

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6089700 Fax 6089701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 88875822 88988887

Folios: 187

Fecha (AMB): 2006-02-14 17:30:06

Trámite : 002 PATENTES 3 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re: P1.-GLAXO GROUP LIMITED.-Solicitud de Patente de Invención para
"DERIVADOS DE PIPERAZINA".-Clase C.07F.-Expediente número
00-075.822.-

1. Me refiero al auto dictado por ese despacho notificado por fijación en lista de 10 de Noviembre de 2005 y a mi memorial de solicitud de plazo de 1 de Febrero de 2006.

2. Antes de entrar a discutir los aspectos que realzan la novedad de la presente invención, me permito manifestar al señor Examinador que **es deseo del solicitante** realizar ligeras modificaciones a la memoria descriptiva a saber:

- (I) en la página 15 línea 7, se ha reemplazado la expresión Incorrecta "[1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-ciclopropil]-metil-amida", por la expresión correcta "[1-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-ciclopropil]-metil-amida";
- (II) en la página 45 línea 17, se ha eliminado el término repetido "(VI)";
- (III) en la página 71 línea 18, se ha reemplazado la expresión Incorrecta "(enantiómeros AB)" por la expresión correcta "(enantiómeros A,B)";
- (IV) en la página 86 línea 21, se ha corregido la expresión Incorