7.4-7.3 (m, 5H); 7.18 (m, 1H); 6.86 (m, 1H); 6.77 (m, 1H); 5.45 (m, 1H); 5.16 (s, 2H); 4.6 (m, 1H); 3.94 (m, 2H);
15 3.44-3.10 (m, 4H); 2.68 (s, 3H); 2.4 (s, 3H); 1.49 (d, 3H).

Intermediario 22b: NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7.75 (s, 1H); 7.53 (s, 2H); 7.4-7.3 (m, 5H); 7.18 (m, 1H); 6.87 (m, 1H); 6.78 (m, 1H); 5.59 (m, 1H); 5.18 (s, 2H); 4.59 (m, 1H); 3.97 (m, 2H); 3.44-3.06 (m, 4H); 2.78 (s, 3H); 2.37 (s, 3H); 1.53 (d, 3H).

20

Intermediario 23

Éster metílico del ácido (4-fluoro-2-metil-fenil)-oxo-acético.

1) A una suspensión de toneaduras de magnesio (617 mg) en THF anhidro (6 mL), a la temperatura ambiente, bajo N₂ se agregó un pequeño cristal de I₂, seguido por 10% de una solución de 2-bromo-5-fluorotolueno comercial (4.0 g) en THF anhidro (15 mL). La suspensión se calentó poco a poco (pistola de calor), hasta que el color café desapareció. La solución del bromuro restante, se agregó gota a gota, manteniendo la mezcla de reacción caliente (50-60°C) con un baño de aceite. Después de que la adición se completó (15 min), la suspensión se agitó a 70°C hasta que las toneaduras de magnesio habían reaccionado casi completamente (2 hr). La nueva solución café se usó en el siguiente paso.

2) Una solución de LiBr (4.41 g) en THF anhidro (50 mL) se agregó gota a gota a una suspensión de CuBr (3.64 g) en THF anhidro (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente por 1 hr (la solución verde oscuro con una pequeña cantidad de sólido blanco en suspensión). La solución de Grignard preparada previamente se agregó gota a gota (se usó un baño de hielo para mantener la temperatura <25°C) seguida por cloruro de metil oxalilo (1.95 mL). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente por 2 hr. el THF se evaporó y el residuo se recuperó en AcOEt. La capa orgánica se lavó con NH₄Cl (2x) acuoso saturado y se secó. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó para

dar un aceite crudo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 95:5) para obtener el compuesto del título como un aceite claro (2.44 g).

NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.74 (m, 1H), 6.98-7.04 (m, 2H), 3.96
5 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

Intermediario 24

Éster metílico del ácido (4-fluoro fenil)-oxo-acético.

A toneaduras de magnesio (0.066 g), previamente
10 calentadas a 90°C y cubiertas por THF (1 mL), se agregó un
cristal de yodo, seguido por una solución de 4-fluoro-
bromobenceno (0.437 g) en THF (4mL). La temperatura se
mantuvo a 60°C hasta que el metal se consumió. La solución
del derivado organometálico se agregó gota a gota a una
15 solución de CuBr (0.356 g) y LiBr (0.431 g) en THF (10 mL),
previamente preparado a 0°C.

Al final de la adición, se agregó cloruro de metil
oxalilo (0.225 mL), vía una jeringuilla y la mezcla de
reacción se agitó 2h a la temperatura ambiente antes de ser
20 vertida en una solución acuosa saturada de NH₄Cl y extraída
con Et₂O. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó. El
producto crudo obtenido después de la evaporación de
solventes se purificó mediante cromatografía en columna

(CH/AcOEt 95:5) dando el compuesto del título (0.2 g) como un sólido.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm): 8.12 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 3.99 (s, 3H).

5

Intermediario 25

3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5,6-dihidro-1H-pirazin-2-ona

A una solución del intermediario 23 (2.01 g) y etilendiamina (684 μL) en tolueno (40 mL), a la temperatura ambiente, bajo N_2 , se agregó Na_2SO_4 anhidro (2 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 6 hr. Se enfrió a la temperatura ambiente y se filtró. Los sólidos se enjuagaron con DCM. El solvente se evaporó y el aceite crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (AcOEt) dando el compuesto del título como un sólido blanco (1.29 g).

NMR (CDCl_3): δ (ppm) 7.33 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 2H), 6.56 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).

Intermerdiario 25a

20 3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-2-ona

A una solución a 25°C del intermediario 25 (168 g) en metanol (2400 mL) bajo nitrógeno, se agregó Pd/10% C (44 g). La mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de H_2 y se agitó a 25°C por aproximadamente 16 horas (hasta que no

se consumía hidrógeno adicional y la reacción se completo mediante TLC, acetato de etilo/MeOH 9/1). El catalizador de filtró en una atmósfera de nitrógeno y el solvente se removi6 a un volumen bajo (360 mL), después se agregaron 5 Metanol (2040 mL) y Acetato de Etilo (9600 mL) y se form6 un cojín de gel de sílice (800 g); la solución eluida se concentr6 para obtener el compuesto del título (168 g).

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm) 7.77 (bm, 1H); 7.24 (dd, 1H); 6.96 (dd, 1H); 6.92 (td, 1H); 4.43 (s, 1H); 3.30 (m, 1H); 3.14 (m, 1H); 10 2.92 (m, 1H); 2.82 (m, 2H); 2.33 (s, 3H).

Intermediario 26

3-(4-fluoro-fenil)-5,6- dihidro-1H-pirazin-2-ona.

El intermediario 24 (0.190 g) se disolvi6 en 15 tolueno seco (5 mL) bajo una atmósfera inerte; se agreg6 gota a gota etilendiemina (0.072 mL) seguida por Na₂SO₄ (0.2 g) y la mezcla de reacción se someti6 a reflujo por 2 hr. Los sólidos se filtraron y el producto crudo obtenido después de la evaporación del solvente se purific6 mediante 20 cromatografía instantánea (AcOEt/MeOH 9:1) dando el compuesto del título (0.155 g, como un sólido blanco).

p.f. 118-120°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm): 7.96 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), (bs, 1H), 3.96 (t, 2H), 3.54 (m, 2H).

Intermediario 27**Éster metílico del ácido bromo-(2,4-dicloro-fenil)-acético.**

A una solución de ácido 2,4-dicloroacético
5 comercial (2 g) en DCM (50 mL), se agregaron DMF (0.1 mL) y
cloruro de oxalilo (1.7 mL) y la mezcla de reacción se
calentó a reflujo por 1 ½ horas. El solvente se evaporó y
el compuesto crudo se disolvió en tetracloruro de carbono
(40 mL). Se agregaron N-bromosuccinimida (1.8 g) y 2,2'-
10 azobis(2-metilpropionitrilo) (0.1 g) y la mezcla de reacción
se calentó a reflujo y se irradió por 2 hr. Después del
enfriamiento, se agregó metanol (50 mL) y la mezcla de
reacción se agitó por 1 hr. La Solución se concentró, se
diluyó con AcOEt y se lavó con HCl 3N y salmuera. La fase
15 orgánica se secó y se concentró para dar un residuo crudo, el
cual se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt
9:1) para obtener una mezcla del compuesto del título y
éster metílico del ácido 2,4-diclorofenil-acético (1.3 g).

Esta mezcla se disolvió en tetracloruro de carbono
20 (20 mL), después se agregaron N-bromosuccinimida (0.89 g) y
2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0.05 g) y la mezcla de
reacción se calentó a reflujo y se irradió por 3 ½ hr. La
solución se concentró, se diluyó con AcOEt y se lavó con
solución saturada de Na₂CO₃ y salmuera. La fase orgánica se

secó y se concentró para dar un residuo crudo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 9:1) para dar el compuesto del título (1.14 g de un aceite amarillo pálido).

5 NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.72 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.30 (dd, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.81 (s, 3H).

Intermediario 28

Éster metílico del ácido bromo-(3,4-dicloro-fenil)-acético

10 DMF (0.1 mL) y cloruro de oxalilo (1.7 mL) se agregaron a una solución de ácido 3,4-diclorofenilacético comercial (2 g) en DMF (100 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 1 ½ hr. Después del enfriamiento, se agregó metanol (50 mL) y la mezcla de reacción se agitó por 1
15 hr. El solvente se evaporó y el compuesto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 9:1) para obtener el éster metílico que se disolvió en tetracloruro de carbono (60 mL). Se agregaron N-bromosuccinimida (2.06 g) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (0.2 g) y la mezcla de
20 reacción se calentó a reflujo y se irradió por 2 hr. La solución se concentró, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de Na₂CO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó enseguida con Na₂SO₄ y se concentró para dar un residuo crudo, el cual se purificó mediante cromatografía

instantánea (CH/AcOEt 9:1) para obtener el compuesto del título (2.0g) como un aceite.

NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7.70 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.80 (s, 3H)

5

Intermediario 29

3-(2,4-Dicloro-fenil)-piperazin-2-ona.

A una solución del intermediario 27 (1.14 g) en EtOH (20 mL) se agregaron etóxido de sodio (0.34 g) y etilendiamina (0.54 mL) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente por 15 hr. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía instantánea para dar el compuesto del título (0.35g) como una espuma blanca.

NMR (DMSO): δ (ppm) 7.87 (amplitud, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.41, 7.37 (d+dd, 2H), 4.63 (s, 1H), 3.32, 3.14 (m+m, 2H), 3.02-2.90, 2.84 (m+m, 3H).

Intermediario 30

3-(3,4-Dicloro-fenil)piperazin-2-ona

A una solución del intermediario 28 (2.0g) en EtOH (100 mL) se agregaron etóxido de sodio (0.60 g) y etilendiamina (0.95 mL) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente por 15 hr. El solvente se evaporó y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con

salmuera. La fase orgánica se concentró para dar el compuesto del título (2.0 g, como una espuma blanca).

NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.60 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.32, (dd, 1H), 5.91 (sa, 1H), 4.53 (s, 1H), 3.6-3.1 (m+m, 4H).

5

Intermediario 31

Cloruro de 3-Oxo-2-fenil-piperazin-1-carbonilo

A una solución agitada de trifosgeno (0.558g) en DCM (10 mL), se agregó piridina (0.46 mL) a 0°C y, después de 10 min, 3-fenil-piperazin-2-ona (1 g). El baño de hielo se removió y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró y el producto se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 1:1) para dar el compuesto del título (0.253 g) como una 15 espuma.

NMR (CDCl₃): δ (ppm): 7.45-7.35 (m, 5H); 6.81 (bs, 1H); 6.61 (bs, 1H); 5.99 (s, 1H); 4.3-4.2 (m, 1H); 3.7-3.3 (m, 3H).

Intermediario 32

20 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-3-oxo-piperazin-1-carboxílico

A una solución del intermediario 25 (63 mg) en MeOH anhidro (6.1 mL), a la temperatura ambiente, bajo N₂, se agregó Pd/10% C (7 mg, 10% en peso). La mezcla de reacción

se colocó bajo una atmósfera de H_2 y se agitó a la temperatura ambiente por 2 hr. El catalizador se filtró (papel filtro) y el solvente se evaporó. La 3-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-2-ona (64 mg) se secó bajo un alto vacío y se disolvió en DCM anhidro (4.0 mL), a $0^\circ C$, bajo N_2 y TEA (85 μL). Después, se agregó gota a gota una solución de trifosgeno (37 mg) en DCM anhidro (2 mL). La reacción se agitó a $0^\circ C$ por 2 hr. A esta solución se agregaron DIPEA (107 μL) y clorhidrato de N-metil-bis(trifluorometil)-bencilamina (108 mg). La solución se agitó a la temperatura ambiente por 18 hr. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con HCl 1N (1x) y se secó. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (AcOEt) para dar el compuesto del título como un sólido blanco (93 mg).

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 7.79 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.20 (bs, 1H), 6.91-6.84 (m, 1H), 6.07 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.58-4.47 (dd, 1H), 3.49 (m, 4H), 2.85-2.39 (s, 6H).

20 Intermediario 33

(3,4-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(4-fluoro-fenil)-3-oxo-piperazin-1-carboxílico.

El intermediario 26 (0.135 g) se disolvió en MeOH (5 mL) y la temperatura se bajó a $0^\circ C$, después se agregó

cuidadosamente NaBH_4 (0.102 g). Después de 2 hr la reducción se completó, el solvente se removió bajo presión reducida y se agregó DCM. La fase orgánica se lavó con H_2O y salmuera antes de secarse sobre Na_2SO_4 . La 3-(4-Fluoro-fenil)-piperazin-2-ona cruda (0.140 g) se secó bajo alto vacío y se disolvió en DCM anhidro (5 mL), a 0°C y se agregó TEA 0.433) gota a gota. A esta solución se agregó una solución de trifosgeno (0.09g) en DCM seco (3mL), a 0°C , bajo una atmósfera inerte. La temperatura se mantuvo a 0°C por 3 hr, después se agregaron DIPEA (0.4 mL) seguida por clorhidrato de 3,5-bistrifluorometil-metil-amina (0.27 g). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante toda la noche antes de ser diluida con DCM y se lavó con una solución 1N de HCl , H_2O y salmuera. La fase orgánica se secó y el producto crudo obtenido después de la evaporación del solvente, se purificó mediante cromatografía instantánea (AcOEt), dando el compuesto del título como una espuma (0.2 g).

NMR (DMSO): δ (ppm) 8.14 (bs, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.49 (dd, 2H), 3.5-3.25 (m, 4H); 2.80 (s, 3H).

Intermediario 34

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 3-oxo-2-fenil-piperazin-1-carboxílico.

A una solución agitada del intermediario 31 (0.239 g) en DMF (5 mL), se agregaron DIPEA (0.41 mL) y clorhidrato de 3,5-bistrifluorometil-metil-amina (0.366 g). Después de 3 horas la mezcla de refrescó con salmuera y la capa acuosa se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó y se concentró a la presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía instantánea (AcOEt) para dar el compuesto del
10 título (0.429 g).

NMR (CDCl₃): δ (ppm): 7.79(bs, 1H); 7.67(bs, 2H); 7.50(d, 2H); 7.35(m, 3H); 5.98(s, 1H); 5.43(s, 1H); 4.63-4.32(dd, 2H); 3.88-3.56(m, 2H); 3.50-3.30(m, 2H); 2.81 (s, 3H).

15 Intermediario 35

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2,4-dicloro-fenil)-3-oxo-piperazin-1-carboxílico.

A una solución del intermediario 29 (0.33 g) en DCM (30 mL), se agregaron, TEA (0.65 mL) y, gota a gota, una
20 solución de trifosgeno (0.23 g) en DCM (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente por 1 ¼ hr, después se concentró y se purificó mediante cromatografía instantánea, para dar cloruro de 2-(2,4-dicloro-fenil)-3-oxo-piperazin-1-carbonilo (0.3 g, espuma blanca). El último se

disolvió en DCM (30 mL), después se agregaron DIPEA (0.13 mL) y clorhidrato de (3,5-bistrifluorometilbencil)-metil-amina (0.32 g). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 3 hr, después se lavó con solución de HCl 1N y salmuera. La fase orgánica se seco enseguida y se concentró para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (desde 100% de AcOEt a AcOEt/MeOH 8:2) para obtener el compuesto del título (0.45 g) como una espuma blanca.

10 NMR (DMSO) δ (ppm) 8.30 (bs, 1H), 7.96 (bs, 1H), 7.73 (bs, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.35, 7.33 (d+dd, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 3.39, 3.25 (m+m, 4H), 2.76 (s, 3H).

Intermediario 36

15 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-3-oxo-piperazin-1-carboxílico.

A una solución del intermediario 30 (0.413 g) en DCM (40 mL), se agregaron TEA (1.4 mL), y gota a gota, una solución de trifosgeno (0.25 g) en DCM (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente por 1 ¼ hr, después de agregaron DIPEA (0.6 mL) y clorhidrato de (3,5-bistrifluorometilbencil)-metil-amina (0.54 g). La mezcla de reacción se agitó a reflujo por 3 hr, después se lavó con una solución 1N de HCl y salmuera. La fase orgánica se secó

enseguida y se concentró, para dar el producto crudo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (desde 100% de AcOEt a AcOEt/MeOH 8:2) para dar el compuesto del título (0.13 g, espuma blanca).

5 NMR (DMSO) δ (ppm) 8.24 (bs, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.49 (dd, 2H), 3.5- 3.25 (m+m, 4H), 2.82 (s, 3H).

Intermediario 37

10 Éster 1-(R)-feniletílico del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil-carbamoil)-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)piperazin-1-carboxílico (diastereómero 1) (37a)

Éster 1-(R)-feniletílico del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil-carbamoil)-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)piperazin-1-
15 carboxílico (diastereómero 2) (37b)

A una solución de carbonil diimidazol (402 mg) en DCM (8.3 mL), a la temperatura ambiente, bajo N₂, se agregó alcohol (R)-sec-feniletílico (0.3 mL). La solución se agitó a la temperatura ambiente por 1 hr. Se agregó a la solución el
20 Ejemplo 11 (790 mg) en acetonitrilo anhidro (8.3 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 50°C sin condensador de agua para evaporar el DCM. Un condensador de agua se ajustó entonces y al mezcla de reacción se sometió a reflujo por 4 hr. el solvente se evaporó entonces y el residuo se fraccionó

entre AcOEt/HCl 1N. las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2x). Se seco entonces y el solvente se evaporó. El aceite crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 8:2).

5 Las fracciones mezcladas se recromatografiaron usando las mismas condiciones. Se obtuvieron los Intermediarios 37a (242 mg) y 37b (152 mg), como espumas blancas.

Intermediario 37a: NMR (DMSO) δ (ppm): 7.90 (s, 1H); 7.67 (s, 2H); 7.37-7.24 (m, 6H); 6.95 (dd, 1H); 6.81 (m, 1H); 5.75 (q, 10 1H); 4.60-4.41 (dd, 2H); 4.52 (m, 1H); 3.83-3.00 (m, 6H); 2.88 (s, 3H); 2.33 (s, 3H); 1.48 (d, 3H).

Intermediario 37b: NMR (DMSO) δ (ppm): 7.90 (s, 1H); 7.67 (s, 2H); 7.4-7.27 (m, 6H); 6.95 (dd, 1H); 6.80 (m, 1H); 5.74 (q, 1H); 4.60-4.40 (dd, 2H); 4.50 (m, 1H); 3.79 (m, 3H); 3.00 (m, 15 3H); 2.87 (s, 3H); 2.29 (s, 3H); 1.46 (d, 3H).

Intermediario 38

Éster 1-(R)-fenil-etílico del ácido 4-([1-(S)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-carbamoil)-3-(S)-(4-fluoro-
20 2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico (diastereómero 1) (38a)
Éster 1-(R)-fenil-etílico del ácido 4-([1-(S)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-carbamoil)-3-(R)-(4-fluoro-
2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico (diastereómero 2) (38b)

A una solución de 1,1'-carbonildiimidazol (0.163 g) en DCM (5 mL) se agregó alcohol (R)-sec-feniletílico (0.122 g), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 30 min. Después se agregó una solución del ejemplo 10 (0.250 g) en acetonitrilo (5 mL), y la mezcla se sometió a reflujo por 4 hr. La mezcla se enfrió y se agregó AcOEt. La fase orgánica se lavó con HCl 1N (2 x 50 mL) y salmuera, se secó y se concentró para dar la mezcla cruda de diastereoisómeros, la cual se separó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 8:2) para obtener el compuesto del título 38a (diastereoisómero 1 - 0.08 g) y el compuesto del título 38b (diastereoisómero 2 - 0.08 g).

Intermediario 38a: NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7.74 (s, 1H); 7.52 (s, 2H); 7.40-7.24 (m, 5H); 7.18 (m, 1H); 6.87 (m, 1H); 6.80 (m, 1H); 5.86 (q, 1H); 5.57 (q, 1H); 4.7-4.46 (m, 1H); 3.98 (m, 2H); 3.44-2.96 (m, 4H); 2.77 (s, 3H); 2.36 (s, 3H); 1.54 (m, 6H).

Intermediario 38b NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7.74 (s, 1H); 7.53 (s, 2H); 7.40-7.26 (m, 5H); 7.16 (m, 1H); 6.87 (m, 1H); 6.78 (m, 1H); 5.86 (q, 1H); 5.57 (m, 1H); 4.62 (m, 1H); 4.04 (m, 1H); 3.84 (m, 1H); 3.50-3.04 (m, 4H); 2.76 (s, 3H); 2.41 (s, 3H); 1.56 (m, 6H).

Intermediario 39

97 ~~84~~(+)(S)-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)piperazin-2-onaMétodo A

A una suspensión del intermediario 25 (35 g) en AcOEt (900 mL), se agregó ácido L(+)-Mandélico (27.3 g). La
5 suspensión se agitó a la temperatura ambiente por 1 hr, después a 3-5°C por 2 hr, se filtró y se secó bajo vacío a la temperatura ambiente para obtener L(+)-mandelato de 3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-2-ona (37 g), la cual se suspendió en AcOEt (370 mL) y se calentó a reflujo hasta la
10 solubilización completa, entonces se enfrió a la temperatura ambiente y se agitó por otras 2 hr, se filtró, se lavó con AcOEt (150 mL) y se secó bajo vacío, obteniéndose (+)-L-mandelato 3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-5,6 pirazin-2-ona (30.4 g) como un sólido blanco. Este material (30.4 g) se suspendió
15 en AcOEt (300 mL) y se trató con NaOH (0.73M, 155 mL) saturado con NaCl. La fase orgánica se lavó entonces con agua (90 mL). La fase acuosa se extrajo 4 veces con AcOEt (90 mL). La fase orgánica combinada (1800 mL) se secó sobre 10 g de Na₂SO₄ y se concentró bajo vacío, obteniéndose el
20 compuesto del título (25.04 g) como una espuma blanca.

Método B

A una suspensión, calentada a 45°C del intermediario 25a (168 g) en Acetato de Etilo (2000 mL) se agregaron ácido l(+)-mandélico (116 g) y 3,5-dicloro-

salicilaldehído (10.8 g). La solución se agitó por 30 min a 45°C, después se sembró con cristales de L(+)-mandelato-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-2-ona (0.4 g). La suspensión obtenida se agitó bajo nitrógeno atmosférico a 45 °C por 16 horas, después se agitó por otras 4 hr a 0°C, se lavó con Acetato de Etilo enfriado (2x200 mL) después se secó bajo vacío a la temperatura ambiente por 2 horas, para obtener L(+)-mandelato-3-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-2-ona (126.22 g) como un sólido blanco/amarillento el cual se suspendió en DCM (2760 mL), después se agregó NaOH 0.8M en salmuera (17.35 g de NaOH en 530 mL de salmuera). La fase orgánica se lavó entonces con salmuera (380 mL) y la fase acuosa se extrajo en forma contraria cuatro veces con DCM (4x1500 mL). La fase orgánica combinada se secó y se concentró para obtener el compuesto del título (60.35 g).

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm) 7.77 (bm, 1H); 7.24 (dd, 1H); 6.96 (dd, 1H); 6.92 (td, 1H); 4.43 (s, 1H); 3.30 (m, 1H); 3.14 (m, 1H); 2.92 (m, 1H); 2.82 (m, 2H); 2.33 (s, 3H).

HPLC: Chiralcel OJ (4.6X250mm) de Daicel; Fase Móvil:n-Hexano/Etanol 80:20 v/v; Flujo: 1 mL/min; Detector:UV @ 265nm (o 210 nm para las señales más altas); Fase de Disolución:n-Hexano/Etanol 80/20 v/v; Concentración de la Muestra 1 mg/ml; Inyección:5 uL; Tiempos de Retención: 2:8.4 min. [α]_D(solvente CHCl₃, Fuente: Na; Volumen de Células [ml]: 1;

longitud de la trayectoria celular [dm]:1; temperatura de la célula [°C]:20; Longitud de onda [nm]: 589; Conc. De la Muestra [% p/v] :1.17)=+17.9.

5 Intermediario 40

[1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etilo]-metil-amida del ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-3-oxo-piperazin-1-carboxílico (40a)

10 [1-(S)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etilo]-metil-amida del ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-3-oxo-piperazin-1-carboxílico (-40b)

A una solución del intermediario 39 (12.1 g) en DMC anhidro (270 mL), se agregó TEA (16.4 mL). La solución se enfrió a 0°C y se agregó gota a gota una solución de 15 trifosgeno (7.3 g) en DCM anhidro (60 mL) durante 40 min. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 4 hr y se trajo de vuelta a la temperatura ambiente. Se agregó entonces DIPEA (20.2 mL), seguido por una solución de [1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etilo]-metil-amina (23.6 g) en 20 acetonitrilo (300 mL) y una cantidad adicional de acetonitrilo (300 mL). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C (baño de aceite T°C) sin un condensador de agua para evaporar el DCM. Cuando la temperatura interna hubo alcanzado 70°C, el matraz se equipó con un condensador de agua, y la

mezcla de reacción se calentó a 70°C por unas 2 hr adicionales (4 hr en total). Se llevó de vuelta a la temperatura ambiente y el solvente se evaporó. El residuo se fraccionó entre DCM/HCl al 2% y las fases se separaron. La
5 capa acuosa se extrajo con DCM (1x) y los extractos orgánicos combinados se secaron. Los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó para dar una mezcla cruda de los compuestos del título, los cuales se purificaron mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 8:2) para obtener los compuestos del
10 título 40a (8.8 g) y 40b 9.0 g como espumas blancas.

NMR (¹H, DMSO-d₆): δ 8.16 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.19 (dd, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.87 (td, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.14 (q, 1H), 3.45-3.2 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.56 (d, 3H).

15 Intermediario 40b: NMR (1H, DMSO-d₆): δ 8.16 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.19 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.90 (td, 1H), 5.29 (q, 1H), 5.28 (s, 1H), 3.45-3.15 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.52 (d, 3H).

20 Intermediario 41

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-etil-amida del ácido 4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etilo]-2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico

98

A una solución del ejemplo 8 (0.05 g) en DMF anhidro (1 mL), bajo N₂, a la temperatura ambiente, se agregaron TEA (40 µL) y N-(2-bromoetil)-ftalamida (28 mg). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C por 5 hr y después se enfrió a la temperatura ambiente. Se vertió en NaCl acuoso saturado y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2x) y el solvente se evaporó. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 1:1) para dar el compuesto del título (0.25 g) como un aceite amarillo.

NMR (DMSO) δ (ppm) 7.94 (s, 1H), 7.80-7.90 (m, 4H), 7.67 (s, 2H), 7.33 (m, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.45 (td, 1H), 4.60 (d, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.27 (s, 3H).

IR (Nujol) (cm⁻¹) 1650-1773.

MS (m/z) 651 [MH], 673 [M+Na]⁺.

Intermediario 42

20 1-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-propan-1,2-diona

1) A una suspensión de toneaduras de magnesio (283 mg) en THF anhidro (3 mL) a la temperatura ambiente, bajo N₂ se agrego un pequeño cristal de I₂, seguido por 10% de una solución de 1-bromo-4-fluoro-2-metil-benceno (2.0 g) en THF

anhidro (8.0 mL). La suspensión se calentó lentamente (pistola de calor) hasta que el color café desapareció. El bromuro restante se agregó gota a gota, manteniendo caliente la mezcla de reacción (50-60 °C) con un baño de aceite.

5 Después de que la adición se completo (15 min), la suspensión se agitó a 70°C hasta que las toneaduras de magnesio hubieron reaccionado casi completamente (2 hr). La nueva solución café se uso en el siguiente paso.

2) Una solución de LiBr (2.26 g) en THF anhidro (26
10 mL) se agregó gota a gota una suspensión de CuBr (1.82 g) en THF anhidro (26 mL). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente por 1 h. la mezcla de reacción se llevo entonces a -78°C y se agregó gota a gota la solución de Grignard preparada arriba, seguida por cloruro de piruvilo
15 (1.13 g). La mezcla de reacción se agitó a -78°C por 2 hr. El THF se evaporó y el residuo se recupero en AcOEt. La capa orgánica se lavó con NH₄Cl acuoso saturado (2x) se secó y se evaporó a una aceite crudo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (CH₂/AcOEt 95:5), para dar el
20 compuesto del título como un aceite amarillo (0.58 g).

NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7.68 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 2.56-2.52 (2s, 6H).

IR (pélícula) (cm⁻¹) 1712, 1674.

Intermediario 43**5-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-6-metil-2,3-dihidro-pirazina**

A una solución del intermediario 42 (0.58 g) y etilendiamina (0.22 mL) en tolueno (13 mL), a la temperatura ambiente, bajo N₂, se agregó Na₂SO₄ anhidro (2 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 6 hr. Se enfrió entonces a la temperatura ambiente y se filtró. Los sólidos se enjuagaron con DCM. El solvente se evaporó y el aceite crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (AcOEt), para dar el compuesto del título como un aceite naranja (0.44 g).

NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7.18 (m, 1H), 7.0-6.9 (m, 2H), 3.6-3.45 (2m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.88 (t, 3H).

IR (Película) (cm⁻¹) 1612, 1530.

MS (m/z) 204 [M]⁺.

Intermediario 44**Éster bencílico del ácido 2-Metil-3-(2-metil-4-fluoro)-fenil-piperazin-1-carboxílico.**

A una solución del intermediario 43 (554 mg) en MeOH anhidro (11 mL), bajo N₂, a la temperatura ambiente, se agregó Pd/10% de C (110 mg) y la mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de H₂ por 2 hr. El catalizador se filtró entonces (papel filtro) y se enjuagó con AcOEt. El solvente se evaporó y el residuo se secó bajo vacío. Se obtuvo 2-(4-

fluoro-2-metil-fenil)-3-metil-piperazina, como un aceite
marillo (565 mg) y se disolvió en DCM anhidro (27 mL), a -
5°C, bajo N₂. Se agregaron a esta solución TEA (549 µL) y
cloruro de benciloxicarbonilo (426 µL). La solución se agitó
5 a -5°C por 2 hr, después se vertió en NaHCO₃ acuoso
saturado/DCM y las fases se separaron. La capa acuosa se
extrajo con DCM (1x) y los extractos organicos combinados se
secaron. Los solidos se filtraron y el solvente se evaporó.
El aceite crudo se purifico mediante cromatografia
10 instantánea (CH/AcOEt 1:1) para dar el compuesto del título,
se obtuvo como un aceite amarillo (111 mg).

NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7.45-7.36 (m, 6H), 6.86 (m, 2H), 5.17 (m,
2H), 4.48-4.36 (m, 1 H), 4.09-4.04 (2d, 1 H), 4.05-3.94 (2bd,
1 H), 3.25-2.88 (m, 3H), 2.40 + 2.28 (2s, 3H), 0.97 + 0.96
15 (2d, 3H).

IR (Película) (cm⁻¹) 1688.

MS (m/z) 343 [MH]⁺.

Intermediario 45

20 Éster bencílico del ácido 4-[(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-
metil-carbamoil]-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilpiperazin-
1-carboxílico

A una solución del intermediario 44 (358 mg) en DCM anhidro (15 mL), a 0°C, bajo N₂, se agregó TEA (292 µL). A esta solución se agregó una solución de trifosgeno (140 mg) en DCM anhidro (6 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 2 hr.

A esta solución se agregaron DIPEA (181 µL) y clorhidrato de N-metil-bis(trifluorometil)bencilamina (370 mg). La solución se agitó a la temperatura ambiente por 18 hr. Se diluyó entonces con DCM, se lavó con ácido cítrico al 10 % (1x), y se secó. El solvente se evaporó y el aceite crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 6:4) para dar el compuesto del título (545 mg) como una espuma blanca.

NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7.76 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.34-7.30 (m, 5H), 7.00 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 5.2-5.1 (dd, 2H), 4.75 (d, 1H), 4.30 (d, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.54-3.40 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.05 (d, 3H).

IR (Película) (cm⁻¹) 3437, 1705, 1664.

MS (m/z) 626 [MH]⁺.

Intermediario 46

3-(2-Metil-4-fluoro-fenil)-5-metil-5,6-dihidro-1H-pirazin-2-ona

Bajo una atmósfera inerte, el intermediario 23 (0.2 g) se disolvió en tolueno seco (5 mL), después se agregó gota a gota 1,2-diaminopropano (0.102 mL), seguida por Na_2SO_4 (0.2 g) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo por 2 hr; los sólidos se filtraron y el producto crudo obtenido después de la evaporación del solvente, se purificó mediante cromatografía instantánea (AcOEt), dando el compuesto del título, en una mezcla con 3-(2-Metil-4-fluoro-fenil)-6-metil-5,6-1H-pirazin-2-ona (0.200g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ (ppm) 8.42 (bs, 1 H), 7.24 (m, 1 H), 7.02 (m, 2H), 3.85 (m, 1 H), 3.40 (dt, 1 H), 3.13 (t, 1 H), 2.18 (s, 3H), 1.25 (d, 3H).

IR (Nujol) (cm^{-1}) 3450, 1682, 1614. MS (m/z) 221 $[\text{MH}]^+$.

15 Intermediario 47

3-(2-Metil-4-fluoro-fenil)-5-metil-piperazin-2-ona (mezcla de enantiómeros sin)

El Intermediario 46 (0.180 g) se disolvió en MeOH (4 mL) y se agregó Pd/10% C (36 mg). La reducción se completó después de 2 hr. La mezcla de reacción se filtró sobre un cojín de celita, el solvente se removió bajo presión reducida y el producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (AcOEt/MeOH 9:1), dando una mezcla 9:1 del compuesto del título y los enantiómeros anti (0.110 g).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ (ppm) 7.88 (s, 1 H), 7.07-6.92 (m, 3H), 4.48 (s, 1 H), 3.3 (m, 1 H), 2.91 (m, 2H), 2.65 (bs, 1 H), 2.34 (s, 3H), 0.95 (d, 3H).

IR (Nujol) (cm^{-1}) 3441, 3285, 1675.

5 MS (m/z): 223 [MH] $^+$.

10 Intermediario 48

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2-Metil-4-fluoro-fenil)-3-oxo-piperazin-6-metil-1-carboxílico;
mezcla de los enantiomeros sin

A una solución del intermediario 47 (0.105 g) y
15 trietilamina (0.197 mL) en DCM seco (5 mL) se le añadió gota a gota, a 0°C , una solución de trifosgeno (0.056 g) en DCM seco (3 mL) bajo una atmósfera inerte. La temperatura se mantuvo a 0°C por 3 horas, antes de la adición de DIPEA (0.3 mL) seguida por el clorhidrato de 3,5-bistrifluorometil-
20 metil-amina (0.166 g). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante la noche antes de ser diluida con el DCM y se lavó con una solución de HCl 1N, H_2O y salmuera en la secuencia. La fase orgánica se secó y el producto crudo obtenido después de la evaporación del

solvente se purificó por una cromatografía instantánea (AcOEt/MeOH 9:1) dando el compuesto del título como una espuma (0.085 g).

^1H NMR (DMSO) δ (ppm) 8.08 (bt, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.13 (t, 1 H), 6.87 (d, 1H), 6.79 (t, 1H), 5.21 (s, 1 H), 4.51 (dd, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.18 (m, 1 H), 2.77 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.20 (d, 3H).

IR (Nujol) (cm^{-1}) 1675.

MS (m/z): 506 $[\text{MH}]^+$

10 Intermediario 49

Éster metílico del ácido 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-acrílico

Tetraquis (trifenilfosfina) de paladio (331 g), yoduro de cobre (0.414 g) y éster metílico del ácido 2-tributylestanil-2-propénico (2.82 g) se añadieron a una solución de 3,5-(bis-trifluorometil)yodobenceno (1 g) en DMF seco (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó en temperatura ambiente por 16 horas, después se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt. El extracto orgánico se secó, se concentró *in vacuo* y se purificó por medio de una cromatografía instantánea (CH/AcOEt 9:1) para dar el compuesto del título (180 mg).

IR (CDCl_3): 1727 (C=O) cm^{-1} .

NMR (DMSO) δ (ppm) 7.95 (s, 1 H); 7.89 (s, 1 H); 7.87 (s, 1 H); 6.6 (s, 1 H); 6.06 (s, 1 H); 3.87 (s, 3H).

Intermediario 50

5 Éster metílico del ácido 1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-ciclopropanocarboxílico

Hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral - 86 mg) se añadió a una suspensión de yoduro de trimetilsulfoxonio (515 mg) en DMF seco bajo una atmósfera de
10 nitrógeno. La suspensión se agitó en temperatura ambiente por 15 minutos, después se añadió una solución del intermediario 49 (0.58 g) en DMF seco (6 mL). La mezcla se agitó en temperatura ambiente por 30 minutos, después esta se diluyó con salmuera y se extrajo con acetato de etilo. El extracto
15 orgánico se secó, se concentró *in vacuo* y se purificó por medio de una cromatografía instantánea (CH/AcOEt 9:1) para dar el compuesto del título (90 mg) como un aceite incoloro.

Intermediario 51

20 Acido 1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-ciclopropancarboxílico

A una mezcla del intermediario 50 (90 mg) e hidróxido de litio (55.4 mg) en metanol (10 ml) se calentó con reflujo por 2 horas. El extracto orgánico se concentró *in vacuo* y se fraccionó entre una solución saturada de cloruro

de amonio y AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (80 mg) como un aceite incoloro.

5 Intermediario 52

Éster ter-butilico del ácido 4-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-ciclopropilcarbamoil]-3-(8)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico

TEA (150 µL) y difenilfosforilazida (175 µL) se
añadieron a una solución del intermediario 51 (80 mg) en
tolueno seco (25 mL) previamente enfriado a 0°C bajo una
atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a la temperatura
ambiente por 3 horas, después el intermediario 54 (88 mg) se
añadió y la mezcla se calentó a 100°C por 1 hora. La mezcla
se le permitió enfriarse a la temperatura ambiente y se
fraccionó entre agua y AcOEt. La fase orgánica se secó, se
concentró *in vacuo* y el residuo se purificó por medio de una
cromatografía instantánea (CH/AcOEt 6:4) para dar el
compuesto del título (80 mg) como un aceite incoloro (90 mg).

NMR (DMSO) δ (ppm) 7.75 (bs, 1H), 7.67 (bs, 2H), 7.29 (bs, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.86 (dt, 1H); 5.17 (t, 1H), 3.75-3.42 (m, 5H), 3.18 (m, 1 H), 2.29 (s, 3H), 1.3 (s, 9H); 1.3-1.1 (m, 4H).

MS: m/z = 590 [M+H]⁺.

Intermediario 53

5 **Éster ter-butílico del ácido 4[1-(3,5-Bis-trifluorometil-
fenil)-ciclopropil]-metil-carbamoyl]-3-(S)-(4-fluoro-2-metil-
fenil)-piperazin-1-carboxílico**

Ter-butóxido de sodio (38.5 mg) se añadió a una solución del intermediario 52 (80 mg) en THF seco. La solución se agitó a la temperatura ambiente por 10 minutos, después el yoduro de metilo (40 µL) se añadió y la agitación continuo por 1 hora. La mezcla se subdividió entre agua y AcOEt. La fase orgánica se secó, se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (90 mg).

15 NMR (DMSO) δ (ppm) 7.8 (bs, 1H), 7.38 (dd, 1 H), 7.34 (bs, 2H), 6.97 (dd, 1 H), 6.93 (dt, 1H); 4.5 (bm, 1 H), 3.64-2.97 (m, 9H), 2.28 (s, 3H), 1.38 (bs, 9H); 1.36-1.24 (2m, 4H).

MS: m/z = 604 [M+H]⁺, 626 [M+Na]⁺

20 **Intermediario 54**

**1-(Ter-Butoxicarbonil)-3-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-
piperazina**

Dicarbonato de di-ter-butilo (271 mg) se añadió a una solución del intermediario 81 (301 mg) y TEA (315 µL) en

DCM (10 ml) previamente enfriado a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a 0°C por 40 minutos, después se concentró *in vacuo*. El residuo se subdividió entre agua y AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de una cromatografía instantánea. (CH/AcOEt 6:4) para dar el compuesto del título (80 mg) como una goma incolora.

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.52 (m, 1H); 7.07-6.98 (m, 2H); 3.94-3.74 (m, 3H); 3.0-2.5 (m, 4H); 2.33 (s, 3H); 1.4 (s, 9H).

10

Intermediario 55

3-(3,5-Bis-trifluorometil-benzoil)-1-vinil-pirrolidin-2-ona

Trimetilsilildiazonmetano (11.5 mL) se añadió gota a gota a una solución de ácido 3,5-bis-(trifluorometil)benzoico (2 mg) en tolueno seco (20 mL) y metanol (0.5 ml) previamente enfriado a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a la temperatura ambiente por 1 hora, después se concentró *in vacuo* para dar éster metílico del ácido 3,5-bis-(trifluorometil)-benzoico (2 g) como un aceite incoloro. Una solución de éster metílico del ácido 3,5-bis-(trifluorometil)-benzoico (2 g) y 1-vinil-2-pirrolidinona (863 μ L) se añadió a una mezcla de hidróxido de sodio (suspensión al 60% en aceite mineral-0.41 g) en tolueno seco (30 mL) previamente calentado con reflujo. La

mezcla se agitó por 12 horas, después se fraccionó entre una solución saturada de cloruro de amonio y AcOEt. La fase orgánica se secó, se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó por medio de una cromatografía instantánea (CH/AcOEt 8:2) para dar el compuesto del título (1.6 g) como un aceite de color beige.

MS: $m/z = 352$ $[M+H]^+$.

10

Intermediario 56

5-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)3,4-dihidro-2H-pirrol

A una solución del intermediario 55 (1.6 g) en THF (30 mL) se añadió gota a gota durante 1.5 horas como una solución hirviente de HCl 6 N (50 mL) destilando al mismo tiempo el THF. Al término de la adición, el aparato de destilación se removió y el reflujo se continuó por otras 4 horas. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió una solución de KOH al 30% hasta que se alcanzó un pH=12. El compuesto se extrajo con DCM (4 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron, se concentraron *in vacuo* y el residuo se purificó por medio de una cromatografía instantánea (CH/AcOEt 7:3) para dar el compuesto del título (100 mg) como un aceite amarillo pálido.

NMR (DMSO) δ (ppm) 8.38 (s, 2H); 8.22 (s, 1 H); 4.0 (t, 2H),
3.03 (tt, 2H); 1.99 (m, 2H).

MS: m/z = 282 $[M+H]^+$.

5 Intermediario 57

2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)pirrolidina

borohidruro sodio (1.5 eq) se añadió a una solución del intermediario 56 (100 mg) en metanol (5 ml) previamente enfriado a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución
10 se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt. El extracto orgánico se secó y se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (103 mg) como un aceite amarillo pálido.

15 Intermediario 58

Éster ter-butílico del ácido 4-[2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-carbonil]-3-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico (58a enantiómero A) éster ter-butílico del ácido 4-[2-(3,5-Bis-trifluoro-fenil)-pirrolidin-1-carbonil]-3-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-
20 carboxílico (58b enantiómero B)

A una solución de trifosgeno (47 mg) en DCM (2 mL) se añadió gota a gota a una solución del intermediario 54 (103 mg) y TEA (97 μ L) en acetonitrilo (3 mL) previamente

enfriado a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a la temperatura ambiente por 2 horas, después el intermediario 56 (103 mg) se añadió y la solución se calentó con reflujo por 5 horas. Después de enfriar a la temperatura ambiente, la solución se diluyó con agua y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó, se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó por medio de una cromatografía instantánea (CH/AcOEt desde 8:2 a 7:3) para dar el compuesto del título 58a (15 mg) y el compuesto del título 58b (20 mg).

Intermediario 59

Ácido 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)pent-4-enoico

Butil litio (1.6 M en hexano-1.7 mL) se añadió a una solución de diisopropilamina (4.88 g) en THF seco (40 mL) previamente enfriado a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se permitió calentarse a 0°C y se agitó a esta temperatura por 1 hora. Enseguida, la solución se enfrió a -78°C y se añadió una solución de ácido 3,5-(bis-trifluorometil)-fenilacético (3 g) en THF (10 mL). Se permitió a la solución calentarse a 0°C y se agitó a esta temperatura por 2 horas. La solución se enfrió otra vez a -78°C y se añadió yoduro de 2-propenilo (1.2 mL). La solución se permitió calentarse a la temperatura ambiente por 3 horas.

La solución se refrescó con HCl 5N hasta un pH=2 y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó, se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó por medio de una cromatografía instantánea (CH/AcOEt 75:25) para dar el compuesto del título
5 (2.4 g) como un aceite amarillo.

Intermediario 60

Éster ter-butilico del ácido 4-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-but-3-enilcarbamoil]-3-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-
10 piperazin-1-carboxílico (60a enantiomero A) Éster ter-
butilico del ácido 4-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-but-3-
enilcarbamoil]-3-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-
carboxílico (60b enantiomero B)

TEA (885 µL) y difenilfosforilazida (1.3 g) se
15 añadieron a una solución del intermediario 59 (500 mg) en tolueno seco (25 mL) previamente enfriado a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a la temperatura ambiente por 3 horas, después se añadió el 54 (521 mg) y la mezcla se calentó a 100°C por 1 hora. La mezcla se permitió
20 enfriarse a la temperatura ambiente y se subdividió entre agua y AcOEt. La fase orgánica se secó, se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó por medio de una cromatografía instantánea (CH/AcOEt desde 8:2 a 7:3) para dar el compuesto

del título 60a (480 mg) y el compuesto del título 60b (450 mg) como una espuma blanca.

- Intermediario 60a NMR (DMSO) δ (ppm) 7.94 (s, 2H); 7.84 (s, 1
5 H); 7.14 (t, 1H); 6.94 (dd, 1H), 6.84 (dt, 1H); 6.66 (d, 1H);
5.62 (m, 1H); 5.18 (t, 1H); 5.0-4.9 (m, 2H), 4.84 (m, 1 H);
3.82 (dt, 1 H); 3.75 (m, 1 H); 3.65 (bd, 1 H); 3.43 (bt, 1
H); 3.52 (dd, 1 H); 3.17 (m, 1 H); 2.45 (t, 2H), 2.24 (s,
3H); 1.29(m, 1 H).
- 10 Intermediario 60b NMR (DMSO) δ (ppm) 7.84 (s, 2H); 7.81 (s,
1H); 7.14(t, 1H); 6.97 (dd, 1H), 6.86 (dt, 1H); 6.53 (bd,
1H); 5.66 (m, 1H); 5.15 (t, 1 H); 5.05-4.9 (m, 3H), 3.89 (dt,
1 H); 3.75-3.65 (b, 1 H); 3.63 (bd, 1 H); 3.52 (dd, 1 H);
3.43 (dt, 1H); 3.2 (m, 1 H); 2.5 (t, 2H), 2.3 (s, 3H); 1.28
15 (m, 1 H).

Intermediario 61

- Éster ter-butilico del ácido 4-{2-propenil-[1-(3,5-Bis-
trifluorometil-fenil)-but-3-enil]-carbamoil}-3-(S)-(4-fluoro-
20 2-metil-fenil)piperazin-1-carboxílico (enantiomero A)

ter-butóxido de sodio (245 mg) se añadió a una
solución del intermediario 60a (480 mg) en THF seco (20 mL).
La solución se agitó a la temperatura ambiente por 10
minutos, después se añadió yoduro de 2-propenilo (400 μ L) la

agitación se continuó por 3 horas. La mezcla se subdividió entre agua y AcOEt. La fase orgánica se secó y se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (540 mg).

5 NMR (DMSO) δ (ppm) 7.94 (s, 1 H); 7.79 (s, 2H); 7.28 (dd, 1H); 6.98 (dd, 1H), 6.84 (dt, 1H); 5.63 (m, 1H); 5.46 (m, 1H); 5.18 (t, 1H); 5.14-4.9 (m, 4H), 4.4 (bd, 1H); 3.98 (dd, 1H); 3.86 (dd, 1H); 3.7-3.55 (m, 2H); 3.4-2.7 (m, 4H); 2.32 (s, 3H), 1.36 (s, 9H).

10

Intermediario 62

Éster ter-butilico del ácido 4[2-(3,5-trifluorometil-fenil)3,6-dihidro-2H-piridin-1-carbonil]-3-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico

15 Bis(triciclohexilfosfin)diclororutenio de bencilideno (34 mg) se añadió a una solución del intermediario 61 (540 mg) en DCM seco (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a la temperatura ambiente por 4 horas, después esta se diluyó con una solución

20 saturada de cloruro de amonio y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó, se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó por medio de una cromatografía instantánea (CH/AcOEt 75:25) para dar el compuesto del título (0.35 g) como un aceite de color café.

NMR (DMSO) δ (ppm) 7.87 (s, 1H); 7.74 (s, 2H); 7.29 (dd, 1H); 6.93 (dd, 1H); 6.81 (dt, 1H); 5.8-5.6 (m, 2H); 5.2-4.9 (m, 4H); 4.7 (t, 1H); 4.46 (bs, 1H), 4.0-2.73 (m, 10H), 2.31 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

5

Intermediario 63

1-(ter-Butoxicarbonil)-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazina

El dicarbonato de di-ter-butilo (271 mg) se añadió a una solución del intermediario 7 (301 mg) y TEA (315 μ L) en DCM (10 mL) previamente enfriado a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a 0°C por 40 minutos, después se concentró *in vacuo*. El residuo se fraccionó entre agua y AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró *in vacuo*. El residuo se purificó por medio de una cromatografía instantánea (CH/AcOEt 6:4) para dar el compuesto del título (80 mg) como una goma incolora.

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.52 (m, 1H); 7.07-6.98 (m, 2H); 3.94-3.74 (m, 3H); 3.0-2.5 (m, 4H); 2.33 (s, 3H); 1.4 (s, 9H).

20 Intermediario 64

Éster ter-butílico del ácido 4-[[1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-but-3-enil]-carbamoil}-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico (64a diastereoisómero A) Éster ter-butílico del ácido 4-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-but-3-

enilcarbamoil]-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-
carboxílico (64b diastereoisómero B)

TEA (700 µL) y difenilfosforilazida (812 µL) se
añadieron a una solución del intermediario 59 (400 mg) en
5 tolueno seco (20 mL) previamente enfriado a 0°C bajo una
atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a la temperatura
ambiente por 3 horas, después 400 mg) se añadió y la mezcla
se calentó a 100°C por 1 hora. Se permitió a la mezcla
enfriarse a la temperatura ambiente y se fraccionó entre agua
10 y AcOEt. La fase orgánica se secó, se concentró in vacuo y el
residuo se purificó por medio de una cromatografía
instantánea (CH/AcOEt 8:2) para dar el compuesto del título
64a (340 mg) y el compuesto del título 64b (250 mg).

Intermediario 64a NMR (DMSO) δ (ppm) 7.94 (s, 2H); 7.84 (s, 1
15 H); 7.14(t, 1H); 6.94 (dd, 1H), 6.84 (dt, 1H); 6.66 (d, 1H);
5.62 (m, 1H); 5.18 (t, 1 H); 5.0-4.9 (m, 2H), 4.84 (m, 1 H);
3.82 (dt, 1H); 3.75 (m, 1H); 3.65 (bd, 1H); 3.43 (bt, 1H);
3.52 (dd, 1H); 3.17 (m, 1H); 2.45 (t, 2H), 2.24 (s, 3H); 1.29
(m, 1 H).

20 Intermediario 64b NMR (DMSO) δ (ppm) 7.84 (s, 2H); 7.81 (s, 1
H); 7.14(t, 1H); 6.97 (dd, 1H), 6.86 (dt, 1H); 6.53 (bd, 1H);
5.66 (m, 1H); 5.15 (t, 1H); 5.05-4.9 (m, 3H), 3.89 (dt, 1H);
3.75-3.65 (b, 1H); 3.63 (bd, 1H); 3.52(dd, 1H); 3.43 (dt,
1H); 3.2 (m, 1H); 2.5 (t, 2H), 2.3 (s, 3H); 1.28 (m, 1H).

Intermediario 65

Éster ter-butilico del ácido 4-([1-(3,5-Bis-trifluorometil-
fenil)-but-3-enil]-metil-carbamoyl)-3-(4-fluoro-2-metil-

5 fenil)-piperazin-1-carboxílico (diastereoisómero A)

El ter-butóxido de sodio (28 mg) se añadió a una
solución del intermediario 64a (70 mg) en THF seco (10 mL).
La solución se agitó a la temperatura ambiente por 30
minutos, después el yoduro de metilo (37 µL) se añadió. La
10 reacción era lenta, por eso se añadieron otra cantidad del
ter-butóxido de sodio (28 mg) y yoduro de metilo (37 µL) (2x)
y la agitación se continuó por 18 horas. La mezcla se
fraccionó entre agua y AcOEt. La fase orgánica se secó, se
concentró *in vacuo* y el residuo se purificó por medio de una
15 cromatografía instantánea (CH/AcOEt 8:2) para dar el
compuesto del título como un aceite incoloro (44 mg).

NMR (DMSO) δ (ppm) 7.91 (bs, 1H); 7.68 (bs, 2H); 7.22 (dd,
1H); 6.94 (dd, 1H), 6.78 (dt, 1H); 5.72 (m, 1H); 5.34 (dd,
1H); 5.2-5.06 (2m, 2H), 4.41 (dd, 1H); 3.69 (m, 1H); 3.3-2.75
20 (m, 9H); 2.32 (s, 3H), 1.4 (s, 9H).

Intermediario 66

Éster ter-butílico del ácido 4-{Metil[1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-but-3-enil]-carbamoyl}-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico (diastereoisómero B)

5 Ter-butóxido de sodio (28 mg) se añadió a una
solución del intermediario 64b (70 mg) en THF seco (10 mL).
La solución se agitó a la temperatura ambiente por 30
minutos, después se añadió yoduro de metilo (37 µL). La
reacción era lenta, por eso se añadió otra cantidad de ter-
10 butóxido de sodio (28 mg) y yoduro de metilo (37 µL) (2x) y
la agitación se continuó por 18 horas. La mezcla se fraccionó
entre agua y AcOEt. La fase orgánica se secó, se concentró in
vacuo y el residuo se purificó por medio de una cromatografía
instantánea (CH/AcOEt 8:2) para dar el compuesto del título
15 como un aceite incoloro (44 mg).

NMR (DMSO) δ (ppm) 7.91 (bs, 1H); 7.81 (bs, 2H); 7.25 (m,
1H); 6.94 (m, 1H), 6.84 (m, 1H); 5.62 (m, 1H); 5.14-4.94 (m,
2H); 5.11 (t, 1H); 4.46 (m, 1H); 3.7 (dd, 2H); 3.65-3.32 (m,
2H); 3.3 (m, 1H); 3.0 (m, 1H); 2.76 (m, 2H); 2.76 (s, 3H),
20 2.31 (s, 3H); 1.39 (s, 9H).

Intermediari 67

Éster ter-butílico del ácido 4-{2-propenil-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-but-3-enil]-carbamoil}-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico (diastereoisómero A)

5 Ter-butóxido de sodio (113 mg) se añadió a una solución del intermediario 64a (220 mg) en THF seco (15 mL). La solución se agitó a la temperatura ambiente por 20 minutos, después el yoduro de 2-propenilo (186 µL) se añadió y la agitación se continuó por 3 horas. La mezcla se
10 subdividió entre agua y AcOEt. La fase orgánica se secó y se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (180 mg).

NMR (DMSO) δ (ppm) 7.94 (s, 1H); 7.78 (s, 2H); 7.27 (dd, 1H); 6.97 (dd, 1H), 6.84 (dt, 1H); 5.62 (m, 1H); 5.45 (m, 1H);
15 5.17 (t, 1H); 5.08 (d, 1H); 5.04 (d, 1H); 4.99 (d, 1H), 4.93 (d, 1H); 4.38 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 3.85 (dd, 1H); 3.61 (m, 2H); 3.34 (m, 2H); 3.08 (m, 2H); 2.66 (m, 2H); 2.31 (s, 3H), 1.35 (s, 9H).

Intermediario 68

20 Éster ter-butílico del ácido 4-[2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piperidin-1-carbonil]-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico (diastereoisómero A)

Bis(triciclohexilfosfina)diclororutenio de bencilideno (5% en mol 7.7 mg) se añadió a una solución del

intermediario 67 (120 mg) en DCM seco (5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a la temperatura ambiente por 4 horas, después esta se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó, se concentró *in vacuo* y el se purificó por medio de una cromatografía instantánea (CH/AcOEt 7:3) para dar el compuesto del título (85 mg) como un aceite café.

NMR (DMSO) δ (ppm) 7.9 (s, 1 H); 7.69 (s, 2H); 7.26 (dd, 1H); 6.95 (dd, 1H), 6.82 (dt, 1H); 5.89 (m, 1H); 5.68 (bd, 1H); 5.28 (d, 1H); 4.49 (dd, 4H); 4.2 (d, 1H); 3.69 (dd, 1H); 3.64 (m, 1H); 3.32 (m, 2H); 3.31 (m, 1H); 3.1 (m, 1H); 2.7 (bd, 1H); 2.53 (m, 1H); 2.3 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

Intermediario 69

15 Éster metílico del ácido 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propiónico

El (Trimetilsilil)diazometano (2M en hexano - 3.68mL) se añadió gota a gota a una solución del ácido (3,5-bis-trifluorometil-fenil)-acético (500 mg) y el metanol seco (82 μ L) en tolueno seco (8 mL) a 0°C, bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 5 minutos, después el solvente se evaporó *in vacuo* para obtener éster metílico del ácido (3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-acético, como un aceite amarillo pálido (440 mg). Este

material se disolvió en THF seco (4.5 mL) a 0°C, bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota bis(trimetilsilil) amida de sodio (1.0M en THF - 4 mL). Después de 10 minutos, se añadió yoduro de metilo (958 µL) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente por 2 horas. La reacción se refrescó con una solución de ácido clorhídrico 2N (7 mL) y el producto se extrajo con éter dietílico (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron *in vacuo* para un residuo que se purificó por medio de una cromatografía instantánea (CH/AcOEt 95:5) para dar el compuesto del título (184 Mg) como un aceite incoloro.

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 8.05 (s, 1H); 7.9 (s, 2H); 3.6 (s, 3H); 1.6 (s, 6H).

Intermediario 70

Ácido 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propiónico

Una solución éster metílico del ácido 2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propiónico, (intermediario 69 - 184 mg) e hidróxido de potasio (131 mg) en MeOH (2.5 mL) se calentó con reflujo por 1 hora, después esta se permitió enfriarse a la temperatura ambiente y se acidificó a un pH=3 con 10% de solución de ácido clorhídrico y se extrajo con AcOEt (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se

secaron y se concentraron in vacuo a un residuo que se purificó por medio de una cromatografía instantánea (CH/AcOEt desde 8:2 a 6:4) para dar el compuesto del título (141 mg) como un sólido blanco.

- 5 ANMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 8.05 (s, 1H); 7.9 (s, 2H);
1.6 (s, 6H).

Intermediario 71

1-(Benciloxycarbonil)-3-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-

10 piperazina

- THF de borano (23.16 mL) se añadió a una solución del intermediario 39 (964 mg) en THF seco (3 mL) previamente enfriado a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 80°C por 4 horas. El MeOH (4 mL) se añadió y la
15 mezcla se concentró in vacuo. El residuo se trató con HCl en Et₂O (38 mL) y la solución se calentó a 45°C por 1 hora. La mezcla se filtró para dar diclorhidrato de 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazina (944 mg).

- Una solución de cloroformato de bencilo (376 μ L) en
20 DCM seco (20 mL) se añadió gota a gota a una solución de diclorhidrato de 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazina (700 mg) y TEA (1.1 mL) en DCM (30 mL) previamente enfriado a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 2 horas, después se lavó con

salmuera. La fase orgánica se secó, se concentró in vacuo y el residuo se purificó por medio de una cromatografía instantánea (desde CH/AcOEt 1:1 a AcOEt 100%) para dar el compuesto del título (750 mg) como un aceite incoloro.

5 NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.51 (dd, 1 H); 7.36-7.28 (m, 5H); 6.95 (m, 2H); 5.1 (dd, 2H); 3.92 (m, 2H); 3.74 (dd, 1 H); 2.95 (dd, 1H); 2.91 (dt, 1H); 2.72 (dt, 1H); 2.62 (t, 1H); 2.29 (s, 3H).

10 Intermediario 72

Éster bencílico del ácido 4-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-1-metil-etilcarbamoyl]-3-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico

TEA (145 μ l) y difenilfosforilazida (169 μ l) se
15 añadieron a una solución del intermediario 70 (96 mg) en tolueno seco (1.5 mL) previamente enfriado a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a la temperatura ambiente por 3 horas, el intermediario 71 (96 mg) se añadió y la mezcla se calentó a 100°C por 1 hora. La mezcla se
20 permitió enfriarse a la temperatura ambiente y se fraccionó entre agua y AcOEt. La fase orgánica se secó, se concentró in vacuo y el residuo se purificó por medio de una cromatografía instantánea (CH/AcOEt 7:3) para dar el compuesto del título (140 mg) como una goma amarillo pálido.

NMR (d6-DMSO): δ (ppm) 7.8 (s, 2H); 7.78 (s, 1H); 7.38-7.22 (m, 5H); 7.21 (dd, 1H); 6.95 (dd, 1H); 6.84 (dt, 1H); 6.52 (s, 1H); 5.18 (t, 1H); 5.05 (s, 2H); 3.89 (dt, 1H); 3.79 (dd, 1H); 3.72 (dt, 1H); 3.57 (dd, 1 H); 3.44 (dt, 1H); 3.28 (bt, 1H); 2.23 (s, 3H); 1.55 (s, 3H); 1.5 (s, 3H).

MS: m/z = 626 [MH]⁺.

Intermediario 73

Éster bencílico del ácido 4-{[1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-1-metil-etil]-metil-carbamoyl}-3-(S)-4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico

Ter-butóxido de sodio (53 mg) se añadió a una solución del intermediario 72 (140 mg) en THF seco (1.5 mL): La solución se agitó a la temperatura ambiente por 30 minutos, después se añadió yoduro de metilo (69 μ L) y la agitación se continuó por 18 horas. Se añadieron ter-butóxido de sodio (42 mg) y yoduro de metilo (140 μ L) adicionales y la mezcla se calentó a 70°C por 3 horas y después se le permitió agitarse a la temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla se fraccionó entre agua y AcOEt (2 x 10 mL). La fase orgánica se secó, se concentró in vacuo y el residuo se purificó por medio de una cromatografía instantánea (CH/AcOEt 9:1) para dar el compuesto del título como una goma incolora (58 mg).

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.81 (s, 2H); 7.78 (s, 1H); 7.32-7.25 (m, 6H); 6.9 (dd, 1H); 6.85 (td, 1H); 5.08 (s, 2H); 4.64 (dd, 1H); 3.58 (m, 3H); 3.43 (m, 3H); 3.0 (s, 3H); 2.18 (s, 3H); 1.57 (s, 3H); 1.51 (s, 3H).

5 MS: m/z = 640 $[MH]^+$.

Intermediario 74

Éster metílico del ácido 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-3-metil-butírico

10

Bis(trimetilsilil)amida de sodio (1.0M en THF - 177 μ L) se añadió gota a gota a una solución de éster metílico del ácido (3,5-bis-trifluorometil-fenil)-acético (389 mg) en THF seco (2 mL) a 0°C, bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 15 diez minutos, se añadió yoduro de isopropilo (143 μ L) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C por 30 minutos. Además el yoduro de isopropilo (143 μ L) se añadió y la solución se agitó a la temperatura ambiente por 1 hora. Se agregó más yoduro de isopropilo y la solución se agitó a la temperatura 20 ambiente por 1 hr. La reacción se refrescó una solución de ácido hidroclicórico 2N (2 mL) y el producto se extrajo con Et₂O (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron *in vacuo* para un residuo que se purificó por

medio de una cromatografía instantánea (CH/AcOEt 95:5) para dar el compuesto del título (184 mg) como un aceite incoloro.

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 8.05 (bs, 3H); 3.76 (d, 1H); 3.67 (s, 3H); 2.33 (m, 1H); 1.01 (d, 3H); 0.69 (d, 3H).

MS: m/z = 328 [M]⁺.

Intermediario 75

Ácido 2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-3-metil-butírico

10 Una solución del intermediario 74 (280 mg) e
hidróxido de potasio (191 mg) en MeOH (4 mL) se calentó con
reflujo por 1 hora, después a se le permitió enfriarse a la
temperatura ambiente y se acidificó a un pH=3 con una
solución de ácido hidroc্লórico al 10% y se extrajo con AcOEt
15 (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron y
se concentraron in vacuo para dar el compuesto del título
(250 mg) como un sólido blanco.

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 8.05 (bs, 3H); 3.76 (d, 1H); 2.32 (m, 1H); 1.01 (d, 3H); 0.65 (d, 3H).

Intermediario 76

Éster ter-butilico del ácido 4-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propilcarbamoil]-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico

5 TEA (133 μ L) y difenilfosforilazida (156 μ L) se
añadieron a una solución del intermediario 75 (78 mg) en
tolueno seco (1 mL) previamente enfriado a 0°C bajo una
atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a la temperatura
ambiente por 3 horas, después el intermediario 63 (80 mg) se
10 añadió y la mezcla se calentó a 100°C por 2 horas. La mezcla
se le permitió enfriarse a la temperatura ambiente y se
subdividió entre agua y AcOEt. La fase orgánica se secó, se
concentró *in vacuo* y el residuo se purificó por medio de una
cromatografía instantánea. (CH/THF 7:3) para dar el compuesto
15 del título (140 mg) como una goma amarilla.

IR (nujol) 3400 (NH), 1699 (C=O) cm^{-1} .

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.93 (s, 1H+1H); 7.84 (s, 2H); 7.78
(s, 2H); 7.13(dd, 1 H+1 H); 6.95 (dd, 1H+1H); 6.83 (m,
1H+1H); 6.51 (d, 1H); 6.41 (d, 1H); 5.2 (t, 1H); 5.16 (t,
20 1H); 4.57 (t, 1H); 4.48 (t, 1H); 3.9-3.17 (m, 6H+6H); 2.3 (s,
3H); 2.24 (s, 3H); 2.0-1.96 (m, 1H+1H); 1.28-1.27 (d, 9H+9H);
0.87 (d, 3H); 0.74 (d, 3H); 0.64 (d, 3H); 0.62 (d, 3H).

MS: m/z = 606 [MH]⁺.

Intermediario 77

Éster ter-butílico del ácido 4-{[1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propil]-metil-carbamoyl}-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico (77a diastereoisómero A) Éster
5 ter-butílico del ácido 4-{[1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propil]-metil-carbamoyl}-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico (77b diastereoisómero B)

ter-butóxido de sodio (55 mg) se añadió a una solución del intermediario 76 (140 mg) en THF seco (1.5 mL).

- 10 La solución se agitó a la temperatura ambiente por 30 minutos, después el yoduro de metilo (72 µL) se añadió y la agitación se continuó por 18 horas. Se agregó mas ter-butóxido de sodio (55 mg) y yoduro de metilo (72 µL) se añadieron y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente por.
- 15 3 horas. La mezcla se subdividió entre agua y AcOEt (2x). La fase orgánica se secó, se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó por medio de una cromatografía instantánea (CH/AcOEt 9:1) para dar el compuesto del título 77a (35 mg) y el compuesto del título 77b (37b mg) como una goma incolora.

20 Intermediario 77a T.l.c.: CH/AcOEt 8:2 Rf:0.62

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 8.0 (s, 1H); 7.91 (bs, 2H); 7.21 (m, 1H); 6.95-6.83 (m, 2H); 4.65 (bm, 1H); 4.25 (bm, 1H); 3.68 (m, 2H); 3.25-2.81 (m + m + s, 7H); 2.32 (s, 3H); 1.38 (s, 9H); 0.68 (d, 3H); 0.64 (d, 3H).

MS: $m/z = 620$ $[MH]^+$.

Intermediario 77b T.l.c.: CH/AcOEt 8:2 $R_f=0.62$

T.l.c.: CH/AcOEt 8:2 $R_f=0.73$

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.96 (bs, 1H); 7.79 (bs, 2H); 6.99 (m, 1H); 6.93 (m, 1H); 6.6 (m, 1H); 4.87 (d, 1H); 4.27 (m, 1H); 3.7-3.2 (bm + bm + s + s, 10H); 1.39 (s, 9H); 0.88 (d, 3H); 0.73 (d, 3H).

MS: $m/z = 620$ $[MH]^+$.

10 Intermediario 78

(3,5-Bis-trifluorometil-benciliden)-metilamina

Una solución de (3,5-bis-trifluorometil)-benzaldehído (412 μ L) en THF seco (5 mL) se añadió gota a gota a una solución de metilamina (2M en MeOH - 3.12 mL) en THF seco (5 mL) a 23°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, después el solvente se evaporó *in vacuo* para dar el compuesto del título (385 mg) como un aceite incoloro.

NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) 8.4 (s, 1H); 8.2 (s, 2H); 7.9 (s, 1H); 3.6 (s, 3H).

Intermediario 79

[(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-ciclopropil-metil]-metilamina

Una solución de bromuro de ciclopropilo (518 μ L) en éter dietílico seco (15 mL) se añadió gota a gota a toneaduras de magnesio (186 mg) previamente calentada a 40°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se refluó por 2 horas, después se le permitió enfriarse a la temperatura ambiente y se decantó a partir del exceso de magnesio. El bromuro ciclopropil magnesio así obtenido, se añadió a una suspensión de yoduro de cobre a -50°C por 20 minutos. Después la temperatura de que se tomó a -78°C y el eterato trifluoruro de boro (408 μ L) se añadió. Después de 5 minutos, el intermediario 78 (330 mg) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a -50°C por 3 horas. La reacción se refrescó con una mezcla de amoníaco (30% en agua - 10 mL) y una solución saturada de cloruro de amonio (10 mL), se extrajo con éter de petróleo (2 x 20 mL) y se concentró *in vacuo*. Después, la solución de ácido hidroclicórico se añadió hasta un pH=3, la fase acuosa se lavó con éter de petróleo (2 x 20 mL), después se basificó con hidróxido de potasio sólido hasta un pH=9. Después de la extracción con AcOEt (2 x 20 mL). La fase orgánica se secó, se concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título (126 mg) como un aceite amarillo pálido.

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 8.03 (s, 2H); 7.94 (s, 1H); 2.96 (d, 1H); 2.4 (bs, 1 H); 2.11 (s, 3H); 0.92 (m, 1H); 0.54 (m, 1H); 0.38 (m, 1H); 0.29 (t, 2H).

MS (ES/+): m/z =298 [MH]⁺.

5

Intermediario 80

Éster ter-butílico del ácido 4-([(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-ciclopropil-metil-metil-carbamoyl]-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)piperazin-1-carboxílico (diastereoisómero A)

10 Una solución de trifosgeno (45 mg) en DCM seco (0.5 mL) se agregó gota a gota a una solución del intermediario 63 (100 mg) y TEA (95 μ L) en DCM seco (1.5 mL), previamente enfriado a 0°C, bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 2 horas, después, se agregó una
15 solución de DIPEA (237 μ L) en acetonitrilo seco (2 mL). La reacción se calentó a 70°C para evaporar el DCM, después se agregó el intermediario 79 (110 mg) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante toda la noche.

La mezcla se diluyó con AcOEt (10 mL), se lavó con solución
20 2N de ácido clorhídrico (10 mL) y salmuera (10 mL), se secó y se concentró in vacuo, hasta un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt desde 8:2 hasta 7:3), para dar el compuesto del título (10 mg)

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 7.77 (s, 1H); 7.73 (s, 2H); 7.24 (m, 1H); 6.85 (m, 2H); 4.56 (d, 1H); 4.46 (bm, 1H); 3.94 (m, 2H); 3.23 (m, 2H); 3.05 (m, 2H); 2.96 (s, 3H); 2.4 (s, 3H); 1.47 (s, 9H); 1.25 (m, 1H); 0.84 (m, 1H); 0.43 (m, 2H); 0.18 (m, 1H).

Intermediario 81

Diclorhidrato de (S)-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazina

A una solución del intermediario 39 (60.35 g) en THF seco (180 mL), a 0-3°C, bajo N_2 se agregó gota a gota $BH_3 \cdot THF/THF$ (1220 mL). La solución se sometió a reflujo por 4 horas, después se enfrió a 0-3°C y se agregó metanol. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura ambiente, después se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en metanol (603.5 mL), se agregó un exceso de HCl 1N en Et_2O (1207 mL) y la mezcla se sometió a reflujo por 2 horas, después se enfrió a 3°C por 4 horas. La suspensión se filtró para obtener un sólido blanco, que se lavó con Et_2O (60.35 mL) y se secó para obtener el compuesto del título (72.02 g).

1H -NMR (DMSO) δ (ppm) 11.0-9.5 (b, 4H); 7.99-7.19 (dd-m, 3H); 4.96 (dd, 1H); 3.65-3.15 (m, 6H); 2.42 (s, 3H).

Intermediario 82

(R)-3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil-metil-amina

A una solución de 3,5-bis-trifluorometilacetofenona (300 g) en MeOH (1120 mL), se agregó gota a gota una solución de metilamina 8M en EtOH (372 mL) durante 15 min, a 25°C, bajo N₂. La mezcla se agitó por 24 horas a 25°C, bajo N₂.

5 Después se agregó NaBH₄ en porciones, durante 30 min (27.9g g) a 0°C. Una segunda cantidad de NaBH₄ se agregó durante 30 min (17.1 g) y la mezcla se agitó por otras 1,5 horas.

La mezcla se concentró mediante la evaporación de 600 mL de solvente bajo vacío, después se vertió lentamente en una
10 mezcla de AcOEt (1500 mL)/NH₄Cl saturado (750 mL) y agua (750 mL). La fase acuosa se reextrajo con AcOEt (1500 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua/salmuera (150ml/150 mL), después se evaporaron para obtener 3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amina (305g) como un aceite
15 amarillo.

A una solución de 3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amina (245.6 g) en EtOAc (2380 mL), se agregó en porciones, ácido L(+)-mandélico (118 g)., La suspensión se agitó por 2 horas a 25°C, después 3 horas a 0°C. La suspensión se filtró
20 y la torta se lavó con EtOAc (240 mL). El sólido se secó bajo vacío, obteniéndose L(+)-malato 3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amina (135.3 g) como un sólido blanco, el cual se suspendió en acetato de etilo (1760 mL), después se calentó a reflujo hasta la completa disolución, y después se enfrió a

25°C. La suspensión se filtró, se lavó con acetato de etilo (135 mL) después se secó para obtener L(+)-malato 3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amina (128.5 g). El sólido se agitó en una mezcla de NaOH 10% v/v (720 mL) y acetato de etilo (650 mL). La fase orgánica se lavó con agua (720 mL), después se concentró para dar el compuesto del título (82.2 g).

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm) 7.99 (s, 2H); 7.85 (s, 1H); 3.78 (q, 1H); 2.34 (s, 1H); 2.09 (s, 3H); 1.23 (d, 3H).

10

Ejemplo 1

Clorhidrato de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico

Una solución del intermediario 13 (0.05 g) en EtOH (10 mL) se hidrógeno a la presión atmosférica por 3 hr, en presencia de 10% Pd/C (10 mg) como catalizador. El catalizador se filtró y el solvente se evaporó. El residuo crudo se disolvió en éter dietílico y después se agregó una solución 1M de HCl en Et₂O (0.1 mL). El precipitado que se formó se filtró y se lavó con éter dietílico para obtener el compuesto del título (0.02 g) como un polvo blanco.

20

p.f. > 220°C

NMR (DMSO) δ (ppm) 9.33 (bm, 1H), 9.18 (bm, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.33 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.85 (t, 1H),

4.63 (d, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.37 (d, 1H), 3.52 (d, 1H), 3.4-3.2 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.04 (t, 1H), 3.0-2.8 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

IR (Nujol) (cm⁻¹) 3200, 1659

5 MS (m/z) 478 [M-Cl]⁺

Ejemplo 2

Clorhidrato de la (3,5-bis-Trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(3-isopropil-fenil)-piperazin-1-carboxílico

10 A una solución del intermediario 14 (0.353 g) en EtOH anhidro (5.7 mL), a la temperatura ambiente, bajo N₂ se agregó Pd/10% de C (175 mg, 50% peso). La suspensión negra se colocó bajo una atmósfera de H₂ y se agitó por 3 hr. El catalizador se filtró entonces sobre Celita y la torta de
15 Celita se enjuagó con EtOH. Se agregó entonces HCl 1.0M en Et₂O (1.13 mL). El solvente se evaporó y el aceite obtenido se trituró con Et₂O. El sólido se filtró, se enjuagó con Et₂O y se secó bajo vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido gris (104 mg).

20 p.f. 77-80°C

NMR (CDCl₃): δ (ppm) 8.95 (bs, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.22-7.08 (m, 4H), 4.58-4.41 (2d, 2H), 4.50 (dd, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.4-3.1 (m, 5H), 2.84 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 1.12 (d, 3H), 1.07 (d, 3H).

IR (Nujol) (cm^{-1}) 3437, 1653

MS (m/z) 488 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.

Ejemplo 3

5 Clorhidrato de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida
del ácido 2-(2-isopropil-fenil)-piperazin-1-carboxílico

A una solución del intermediario 15 (0.108 g) en EtOH anhidro (20 mL), a la temperatura ambiente, bajo N_2 se agregó Pd/10% de C (20 mg, 20% peso). La suspensión negra se
10 colocó bajo una atmósfera de H_2 y se agitó por 3 hr. El catalizador se filtró entonces sobre Celita y la torta de Celita se enjuagó con EtOH. Se agregó entonces HCl 1.0M en Et_2O (350 μL). El solvente se evaporó y el aceite obtenido se trituró con Et_2O . El sólido se filtró, se enjuagó con Et_2O y
15 se secó bajo vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido café (29 mg).

p.f. 108-110°C

NMR (CDCl_3): δ (ppm) 9.15 (bd, 1H), 8.92 (bd, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.19 (dt, 1H),
20 7.03 (dt, 1H), 4.69 (dd, 1H), 4.55 (2d, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.39 (m, 3H), 3.19 (bd, 1H), 3.04 (dt, 1H), 2.92 (m, 4H), 1.24 (d, 3H), 1.20 (d, 3H).

IR (Nujol) (cm^{-1}) 3441, 1662.

MS (m/z) 489 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.

Ejemplo 4**Clorhidrato de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida
del ácido 2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico**

5 A una solución del intermediario 16 (0.226 g) en
EtOH anhidro (3.5 mL), a la temperatura ambiente, bajo N₂ se
agregó Pd/10% de C (23 mg, 10% peso). La suspensión negra se
colocó bajo una atmósfera de H₂ y se agitó por 3 hr. El
catalizador se filtró entonces sobre Celita y la torta de
10 Celita se enjuagó con EtOH. Se agregó entonces HCl 1.0M en
Et₂O (740 µL). El solvente se evaporó y el aceite obtenido se
trató con Et₂O. El sólido obtenido se filtró, se enjuagó con
Et₂O y se secó bajo vacío para dar el compuesto del título
como un sólido café (112 mg).

15 p.f. 70-72°C

NMR (CDCl₃): δ (ppm) 9.08 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.67 (s,
2H), 7.19 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.01 (t, 1H), 4.59 (d, 1H),
4.43 (m, 1H), 4.40 (d, 1H), 3.1-3.5 (m, 6H), 2.92 (s, 3H),
2.14 (s, 3H).

20 IR (Nujol) (cm⁻¹) 3406, 1653

MS (m/z) 478 [M-Cl]

Ejemplo 5

Clorhidrato de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2,4-difluoro-fenil)-piperazin-1-carboxílico

A una solución del intermediario 17 (0.134 g) en EtOH anhidro (2.0 mL), a la temperatura ambiente, bajo N₂ se
5 agregó Pd/10% de C (27 mg, 20% peso). La suspensión negra se colocó bajo una atmósfera de H₂ y se agitó por 3 hr. El catalizador se filtró entonces sobre Celita y la torta de Celita se enjuagó con EtOH. Se agregó entonces HCl 1.0M en Et₂O (436 µL). El solvente se evaporó y el aceite obtenido se
10 trituró con Et₂O. El sólido se filtró, se enjuagó con Et₂O y se secó bajo vacío. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (112 mg).

p.f. 220-230°C

NMR (CDCl₃): δ (ppm) 9.08-9.3 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (s,
15 2H), 7.44 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.3-4.65 (dd, 2H), 3.2-3.6 (m, 4H), 3.07 (m, 2H), 2.92 (s, 3H).

IR (Nujol) (cm⁻¹) 3400, 1656

MS (m/z) 482 [M-Cl]⁺.

20

Ejemplo 6

Clorhidrato de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-amida del ácido 2-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico

Una solución del intermediario 18 (0.086 g) en EtOH (10 mL) se hidrógeno a la presión atmosférica por 2 hr, en presencia de 10% Pd/C (20 mg) como catalizador. El catalizador se filtró y el solvente se evaporó. El residuo
5 crudo se disolvió en Et₂O y después se agregó una solución 1M de HCl en Et₂O (0.1 mL). El solvente se evaporó para obtener el compuesto del título (0.05 g) como un sólido blanco.

NMR (DMSO) δ (ppm) 9.06 (m, 1H), 8.88 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.42 (t, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.94
10 (t, 1H), 5.22 (t, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.4-3.2 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).

IR (Nujol) (cm⁻¹) 3360. 1645.

MS (m/z) 464 [M-Cl]⁺.

Ejemplo 7

15 Clorhidrato de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido (+)-2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico

Una solución del intermediario 20a (0.120 g) en EtOH (5 mL) se hidrógeno a la presión atmosférica por 4 hr,
20 en presencia de 10% Pd/C (25 mg). El catalizador se filtró entonces y el solvente se evaporó. El producto crudo se disolvió en Et₂O y después se agregó una solución 1M de HCl en Et₂O (0.3 mL). El precipitado se filtró entonces, y se

lavó con Et₂O para obtener el compuesto del título (0.057 g) como un sólido blanco.

p.f. > 220°C

NMR (DMSO) δ (ppm) 9.11 (m, 1H); 8.83 (m, 1H); 7.96 (s, 1H);
5 7.59 (s, 2H); 7.34 (dd, 1H); 6.94 (dd, 1H); 6.86 (m, 1H);
4.65-4.35 (dd, 2H); 4.49 (m, 1H); 3.54 (m, 1H); 3.44-3.01 (m, 4H); 2.93 (s, 3H); 2.90 (m, 1H); 2.38 (s, 3H).

MS (m/z) 479 [MH-Cl]⁺

$[\alpha]_{20}^D = +69.5$ C=0.27 (g/100 mL) CHCl₃

10

Ejemplo 8

Clorhidrato de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido (-)-2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico (Método A)

15 Una solución del intermediario 20b (0.110 g) en EtOH (5 mL) se hidrógeno a la presión atmosférica por 4 hr, en presencia de 10% Pd/C (25 mg). El catalizador se filtró entonces y el solvente se evaporó. El producto crudo se
20 disolvió en Et₂O y después se agregó una solución 1M de HCl en Et₂O (0.3 mL). El precipitado se filtró entonces, y se lavó con Et₂O para obtener el compuesto del título (0.045 g) como un sólido blanco.

Método B

Una solución del intermediario 37a (0.24 g) en EtOH (4 mL) se hidrógeno a la presión atmosférica por 3 hr, en presencia de 10% Pd/C (73 mg) como catalizador. El catalizador se filtró entonces y el solvente se evaporó. El residuo crudo se disolvió en Et₂O y después se agregó una solución 1M de HCl en Et₂O (0.58 mL). El precipitado que se formó se filtró, y se lavó con Et₂O para obtener el compuesto del título (0.04 g) como un polvo blanco.

Método C

Al intermediario 39 (2.37 g) se agregó gota a gota TEA (3.15 mL) en DCM seco (57 mL), a 0°C. Después se agregó una solución de trifosgeno (1.502 g) en DCM seco (12 mL) bajo una atmósfera inerte. La temperatura se mantuvo a 0°C por 3 hr, antes de la adición de DIPEA (4 mL) seguido por 3,5-bis-trifluorometilbencil-N-metil amina (4.62 g) en acetonitrilo (142 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo por 3 hr, después se enfrió a la temperatura ambiente, se diluyó con DCM (25 mL) y se lavó con solución de HCl 1N (25 mL), H₂O (25 mL) y salmuera (25 mL) en secuencia. La fase orgánica se secó y el producto crudo obtenido después de la evaporación del solvente se purificó mediante cromatografía instantánea (a partir de CH/AcOEt 4:1 a AcOEt puro) para dar la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(4-fluoro-

2-metil-fenil)-3-oxo-piperazin-1-carboxílico como una espuma (1.79 g).

Este compuesto se redujo con BH_3 .THF (17.6 mL) seguido por el procedimiento estándar (reflujo por 4 hr en 10 mL de THF, después el desarrollo con 6 mL de HCl al 37% y subsecuentemente la neutralización con 5 g de NaHCO_3 sólido) para dar el compuesto del título (1.16 g).

p.f. > 220°C

NMR (DMSO) δ (ppm) 9.11 (m, 1H); 8.83 (m, 1H); 7.96 (s, 1H); 7.59 (s, 2H); 7.34 (dd, 1H); 6.94 (dd, 1H); 6.86 (m, 1H); 4.65-4.35 (dd, 2H); 4.49 (m, 1H); 3.54 (m, 1H); 3.44-3.01 (m, 4H); 2.93 (s, 3H); 2.90 (m, 1H); 2.38 (s, 3H).

MS (m/z) 479 $[\text{MH}-\text{Cl}]^+$

$[\alpha]_{20}^D = -72.6 \text{ C} = 0.27 \text{ (g/100ml) CHCl}_3$

15

Ejemplo 9

Clorhidrato de la [1-(R)-(3,5)-bis-trifluorometil-fenil)etil]-metil-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico

20

Una solución del intermediario 22a (0,05 g) en EtOH (5 mL) se hidrógeno a la presión atmosférica por 1 1/2 horas, en presencia de 10% Pd/C (15 mg). Después, el catalizador se filtró y el solvente se evaporó. El producto crudo se disolvió en Et_2O y después se agregó una solución 1M de HCl

en Et₂O (0.5 mL). Después el precipitado que se formó se filtró y se lavó con Et₂O para obtener el compuesto del título (0.025 g) como un polvo blanco.

NMR (CDCl₃) δ (ppm) 10.2 (b, 1H); 7.78 (s, 1H); 7.54 (s, 2H);
5 7.13 (dd, 1H); 6.88 (dd, 1H); 6.82 (m, 1H); 5.48 (q, 1H);
4.57 (m, 1H); 3.6-3.5 (m, 2H); 3.38 (m, 2H); 3.3-3.0 (m, 2H);
2.71 (s, 3H); 2.48 (s, 3H); 1.44 (d, 3H).

IR (CDCl₃) 1663

MS (m/z) 491 [M-Cl]⁺

10

Ejemplo 10

Clorhidrato de la [1-(R)-(3,5)-bis-trifluorometil-
fenil)etil]-metil-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-
piperazin-1-carboxílico

15 Una solución del intermediario 22b (0.05 g) en EtOH
(5 mL) se hidrógeno a la presión atmosférica por 1 1/2 horas,
en presencia de 10% Pd/C (15 mg). Entonces el catalizador se
filtró y el solvente se evaporó. El producto crudo se
disolvió en Et₂O y después se agregó una solución 1M de HCl
20 en Et₂O (0.5 mL). Después el precipitado se filtró y se lavó
con Et₂O para dar el compuesto del título (0.057 g) como un
polvo blanco.

NMR (CDCl₃) δ (ppm) 10.2 (b, 1H); 7.74 (s, 1H); 7.41 (s, 2H);
7.10 (m, 1H); 6.88 (m, 1H); 6.80 (m, 1H); 5.58 (q, 1H); 4.85

(m, 1H); 3.7-2.9 (m, 6H); 2.80 (s, 3H); 2.49 (s, 3H); 1.44 (d, 3H).

IR (CDCl₃) 1662

MS (m/z) 491 [M-Cl]⁺

5

Ejemplo 11

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico

A una solución del intermediario 32 (813 mg) en THF
10 anhidro (6.6 mL), a la temperatura ambiente, bajo N₂, se
agregó BH₃.THF 1M en THF (9.9 mL). La solución se calentó a
reflujo por 3 hr. Se regreso entonces a la temperatura
ambiente y se agregó lentamente HCl 1N (4 mL) para destruir
los complejos de borano. La mezcla de reacción se agitó a la
15 temperatura ambiente por 18 hr. El THF se evaporó y la fase
acuosa se basificó con NaOH al 10 %. Se extrajo entonces con
EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se secaron,
los sólidos se filtraron y el solvente se evaporó. El
compuesto del título se usó en el siguiente paso (790 mg) sin
20 purificación posterior.

NMR (CDCl₃): δ (ppm) 7.77 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.33 (m,
1H), 6.86 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 4.65-4.46 (2d (AB), 2H),
4.46 (m, 1H), 3.40-2.85 (m, 6H), 2.97 (s, 3H), 2.66 (s, 3H).

IR (CDCl₃, cm⁻¹): 1653.

MS (m/z): 478 [MH]⁺

Ejemplo 12

Clorhidrato de la (3,4-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida

5 del ácido 2-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-carboxílico

Una solución 1M de BH₃ en THF (1.88 mL) se agregó lentamente a una solución del intermediario 33 (0.180 g) en THF seco, bajo una atmósfera inerte; y la mezcla de reacción se sometió a reflujo por 3 horas. Después de la terminación
10 de la reducción, se agregó HCl al 37% (3 mL) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo 2 hr. El THF se removió bajo presión reducida, se agregó agua (3 mL) y la solución acuosa se basificó usando Na₂CO₃; enseguida se extrajo con DCM, se lavó con salmuera y se secó. El producto crudo se purificó
15 mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt 8:2) dando la amina libre, la cual se trató con solución de HCl 1M en Et₂O (0.3 mL), para dar el compuesto del título (0.05 g) como un sólido blanco.

mp > 200°C

20 NMR (DMSO) δ (ppm): 9.08 (bs, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 4.60 (d, 1H), 4.46 (dd, 1H), 4.39 (d, 1H), 3.50-3.10 (m, 6H), 2.92 (s, 3H).

IR (Nujol) (cm⁻¹) 3437, 1653

MS: 464 [M-Cl]⁺.

Ejemplo 13

Clorhidrato de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-fenil-piperazin-1-carboxílico.

5 A una solución del intermediario 34 (0.328 g) en THF (10 mL) se agregó una solución 1M de BH₃ en THF (1.66 mL). La mezcla se sometió entonces a reflujo por 3 hr. La temperatura se enfrió, y la reacción se refrescó con una solución de HCl al 37% (5 mL) y se agitó a la temperatura
10 ambiente durante toda la noche. La solución se basificó entonces con NaOH y el producto se extrajo con DCM, se secó y se concentró bajo presión reducida para dar un aceite. El aceite se disolvió entonces en Et₂O y se agregó una solución de HCl 1M en Et₂O (1.6 mL). Después de unos minutos, la
15 solución se concentró y el producto se trituro con éter de petróleo, para dar el compuesto del título (0.300 g) como un sólido.

NMR(CDCl₃): δ (ppm): 10.15(b, 2H); 7.75 (s, 1H); 7.44(s, 2H); 7.3(m, 5H); 4.80-4.34(m, 3H); 3.80-3.00(m, 6H); 2.93(s, 3H)

20 MS (m/z): 446 [M-Cl]⁺.

Ejemplo 14

Clorhidrato de (3,5-bistrifluoro-metil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-carboxílico

A una solución del intermediario 35 (0.22 g) en THF (15 mL) se agregó una solución de borano en THF (1.2 mL), y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 3 hr, después de enfriada a la temperatura ambiente, se agregó gota a gota, HCl al 37% y la mezcla de reacción se agitó por 3 hr. El solvente se evaporó y el residuo crudo se diluyó con AcOEt y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró para dar el producto crudo. El último se disolvió en Et₂O (2 mL), después se agregó una solución de HCl 1M en Et₂O. La solución obtenida se agregó gota a gota en petróleo (30 mL) y el precipitado que se formó se filtró para obtener el compuesto del título (0.06 g, sólido blanco).

NMR (DMSO) δ (ppm) 9.25, 9.15 (m+m, 2H), 7.98 (m, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 4.78 (dd, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 3.59 (d, 1H), 3.40-3.25 (m, 3H), 3.07 (t, 3H), 2.95, 2.93 (s+m, 4H).

IR (Nujol) (cm⁻¹) 3442, 1654

MS (m/z) 515 [M-Cl]⁺.

20

Ejemplo 15

Clorhidrato de la (3,5-bistrifluoro-metil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-carboxílico

A una solución del intermediario 36 (0.13 g) en THF (20 mL) se agregó una solución de borano en THF (1.96 mL) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 3 hr, después de enfriada a la temperatura ambiente, se agregó HCl al 37% y la
5 mezcla de reacción se agitó por 3 hr. El solvente se evaporó y el residuo crudo se diluyó con AcOEt y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó y se concentró para dar el producto crudo. El último, se disolvió en Et₂O (2 mL), después se agregó una solución de
10 HCl 1M en éter dietílico (1 mL). La solución obtenida se agregó gota a gota en éter de petróleo (30 mL) y el precipitado que se formó, se filtró para obtener el compuesto del título (0.016 g, sólido blanco).

NMR (DMSO) δ (ppm) 8.99 (amplitud, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.70
15 (s, 2H), 7.56 (d+d, 2H), 7.31 (dd, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 3.5-3.1 (m, 4H), 2.93 (s, 3H).

IR (Nujol) (cm⁻¹) 3436, 1653

MS (m/z) 515 [M-Cl]⁺.

20 Ejemplo 16

Clorhidrato de la [1-(S)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amida del ácido (-)-2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico

Una solución del intermediario 38a (0.08 g) en EtOH (5 mL) se hidrógeno a la presión atmosférica por 4 hr, en presencia de 10% de Pd/C (50 mg). El catalizador se filtró y el solvente se evaporó. El producto crudo se disolvió en Et₂O y después se agregó una solución 1M de HCl en Et₂O (0.5 mL). El precipitado se filtró y se lavó con Et₂O para obtener el compuesto del título (0.023 g).

NMR (CDCl₃) δ (ppm) 10.5-10.0 (b, 2H); 7.74 (s, 1H); 7.41 (s, 2H); 7.09 (m, 1H); 6.88 (m, 1H); 6.80 (m, 1H); 5.58 (q, 1H); 4.85 (m, 1H); 3.80-3.00 (m, 6H); 2.80 (s, 3H); 2.49 (s, 3H); 1.53 (d, 3H).

MS (m/z) 492

[α]_D²⁰ = -164.9, 0.12(g/100ml) CHCl₃

15 Ejemplo 17

Clorhidrato de la [1-(S)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)etil]-metil-amida del ácido (+)-2-(R)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico

Una solución del intermediario 38b (0,08 g) en EtOH, se hidrógeno a la presión atmosférica por 4 hr, en presencia de 10% de Pd/C (50 mg). El catalizador se filtró y el solvente se evaporó. El producto crudo se disolvió en Et₂O y después se agregó una solución 1M de HCl en Et₂O (0.5 mL).

El precipitado se filtró y se lavó con Et₂O para obtener el compuesto del título (0.020 g).

NMR (CDCl₃) δ (ppm) 10.5-10.0 (b, 2H); 7.74 (s, 1H); 7.41 (s, 2H); 7.09 (m, 1H); 6.88 (m, 1H); 6.80 (m, 1H); 5.58 (q, 1H);
5 4.85 (m, 1H); 3.80-3.00 (m, 6H); 2.80 (s, 3H); 2.49 (s, 3H);
1.53 (d, 3H).

MS (m/z) 492

[α]_D²⁰ = +207, 0.11 (g/100ml) CHCl₃

10 Ejemplo 18

Sal de acetato de la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil-etil)-metil-amida del ácido 1-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico

A una solución del intermediario 40a (8.8 g) en THF
15 seco (33 mL) bajo N₂ se agregó BH₃.THF (solución 1M en THF-
87ml) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo por 3 hr,
después se enfrió a la temperatura ambiente y se agregó gota
a gota, HCl(37%, 30 mL), manteniendo la mezcla de reacción en
un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a la
20 temperatura ambiente por 1 hr. Se agregó agua entonces (76
mL) y se agregó NaHCO₃ sólido, en porciones, hasta un pH de
6.5. el THF se evaporó y la fase acuosa se extrajo con Et₂O
(3x88 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron, y se
evaporaron para dejar un aceite incoloro (7.37 g).

Este aceite crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (CH/AcOEt (AcOEt/MeOH 7:3). El producto obtenido se suspendió en Et₂O (125 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2x20 mL). Las fases orgánicas combinadas claras se secaron y se evaporaron para obtener la [1-(R)-(3,5-bis-trifluoro,etil-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico, como una espuma blanca (5.27 g). Este material (5,27 g) se disolvió en Et₂O (79 mL) y se agregó gota a gota, ácido acético (613 µL). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 1 hr y después a 0°C por 1hr. La suspensión se filtró para dar el compuesto del título (4.366 g) como un sólido blanco.

NMR (¹H, DMSO-d₆): δ (ppm) 7.98 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.87 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 5.29 (q, 1H), 4.23 (dd, 1H), 3.2-2.6 (m, 6H), 2.68 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.48 (d, 3H).

MS (m/z): 492 [M-CH₃COO]⁺.

[α]^D = -120.4 °C Solvente (CHCl₃); Fuente: Na; Volumen celular [mL]: 1; Longitud de la trayectoria celular [dm]: 1; temperatura celular [°C]: 20; Longitud de onda [nm]: 589

Ejemplo 19

Acetato de la [1-(S)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico

A una solución del intermediario 40b en THF seco
5 (15.5 mL), a 0°C, bajo N₂, se agregó BH₃·THF (solución 1M en THF), después se calentó a reflujo por 3 hr. Se regresó a la temperatura ambiente, y se agregó lentamente HCl al 37% (9 mL), manteniendo la mezcla de reacción en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente por
10 1 hr. Se agregó entonces agua (20.5 mL) y NaHCO₃ sólido (10.3 g), en porciones, hasta un pH de 7.

El THF se evaporó y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (3x 25.7 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se evaporaron para dejar un aceite amarillo (2.34 g). Este
15 aceite crudo se disolvió en Et₂O (35 mL) y se agregó gota a gota AcOH glacial (0.245 mL). La mezcla se agitó 2 hr a 0°C, después se filtró, se lavó con Et₂O (10 mL) y se secó bajo vacío para obtener el compuesto del título, como un sólido blanco (1.349 g).

20 NMR (¹H, DMSO-d₆): δ (ppm) 7.92 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 5.33 (q, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.2-2.6 (m, 6H), 2.79 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.48 (d, 3H).

MS (m/z): 492 [M-CH₃COO]⁺.

$[\alpha]^D = +2.2^\circ\text{C}$

Solvente (CHCl_3); Fuente: Na; Volumen celular [mL]: 1;
longitud de la trayectoria de la célula [dm]: 1 ;temperatura
de la célula [$^\circ\text{C}$]: 20; Longitud de onda [nm]: 589

5

Ejemplo 20

**Clorhidrato de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida
del ácido 4-(2-amino-acetil)-2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-
piperazin-1-carboxílico**

- 10 El Ejemplo 8 (0.05 g), se disolvió en DMF seco (2 mL), se
agregó DIPEA (0.019 mL) y la solución obtenida de este modo
se agregó a una solución de N-(ter-butoxicarbonil)glicina
(0,0192 g), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
(0.0214 g) y 1-hidroxibenzotriazol (0.015 g) en DMF seco (5
15 mL). La mezcla de reacción se agitó por 18 hr a la
temperatura ambiente, después se diluyó con AcOEt (30 mL), se
lavó con agua (30 mL), bicarbonato de sodio (30 mL) y
salmuera (30 mL). La capa orgánica separada se secó y se
evaporó para dar un crudo, el cual se purificó mediante
20 cromatografía instantánea (AcOEt). El compuesto obtenido
(0.043 g) se disolvió en una solución 1M de HCl en Et_2O (5
mL), se agitó por 0.5 hr a la temperatura ambiente y se
evaporó para obtener el compuesto del título (0,046 g) como
una espuma amarilla.

NMR (DMSO) δ (ppm) 8.01 (bs, 3H), 7.88 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.33 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.60-4.42 (dd, 2H), 4.2-3.3 (m, 6H), 3.2 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.4 (s, 3H).

5 IR (Nujol) (cm^{-1}) 3410, 1660.

MS (m/z) 535 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.

Ejemplo 21

Clorhidrato de la [1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-1-metil-
10 etil]-metil-amida del ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-
piperazin-1-carboxílico

Paladio sobre carbón vegetal (10%-17.5 mg) se
agregó a una solución del intermediario 73 (145 mg) en etanol
(2 mL). La mezcla resultante se agitó a 1 atm y a la
15 temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno por 2
hr. La mezcla se filtró y se concentró in vacuo. El residuo
se disolvió en Et_2O (2 mL) y se trató con HCl 1M en Et_2O (1
mL). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 10 min,
después se concentró in vacuo y el residuo se trituroó con
20 Et_2O /petróleo, para dar el compuesto del título (27 mg) como
un sólido blanco.

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 9.15 (bs, 1H); 8.9 (bs, 1H); 7.77 (s,
1H); 7.71 (s, 2H); 7.31 (dd, 1H); 6.95-6.87 (m, 2H); 4.39

(dd, 1H); 3.71 (dt, 1H); 3.35-2.9 (m, 5H); 3.24 (s, 3H); 2.23 (s, 3H); 1.49 (s, 3H); 1.46 (s, 3H).

MS: m/z = 506 [MH].

5 Ejemplo 22

Sal de Clorhidrato de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4-(2-amino-etil)-2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico

A una solución del intermediario 41 (25 mg) en EtOH
10 absoluto (1 mL), a la temperatura ambiente, se agregó metilamina 8.03M en EtOH (48 μ L). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente por 5 hr. El solvente se evaporó y el producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (AcOEt/MeOH/NH₄OH. conc. 90:5:5).
15 Las fracciones se colectaron y el solvente se evaporó. El residuo se disolvió en Et₂O y se agregó HCl 1.0M en Et₂O (150 μ L). El precipitado amarillo se filtró y se secó para dar el compuesto del título (19 mg) como un sólido amarillo.

NMR (DMSO) δ (ppm) 8.12 (bs, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.62 (s, 2H),
20 7.33 (t, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.83 (td, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.41 (d, 1H), 3.60-3.10 (m, 10H), 2.94 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

IR (Nujol) (cm^{-1}) 3433- 3300, 1651.

MS (m/z) 521 [M-2HCl+H]⁺.

Ejemplo 23

Sal de clorhidrato de la [3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-3-metil-

5 piperazin-1-carboxílico

A una solución del intermediario 45 (100 mg) en MeOH anhidro (3 mL), bajo N₂, a la temperatura ambiente, se agregó Pd/10% de C (20 mg). La mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de H₂ y se agitó a la temperatura ambiente por 2 hr. El catalizador se filtró sobre celita, y la torta de celita se enjuagó con AcOEt. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en Et₂O. Se agregó HCl 1.0N en Et₂O (240 µL), y el precipitado blanco se filtró y se enjuagó con Et₂O. Se obtuvo el compuesto del título (73 mg), como un sólido blanco.

NMR (CDCl₃) δ (ppm) 9.31 + 9.01 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.02 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 4.63 (d, 1H), 4.7-4.3 (dd, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.5-2.9 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.09 (d, 3H).

20 IR (Película) (cm⁻¹) 1659.

MS (m/z) 692 [MH-Cl]⁺.

Ejemplo 24

Sal de clorhidrato de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2-metil-4-fluoro-fenil)-6-metil-piperazin-1-carboxílico

El complejo $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1.25 mL) se agregó muy
5 cuidadosamente a una solución del intermediario 47 (0.080 g)
en THF seco (5 mL), bajo una atmósfera inerte y la mezcla de
reacción se sometió a reflujo por 3 hr. Después de la
terminación de la reducción, se agregó HCl al 37% (3 mL) y la
mezcla de reacción se sometió a reflujo por 2 hr. El THF se
10 removió bajo presión reducida, se agregó agua (3 mL) y la
solución acuosa se basificó por medio de Na_2CO_3 , se extrajo
con DCM, se lavó con salmuera y se secó. El producto crudo se
purificó mediante cromatografía instantánea (AcOEt/MeOH 8:2)
para dar un producto, el cual se disolvió en Et_2O y se trató
15 con HCl 1.0M en Et_2O (0.3 mL) para dar el compuesto del
título (0.03 mg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ (ppm) 9.12 (bs, 1H), 8.88 (bs, 1H), 7.93 (s,
1H), 7.56 (s, 2H), 7.37 (m, 1H), 6.74 (m, 2H), 4.71 (d, 1H),
4.35 (dd, 1H), 4.36-4.10 (bm, 1H), 3.35-2.9 (m, 5H), 2.99 (s,
20 3H), 2.28 (s, 3H), 1.05 (d, 3H).

MS (m/z) 492 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.

mp > 200 °C

Ejemplo 25

Clorhidrato de la [(1-3,5-bis-trifluorometil-fenil)-ciclopropil]-metil-amida del ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico

HCl concentrado (0.27 mL) se agregó a una solución
5 del intermediario 53 (90 mg) en metanol (9 mL) y la mezcla se
sometió a reflujo por 15 min. La mezcla se concentró in vacuo
y el residuo se trituró con Et₂O para dar el compuesto del
título (32 mg) como un sólido blanco.

IR (nujol): 3405 (NH₂⁺), 1653 (C=O) cm⁻¹.

10 NMR (DMSO) δ (ppm) 9.42 (bs, 1H); 9.27 (bs, 1H); 7.79 (bs,
1H), 7.45 (dd, 1H); 7.25 (bs, 2H); 6.94 (m, 2H), 4.52 (dd,
1H), 3.5-3.06 (m, 9H); 2.33 (s, 3H), 1.34 (m, 2H); 1.22 (m,
2H).

MS: m/z = 504 [M-Cl]⁺.

15

Ejemplo 26

Clorhidrato de [2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-[2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (enantiómero A)

20 HCl concentrado (0.3 mL) se agregó a una solución
del intermediario 58a (15 mg) en metanol (5 mL) y la mezcla
se sometió a reflujo por 2 horas. La mezcla se concentró in
vacuo para dar el compuesto del título (7 mg), como un sólido
blanco.

IR (nujol) 1654 (C=O) cm^{-1} .

NMR (DMSO) δ (ppm) 9.17 (bs, 1H); 8.88 (bs, 1H); 7.93 (s, 1H), 7.86 (s, 2H); 7.23 (m, 1H); 6.94 (m, 2H), 4.78 (t, 1H), 4.46 (dd, 1H); 3.88-3.83 (m, 2H); 3.79 (m, 1H); 3.4 (m, 1H);
5 3.28 (m, 1H); 3.2 (d, 1H); 3.06 (t, 1H); 2.84 (m, 1H); 2.31 (m, 1H), 2.27 (s, 3H); 1.96 (m, 1H); 1.74 (m, 1H); 1.62 (m, 1H).

MS: m/z = 504 $[\text{MH}-\text{HCl}]^+$.

10 Ejemplo 27

Clorhidrato de [2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-pirrolidin-1-il]-[2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (enantiómero B)

Cal concentrado (0.3 mL) se agregó a una solución
15 del intermediario 58b (20 mg) en metanol (5 mL) y la mezcla se sometió a reflujo por 2 hr. La mezcla se concentró in vacuo para dar el compuesto del título (11 mg) como un sólido blanco.

IR (nujol) 1659 (C=O) cm^{-1} .

20 NMR (DMSO) δ (ppm) 9.09 (bm, 1H); 8.89 (bm, 1H); 7.83 (s, 1H), 7.52 (s, 2H); 7.45 (dd, 1H); 6.97 (td, 1H), 6.9 (dd, 1H); 4.93 (dd, 1H), 4.39 (dd, 1H); 3.88-3.22 (m, 6H); 3.07 (t, 1H); 2.99 (m, 1H); 2.3 (m, 1H), 2.25 (s, 3H); 1.80 (m, 1H); 1.75 (m, 1H); 1.63 (m, 1H).

MS: $m/z = 504$ $[MH-HCl]^+$.

Ejemplo 28

Clorhidrato de [2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-
5 2H-piridin-1-il]-[2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-
il]-metanona
(enantiómero A)

Ácido trifluoroacético (5 mL) se agregó a una
solución del intermediario 62 (172 mg) en DCM (5 mL) y la
10 solución resultante se agitó a la temperatura ambiente por 30
minutos. La mezcla se concentró in vacuo, después se
fraccionó entre solución de bicarbonato de potasio al 10% y
AcOEt. La capa orgánica se secó y se concentró in vacuo:. El
residuo se disolvió en Et₂O y se trató con HCl 1M en Et₂O (5
15 ml), la mezcla se agitó a la temperatura ambiente, después se
concentró in vacuo y el residuo se trituroó con Et₂O para dar
el compuesto del título (90 mg) como un sólido blanco.

IR (nujol) 1656 (C=O) cm^{-1} .

NMR (DMSO) δ (ppm) 9.4-9.2 (bs, 2H); 7.95 (s, 1H); 7.54 (s,
20 2H); 7.32 (dd, 1H); 6.98 (dd, 1H), 6.85 (dt, 1H); 5.9 (bm,
1H); 5.72 (m, 1H); 5.47 (d, 1H); 4.57 (dd, 1H); 4.41 (bd, 1H);
3.4-3.25 (m, 5H); 3.14 (t, 1H); 2.91 (t, 1H); 2.72 (dd, 1H);
2.55 (m, 1H), 2.37 (s, 3H).

Ejemplo 29

Clorhidrato de [2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-piperidin-1-il]-[2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (enantiómero A)

5 Paladio sobre carbón vegetal (10%-14 mg), se agregó a una solución del intermediario 62 (145 mg) en AcOEt (5 mL). La mezcla resultante se agitó a 1 atm y a la temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno por 3 hrs. La mezcla se filtró y se concentró in vacuo. Se agregaron al
10 residuo DCM (5 mL) y ácido trifluoroacético (5 mL) y la solución resultante se agitó a la temperatura ambiente por 30 min. La mezcla se concentró in vacuo, después se fraccionó entre solución de carbonato de potasio al 10% y AcOEt. La capa orgánica se secó y se concentró in vacuo: el residuo se
15 disolvió en Et₂O y se trató con HCl 1M en Et₂O (5 mL). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 15 min, después se concentró in vacuo y el residuo se trituroó con Et₂O para dar el compuesto del título (42 mg) como un sólido blanco.

NMR (DMSO) δ (ppm) 9.4 (bs, 2H); 7.92 (bs, 1H); 7.48 (bs, 2H); 7.43 (dd, 1H); 6.97 (dd, 1H), 6.93 (m, 1H); 5.25 (bm, 1H); 4.61 (dd, 1H); 4.15 (bd, 1H); 3.5-3.2 (bm, 5H); 2.92 (t, 1H); 2.79 (m, 1H); 2.36-2.42 (m, 4H); 1.78-1.58 (m, 4H); 1.17 (m, 1H).

Ejemplo 30

Clorhidrato de la [1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-but-3-enil]-metil-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico (diastereoisómero A)

- 5 DCM (2 mL) y ácido trifluoroacético (5 mL) se agregaron al intermediario 65 (44 mg) y la solución resultante se agitó a la temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla se concentró in vacuo, después se fraccionó entre solución de bicarbonato de sodio al 10% y AcOEt. La capa
- 10 orgánica se secó y se concentró in vacuo: el residuo se disolvió en Et₂O y se trató con HCl 1M en Et₂O (5 mL). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 10 min, después se concentró in vacuo para dar el compuesto del título (43 mg) como un sólido blanco.
- 15 NMR (DMSO) δ (ppm) 9.05 (bs, 1H); 8.81 (bs, 1H); 7.96 (bs, 1H); 7.55 (bs, 2H); 7.25 (dd, 1H); 6.97 (dd, 1H), 6.78 (dt, 1H); 5.7 (m, 1H); 5.35 (dd, 1H); 5.22-5.06 (2m, 2H), 4.47 (dd, 1H); 3.5-2.37 (m, 15H).

20 **Ejemplo 31**

Clorhidrato de la [1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-but-3-enil]-metil-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico (diastereoisómero B)

DCM (2 mL) y ácido trifluoroacético (5 mL) se agregaron al intermediario 66 (44 mg) y la solución resultante se agitó a la temperatura ambiente por 340 minutos. La mezcla se concentró in vacuo, después se fraccionó entre solución de carbonato de sodio y AcOEt. La capa orgánica se secó y se concentró in vacuo: el residuo se disolvió en Et₂O y se trató con CH₂I 1M en Et₂O (5 mL). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 10 min, después se concentró in vacuo para dar el compuesto del título (39 mg) como un sólido blanco.

IR (nujol): 3422 (NH₂⁺), 1726 (C=O) cm⁻¹

NMR (DMSO) δ (ppm) 9.24 (bm, 1H); 9.02 (bm, 1H); 7.99 (s, 1H); 7.78 (s, 2H); 7.26 (dd, 1H); 6.97 (dd, 1H), 6.87 (dt, 1H); 5.47 (m, 1H); 5.2 (t, 1H); 5.03 (dd, 1H); 4.89 (d, 1H); 4.49 (dd, 1H); 3.36 (m, 2H); 3.24 (m, 2H); 2.97 (m, 2H); 2.85 (s, 3H); 2.74 (t, 2H), 2.37 (s, 3H).

Ejemplo 32

Clorhidrato de la [1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propil]-metil-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico (diastereoisómero A)

Ácido trifluoroacético (1 mL) se agregó a una solución del intermediario 77a (35 mg) en DCM (1.5 mL) y la solución resultante se agitó a la temperatura ambiente por 30

minutos. La mezcla se concentro in vacuo, después se fraccionó entre solución de carbonato de potasio al 10% y AcOEt. La capa orgánica se secó y se concentró in vacuo: el residuo se disolvió en Et₂O y se trató con HCl 1M en Et₂O (1 mL). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 10 min, después se concentró in vacuo y el residuo se trituro con Et₂O para dar el compuesto del título (20 mg) como un sólido blanco.

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 8.87 (bs, 2H); 8.02 (s, 1H); 7.88 (s, 1H); 7.26 (m, 1H); 6.96 (m, 1H); 6.86 (m, 1H); 4.71 (bm, 1H); 4.42 (dd, 1H); 3.4-3.0 (m, 4H); 2.88-2.79 (m, 5H); 2.63-2.38 (m, 4H); 0.62 (d, 3H); 0.58 (d, 3H).

MS: m/z = 520 [M-Cl]⁺.

15 Ejemplo 33

Clorhidrato de la [1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propil]-metil-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico
(diastereoisómero B)

20 Ácido trifluoroacético (1 mL) se agregó a una solución del intermediario 77b (37 mg) en DCM (1.5 mL) y la solución resultante se agitó a la temperatura ambiente por 30 minutos. La mezcla se concentro in vacuo, después se fraccionó entre solución de carbonato de potasio al 10% y

AcOEt. La capa orgánica se secó y se concentró in vacuo: el residuo se disolvió en Et₂O y se trató con HCl 1M en Et₂O (1 mL). La mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 10 min, después se concentró in vacuo y el residuo se trituro con
5 Et₂O para dar el compuesto del título (20 mg) como un sólido blanco.

NMR (d₆-DMSO): δ (ppm) 9.14-8.89 (bs, 2H); 7.96 (s, 1H); 7.69 (s, 2H); 7.02-6.95 (dd, 2H); 6.58 (m, 1H); 4.71 (d, 1H); 4.45 (dd, 1H); 3.5-3.2 (m, 4H); 2.95-2.80 (m, 5H); 2.6-2.38 (m,
10 4H); 0.87 (d, 3H); 0.72 (d, 3H)

MS: m/z = 520 [M-Cl]⁺.

Ejemplo 34

Clorhidrato de la [(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-
15 ciclopropil-netil-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-
piperazin-1-carboxílico
(diastereoisómero A)

HCl concentrado (50 µL se agregó a una solución del intermediario 80 (10 mg) en metanol 81 mL) y la mezcla se
20 sometió a reflujo por 15 min. La mezcla se concentró in vacuo y el residuo se trituro con Et₂O para dar el compuesto del título (4 mg) como un sólido blanco.

NMR (DMSO) δ (ppm) 9.33 (bm, 1H); 9.16 (m, 1H); 8.0 (bs, 1H), 7.79 (bs, 2H); 7.3 (dd, 1H); 6.95 (m, 2H), 4.48 (dd, 1H),

4.27 (d, 1H); 3.5-2.8 (m, 9H); 2.34 (s, 3H), 1.47 (m, 1H);
0.64 (m, 1H); 0.45 (m, 1H); 0.38 (m, 1H); 0.08 (m, 1H).

Ejemplo 35

5 Clorhidrato de [2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-3,6-dihidro-
2H-piridin-1-il]-(2,4-fluoro-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-
metanona
(diastereoisómero A)

Acido trifluoroacético (5 mL) se agregó a una
10 solución del intermediario 68 (172 mg) en DCM (5 mL) y la
solución resultante se agitó a la temperatura ambiente por 30
minutos. La mezcla se concentró in vacuo, después se
fraccionó entre solución de carbonato de potasio y AcOEt. La
capa orgánica se secó y se concentró in vacuo: el residuo se
15 disolvió en Et₂O y se trató con HCl 1M en Et₂O (5 mL). La
mezcla se agitó a la temperatura ambiente por 30 min, después
se concentró in vacuo y el residuo se trituroó con Et₂O para
dar el compuesto del título (90 mg) como un sólido blanco.

IR (nujol) 1656 (C=O) cm⁻¹.

20 NMR (DMSO) δ (ppm) 9.23 (bs, 1H); 9.17 (bs, 2H); 7.89 (s,
1H); 5.6 (s, 2H); 7.32 (dd, 1H); 6.95 (dd, 1H), 6.82 (dt, 1H);
5.9 (m, 1H); 5.72 (d, 1H); 5.47 (d, 1H); 4.6 (dd, 1H); 4.4
(m, 1H); 3.4-3.2 (m, 6H); 2.94 (m, 1H); 2.7 (dd, 1H); 2.56
(m, 1H), 2.36 (s, 3H).

Ejemplo 36

Metanosulfonato de la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico.

- A una suspensión del intermediario 81 (4.9 kg) en AcOEt (137.2 L), se agregó trietilamina (5.63 L). La mezcla se enfrió a 0°C después se agregó una solución de dicarbonato de dterbutilo (3.134 Kg) en AcOEt (24.5L) en 35 minutos,
- 10 manteniendo la temperatura entre 0 y 5°C. La suspensión se agitó a 0°C por 15 min, a 20/25°C por 1 hr, después se lavó con agua (3x 39 L), se concentró a 24.5L y después se agregó a una solución de trifosgeno (1.97 Kg) en AcOEt (24.5 L) enfriada a 0°C. se agregó entonces trietilamina en 40 min,
- 15 manteniendo la temperatura entre 0 y 8°C. la suspensión se agitó por 1 h y 45 min a 20/25 °C y 30 min a 70°C y después la solución del intermediario 82 se diluyó con AcOEt (49 L) y se agregó trietilamina en 30 min. La mezcla se sometió a reflujo por 15 hrs.
- 20 La mezcla de reacción, enfriada a 20/25°C se trato con solución acuosa de NaOH 10% v/v (36.75 L). La fase orgánica se lavó con HCl al 4% v/v (46.55 l) y NaCl 11.5 p/p 84 x 24.5 L), después se concentró a 14.7 L y se diluyó con ciclohexano (39.2 L). La mezcla se filtró a través de un

cojín de sílice (4.9 Kg), que se lavó dos veces con una mezcla de CH/AcOEt 85/15 (2 x 49 L). A las fases eluidas (14.7 L) enfriadas a 20/25°C, se les agregó éter metil terbutílico (49 L) y ácido metanosulfónico (4.067 L). La
5 mezcla se lavó con NaOH al 10% v/v (31.85L), después con agua (4x 31.85 L). Las fases orgánicas se concentraron a 9.8L, se agregó éter metil terbutílico (49L), y la solución se filtró a través de un filtro de 5 micrones, después se concentró a 9.8L. A 20/25°C se agregaron MTBE (29.4L) y ácido
10 metanosulfónico (1.098L). La suspensión se sometió a reflujo por 10 min, se agitó a 20/25°C por 10 hrs y 2 hrs a 0°C. después, el precipitado se filtró, se lavó con éter metil terbutílico (4.9L), se secó bajo vacío a 20/25°C por 24 hrs para obtener el compuesto del título (5.519Kg) como un sólido
15 blanco.

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm) 8.99 (bm, 1H); 8.66 (bm, 1H); 8.00 (bs, 1H); 7.69 (bs, 2H); 7.27 (dd, 1H); 7.00 (dd, 1H); 6.83 (m, 1H); 5.32 (q, 1H); 4.47 (dd, 1H); 3.50-3.20 (m, 4H); 2.96 (m, 2H); 2.72 (s, 3H); 2.37 (s, 3H); 2.28 (s, 3H); 1.46 (d, 3H).

20 ES⁺: m/z 492 [MH-CH₃SO₃H]⁺

ES⁺: m/z 586 [M-H]⁻; 95 [CH₃SO₃]

Ejemplo 37

[1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etilo]-metil-amida del
ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico

A una solución del intermediario 40a (15.6g) en THF anhidro (94 mL), a 0°C, bajo N₂, se agregó BH₃·THF 1M/THF (154 mL). La solución se calentó a reflujo por 3hr. Se agregó lentamente HCl al 37% (54 mL), manteniendo la mezcla de reacción en un baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente por 1 hr. se agregó entonces agua (125 mL) y NaHCO₃ sólido (62.4 g) se agregó en porciones hasta un pH de 6.5. la fase acuosa se extrajo con Et₂O (4x160 mL) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, los sólidos se filtraron y se evaporaron para dejar un aceite incoloro, el cual se purificó mediante cromatografía instantánea (gel de sílice, EtOAc/Metanol 7/3). El producto obtenido se suspendió en Et₂O (220 mL) y se lavó con NaHCO₃ saturado (2x36 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para dar el compuesto del título como una espuma blanca (8.7 g).

¹H-NMR (CDCl₃) δ (ppm) 7.78 (s, 1H); 7.60 (s, 2H); 7.28 (m, 1H); 6.85 (dd, 1H); 6.79 (td, 1H); 5.53 (q, 1H); 4.43 (dd, 1H); 2.9-3.5 (m, 5H); 2.78 (m, 1H), 2.71 (s, 3H); 2.43 (s, 3H); 1.47 (d, 3H).

Ejemplo 38

Clorhidrato de la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etilo]-metil-amida del ácido 2-(8)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico

El ejemplo 37 (0.1 g) se disolvió en éter etílico (0.8 mL) a la temperatura ambiente, después se agregó una solución 1M de HCl en eter etílico (0.6 mL). La suspensión se agitó a 3°C por 3 horas, después se filtró y se lavó con éter etílico (1 mL) para dar el compuesto del título (0.051 g) como un sólido blanco.

¹H-NMR (DMSO) δ (ppm) 9.31 (bm, 1H); 9.11 (bm, 1H); 8.02 (bs, 1H); 7.72 (bs, 2H); 7.28 (dd, 1H); 7.00 (dd, 1H); 6.84 (m, 1H); 5.34 (q, 1H); 4.54 (dd, 1H); 3.50-3.20 (m, 4H); 3.08 (m, 1H); 2.93 (m, 1H); 2.73 (s, 3H); 2.38 (s, 3H); 1.48 (d, 3H).

Ejemplos farmacéuticos

15 A. Cápsulas/Tabletas

Ingrediente activo	20.0mg
Almidón 1500	2.5mg
Celulosa	200mg
Microcristalina	

20

Croscarmelosa de Sodio	6.0mg
Estereato de Magnesio	1.5mg

El ingrediente activo se mezcla con los otros excipientes. La mezcla puede ser usada para llenar cápsulas de gelatina o

comprimidos para formar tabletas usando punzones apropiados. Las tabletas pueden ser recubiertas usando técnicas y recubrimientos adecuados.

B. Tabletas

5	Ingrediente activo	20.0mg
	Lactosa	200.0mg
	Celulosa	70.0mg
	Microcristalina	
	Providona	25.0mg
10	Croscamelosa	6.0mg
	de sodio	
	Estereato de Magnesio	1.5mg

El ingrediente activo se mezcla con lactosa, celulosa microcristalina y parte de la croscarmelosa de sodio. La mezcla se granula con providona después de dispersarla en un solvente adecuado (esto es, agua). El granulo, después del secado y la trituration, se mezcla con los excipientes restantes. La mezcla puede ser comprimida usando punzones apropiados y las tabletas se recubren usando técnicas y recubrimientos convencionales.

C Bolo

Ingrediente activo	2-60 mg/mL
--------------------	------------

Fosfato de Sodio 1.0-50.0mg/mL

Agua para inyección cs para 1 ml

La formulación puede ser empacada en ampolletas de
5 vidrio o frascos y jeringuillas con un embolo de goma y un
sobresello de plástico/metal (frascos solamente).

D) Infusión

Ingrediente Activo 2-60 mg/mL

10 Solución de la infusión cs para 100 mL
(NaCl 0.9% o dextrosa al 5%)

la formulación puede ser empacada en frascos de
vidrio o bolsas de plástico.

15

La afinidad del compuesto de la invención por el
receptor de NK1 se determinó mediante la medición in vitro
de la afinidad para desplazar el [3H]-substancia P (SP) de
los compuestos mediante el método de la afinidad de
20 aglutinamiento del receptor de NK1 a partir de los receptores
de nk1 humanos recombinantes expresados en las membranas
celulares de ovarios de hamsters chinos (OHC). Los valores de
afinidad se expresan como el logaritmo negativo de la

constante de inhibición (K_i) del desplazador de ligandos (pK_i).

Los valores de pK_i , obtenidos como el promedio de 5 al menos dos determinaciones con los compuestos representativos de la invención están dados en la siguiente tabla:

	Ejemplo No.	pK_i
10	1	8.97
	4	8.36
	5	8.67
	8	9.37
	9	8.81
15	10	9
	12	8.7
	14	8.7
	16	9.4
	18	9.56
20	19	9.27
	20	9.46
	21	8.95
	22	9.39
	23	9.32

	24	9.18
	25	9.32
	28	9.31
	29	8.87
5	30	8.78
	32	8.59
	34	9.10
	36	9.81

10 La habilidad de los compuestos de la invención en el receptor de NK1 puede se determinada, usando el modelo de sangria de las patas del jerbo, como describieron Rupniak & Williams, Eur. Jour. Of Pharmacol., 1994.

15 Los compuestos se administraron oralmente y una hora más tarde un agonista de NK1 (por ejemplo delta-Aminovaleril⁶[Pro⁶,Me-Leu¹⁰]-substancia P (7-11)) (3pmol) en 5µL de icv) se inyectó directamente en los ventriculos cerebrales de los animales. La duración de la sangria de la pata trasera, inducida por el agonista de NK1 (por ejemplo

20 Aminovaleril⁶[Pro⁶,Me-Leu¹⁰]-substancia P (7-11)) se registró continuamente por 3 min usando un cronometro . la dosis del compuesto de prueba requerido para inhibir el 50% de la sangria inducida por el agonista de NK1 (por ejemplo Aminovaleril⁶[Pro⁶,Me-Leu¹⁰]-substancia P (7-11)), expresado

como mg/kg se refiere como los valores de ID₅₀.
Alternativamente los compuestos pueden ser administrados
subcutaneamente o
intraperitonealmente.

5

Los resultados representativos obtenidos para los
compuestos de la invención, cuando se administran oralmente,
están expresados en la siguiente tabla.

Ej No.	ED ₅₀ (mg/kg po)
19	0.04
20	0.065
21	0.4
36	0.05

10

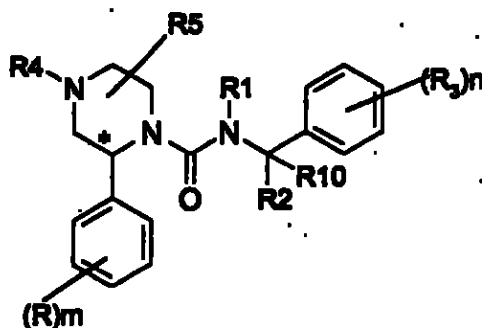
No se han sido observados efectos adversos, cuando
los compuestos de la invención han sido administrados al
jerbo, en las dosis farmacologicamente activas.

15

20

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

5 caracterizado porque,

R representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo de C₁₋₄;

R₁ representa hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₄;

R₂ representa un hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₄,
alquenilo de C₂₋₆ o cicloalquilo de C₃₋₇; o R₁ y R₂ junto con un

10 átomo de nitrógeno y carbono a los cuales se unen
respectivamente, representa un grupo heterocíclico de 5-6
miembros;

R₃ representa un grupo trifluorometilo, un alquilo de C₁₋₄, un
alcoxilo de C₁₋₄, un trifluorometoxi o un halógeno;

15 R₄ representa hidrógeno, un grupo (CH₂)_qR₇, un (CH₂)_xCO(CH₂)_pR₇;

R₅ representa, hidrógeno un grupo alquilo de C₁₋₄, o un COR₆;

R₆ representa hidrógeno, hidroxilo, amino metilamino,
dimetilamino, un grupo heteroarilo de 5 miembros que contiene
de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y

nitrógeno o un grupo heteroarilo de 6 miembros que contienen de 1 a 3 átomos de nitrógeno;

R_7 representa hidrógeno, hidroxilo o NR_8R_9 , en donde, R_8 y R_9 , representan independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ,
5 opcionalmente sustituido por hidroxilo, o por amino;

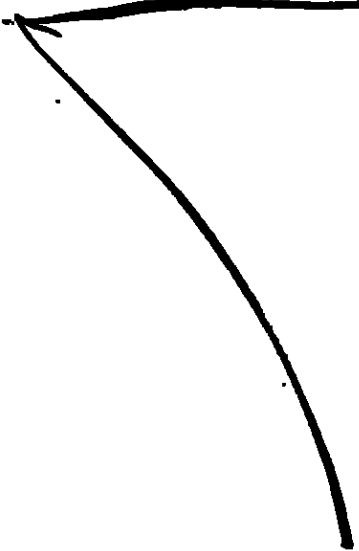
R_{10} representa hidrogeno, un grupo alquilo de C_{1-4} o

R_{10} junto con R_2 representa un grupo cicloalquilo de C_{3-7} ;

m es cero o un entero de 1 a 3; n es cero o un entero de 1 a 3; ambos, p y r son independientemente cero o un entero de 1
10 a 4; q es un entero de 1 a 4; siempre que, cuando R_1 y R_2 junto con un átomo de nitrógeno y carbono a los cuales se unen respectivamente, represente un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, i) m es 1 o 2, ii) cuando m es 1, R no es fluoro y iii) cuando m es 2, los dos sustituyentes R no son
15 ambos fluoro, y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos del mismo.

2. Un compuesto como se reclamó en la reivindicación 1, caracterizado porque, n es 2 y R_3 es trifluorometil, ambos
20 en la posiciones 3 y 5.

3. Un compuesto como se reclamo en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizado porque, R se selecciona



independientemente de halógeno o un grupo alquilo de C_{1-4} y m es 1 o 2.

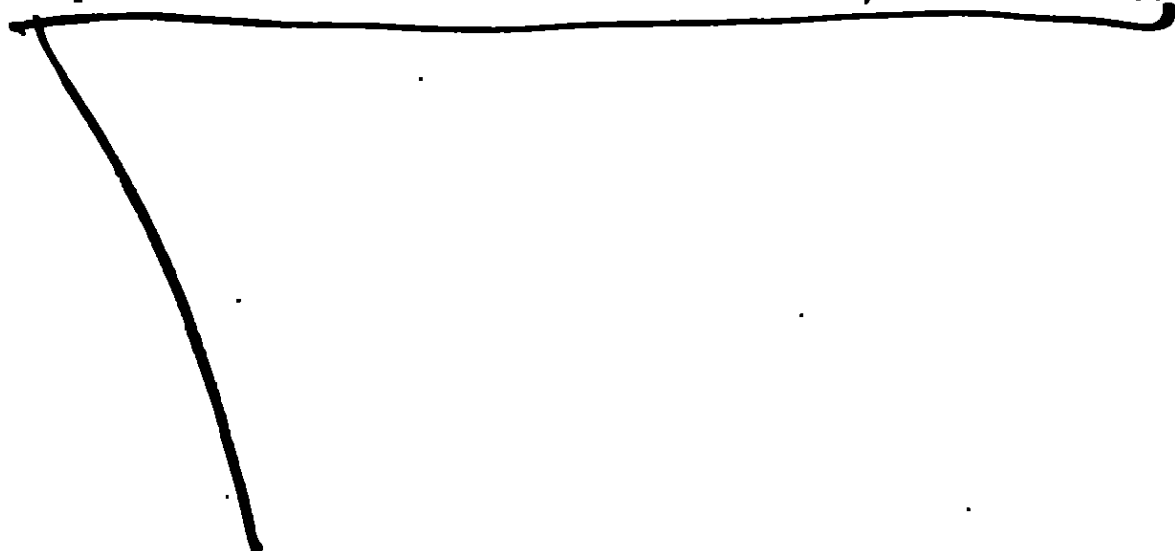
4. Un compuesto como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque, m es 2, R se selecciona independientemente de halógeno o grupo metilo en las posiciones 2 o 4.

5. Un compuesto como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque R_5 es hidrógeno o un grupo metilo.

6. Un compuesto como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque, R_1 es hidrógeno o un grupo metilo.

7. Un compuesto como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque R_4 es hidrógeno, un grupo $(CH_2)_pCO(CH_2)_qR_7$ o $(CH_2)_qR_7$, en donde R_7 representa una amina, ambos, p y q son independientemente cero o 1; q es 1 o 2.

8. Un compuesto de la fórmula (I), como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado



porque, R se selecciona independientemente de halógeno o metilo, R₃ es trifluorometilo, ambos, en las posiciones 3 y 5, R₁ es hidrógeno o metilo, R₂ es hidrógeno, un grupo metilo, 2-propenilo o un ciclopropilo o junto con R₁ es un grupo 3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilo, un piperidin-1-ilo o un pirrolidin-1-ilo, R₁₀ representa hidrógeno, un metilo o R₁₀ junto con R₂ es un grupo ciclopropilo. R₄ es hidrógeno, un grupo aminoacetilo o un amino y R₅ es hidrógeno o un grupo metilo.

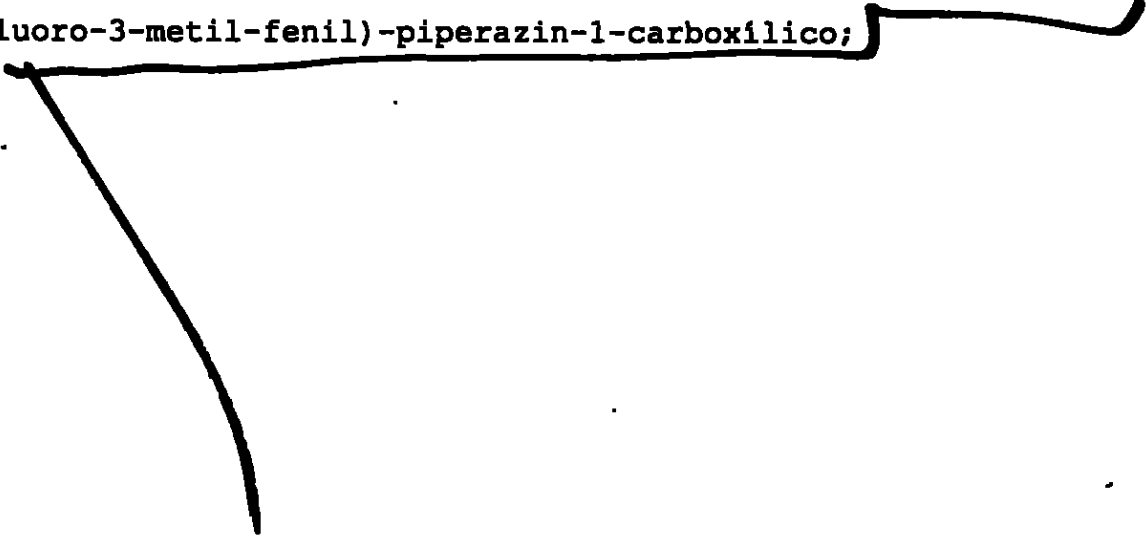
9. Un compuesto de fórmula (I) como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque se selecciona independientemente de halógeno o metilo y m es 2, R₃ es trifluorometilo, ambos en las posiciones 3 y 5, R₁ y R₂ son independientemente hidrógeno o metilo, R₄ es hidrógeno y R₅ es hidrógeno.

10. Un compuesto seleccionado de:

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2-isopropil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(4-fluoro-3-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;



(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2,4-difluoro-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

[1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)etil]-metil-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

5 (3,4-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-fenil-piperazin-1-carboxílico;

(3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

(3,5-bistrifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(3,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

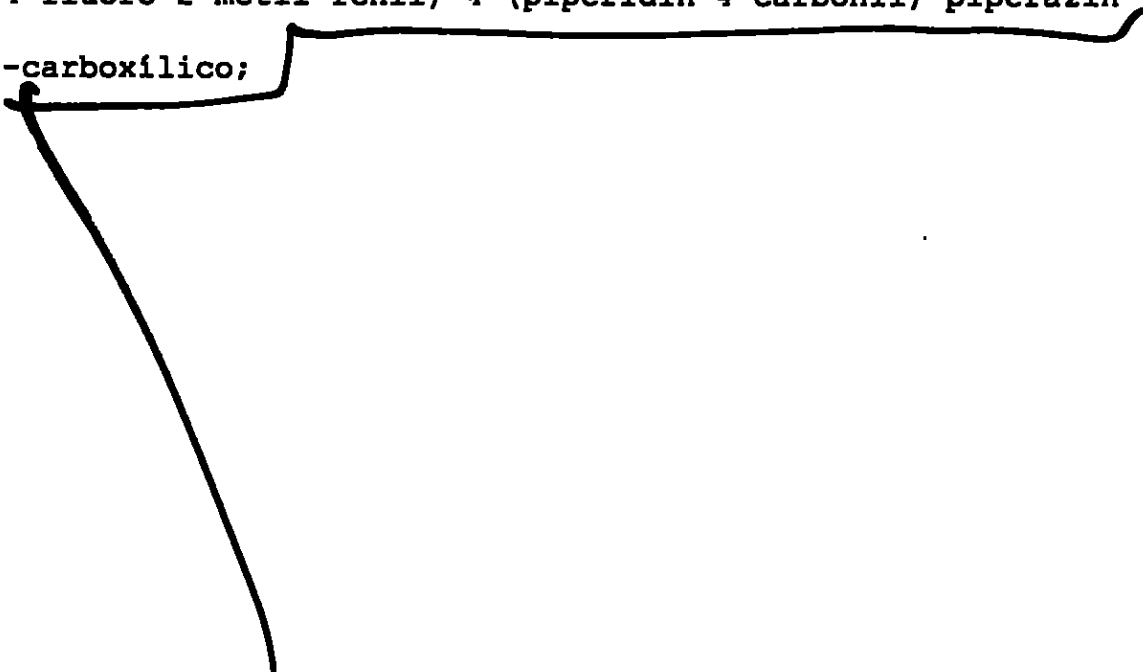
(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-carboxílico;

15 (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(2-metil-4-fluoro-fenil)-6-metil-piperazin-1-carboxílico;

[1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)etil]-metil-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4-(2-amino-acetil)-2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-(piperidin-4-carbonil)-piperazin-1-carboxílico;



(3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 4-(2-amino-etil)-2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

[(1-3,5-bis-trifluorometil-fenil)-ciclopropil]-metil-amida

5 del ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-pírrolidin-1-il]-[2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;

10 [2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-[2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;

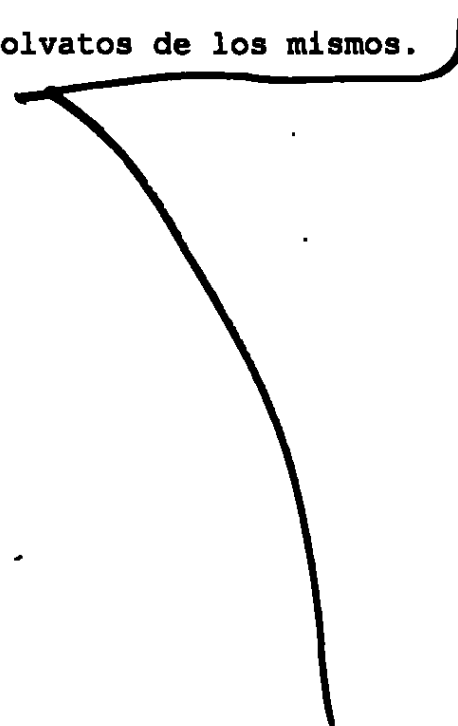
[2-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)piperidin-1-il]-[2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;

[1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-but-3-enil]-metil-amida del ácido 2-(4-Fluoro-2-metil-fenil)piperazin-1-carboxílico;

15 [1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propil]-metil-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

[(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-ciclópropil-metil]-metil-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

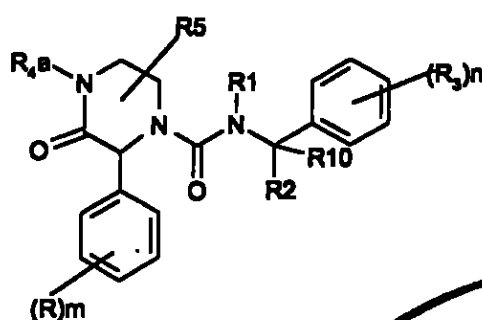
20 y los enantiómeros, sales farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, clorhidrato, metanosulfonato, acetato) y los solvatos de los mismos.



11. Clorhidrato de la (3,5-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida del ácido 2-(S)-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-4-(piperidin-4-carbonil)-piperazin-1-carboxílico.
- 5 12. Clorhidrato de la (3,5-bis-trifluorometil-benci)-metil-amida del ácido 4-(2-amino-acetil)-2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-piperazin-1-carboxílico.
- 10 13. Etanosulfonato de la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico
14. Acetato de la [1-(R)-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amida del ácido 2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico.
- 15 15. Un compuesto como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para usarse en terapia.
- 20 16. El uso de un compuesto como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la preparación de un medicamento para usarse en el tratamiento de las condiciones mediadas por las taquicininas, incluyendo la sustancia P y otras neurocininas.

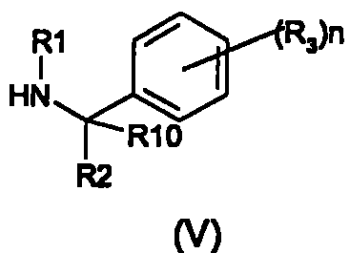
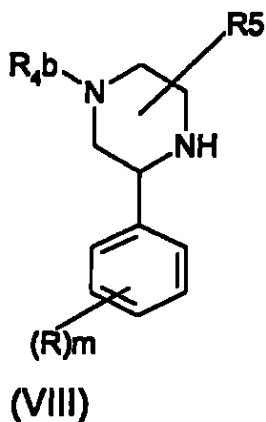
17. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende, un compuesto como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en mezclado con uno o más portadores fisiologicamente aceptables o excipientes.

18. Un proceso (A) para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se reclama en la reivindicación 1, en donde
15 R_4 es hidrógeno o un grupo $(CH_2)_qR_7$, siempre que cuando R_5 es un grupo alquilo de C_{1-4} o COR_6 , R_5 no está en la posición 3 del anillo de piperazina, el cual, caracterizado porque, comprende la reducción de un compuesto de fórmula (II), en donde R_{4a} es hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno o R_{4a}
20 es un grupo $(CH_2)_qR_7$ o derivados protectores del mismo; o



(II)

un proceso (B) para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se reclama en la reivindicación 1, en donde R_4 es hidrógeno o un grupo $(CH_2)_xCO(CH_2)_pR_7$, el cual, caracterizado porque, comprende la reacción de un compuesto de fórmula (VIII), en donde R_{4b} representa un grupo protector de nitrógeno o R_{4b} es un $(CH_2)_xCO(CH_2)_pR_7$ o un grupo protector del mismo, con trifosgeno y una base orgánica, seguido por la adición de la amina (V)



seguido, en donde sea necesario o deseado, por uno o más de los siguientes pasos:

- (i) remoción de cualquier grupo protector;
- (ii) aislamiento del compuesto como una sal del mismo;
- 5 (iii) separación de un compuesto de fórmula (I) o derivado del mismo del enantiómero del mismo.

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION**

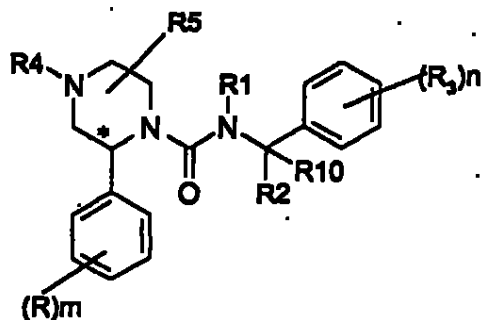
(21) No. SOLICITUD:	(51) INT. CL.:
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 05-10-00	(71) SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED
(30) PRIORIDAD:	
(31) No. DE SOLICITUD: 9923748.9	(72) INVENTOR/ES: Giuseppe Alvaro, Romano Di Fabio, Giuseppe Guerco, Yves St-Denis, Antonella Ursini y Riccardo Giovannini
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 07-10-99	
(33) PAÍS: GB	(74) APODERADO: JOSE ANTONIO LLOREDA

(54) TÍTULO:
"COMPUESTOS QUÍMICOS"

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula (I)



(I)

caracterizado porque,

R representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo de C₁₋₄;

R₁ representa hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₄;

R₂ representa un hidrógeno o un grupo alquilo de C₁₋₄, alqueno de C₂₋₆ o cicloalquilo de C₃₋₇; o R₁ y R₂ junto con un átomo de nitrógeno y carbono a los cuales se unen respectivamente, representa un grupo heterocíclico de 5-6 miembros;

R_3 representa un grupo trifluorometilo, un alquilo de C_{1-4} , un alcóxido de C_{1-4} , un trifluorometoxi o un halógeno;

R_4 representa hidrógeno, un grupo $(CH_2)_qR_7$, un $(CH_2)_rCO(CH_2)_pR_7$;

R_5 representa, hidrógeno un grupo alquilo de C_{1-4} , o un COR_6 ;

R_6 representa hidrógeno, hidroxilo, amino metilamino, dimetilamino, un grupo heteroarilo de 5 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno o un grupo heteroarilo de 6 miembros que contienen de 1 a 3 átomos de nitrógeno;

R_7 representa hidrógeno, hidroxilo o NR_8R_9 , en donde, R_8 y R_9 , representan independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-4} , opcionalmente sustituido por hidroxilo, o por amino;

R_{10} representa hidrogeno, un grupo alquilo de C_{1-4} o

R_{10} junto con R_2 representa un grupo cicloalquilo de C_{3-7} ;

m es cero o un entero de 1 a 3; n es cero o un entero de 1 a 3; ambos, p y r son independientemente cero o un entero de 1 a 4; q es un entero de 1 a 4; siempre que, cuando R_1 y R_2 junto con un átomo de nitrógeno y carbono a los cuales se unen respectivamente, represente un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros, i) m es 1 o 2, ii) cuando m es 1, R no es fluoro y iii) cuando m es 2, los dos sustituyentes R no son ambos fluoro, y las sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos del mismo.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1)
- Título o nombre de la Invención (1)
- Descripción (1)
- Reivindicaciones (177)
- Resumen (5)
- Comprobante de Pago (2)

- [✓]
- [✓]
- [✓]
- [✓]
- [✓]
- [✓]
- [✓]

COMPLETA [✓]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

- []
- []
- []
- []
- []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha:

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-75822

Fecha: 6 de Octubre del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 7 de julio de 1992,
del folio 68007 al folio 68011 del
libro de Protocolo N^o 224, obra el poder
N^o 13957 conferido por GLAXO GROUP
LIMITED

domiciliado(a) en Greenford, Middlesex -
GRAN BRETANA

al doctor JOSE LLORED A CAMACHO y/o ALFONSO
LLORED A CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLORED A.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir SI.

Revisado _____.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-75822

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- | | | |
|-----------------|-----------------|--|
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000) |
| SI [x] | NO [] | EXTEMPORANEAMENTE [] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París. |
| SI [] | NO [x] | NO APLICABLE [] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI [] | NO [x] | NO APLICABLE [] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI [] | NO [x] | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

Debe allegar comprobante de pago por exceso de 150 palabras del extracto de publicación.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [] **NO [X]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [] **NO [X]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Bogotá, D.C., 6 de Octubre del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.
202022

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Commutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1923
00 075.822
A61K 31/165 II 31/495

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la Invención en forma correcta (Art.13-e).
- SI ☐ NO ☒ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
- SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones.
- SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Noviembre 22, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO	1923
EXPEDIENTE	00 075.822
IPC	A 61 K 31/165 // 31/495

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

- 1. El título debe mencionar el tipo químico que caracteriza a los compuestos químicos inventados. Hacer la aclaración necesaria.
- 2. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Noviembre 22 del 2000
--	--	---

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-76822

AUTO 3601

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Tener como representante de la sociedad solicitante al doctor JOSE ANTONIO LLOREDA.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndolo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Bogotá D.C., a los 26 de mayo de 2003

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D.C., 26 de mayo de 2003 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA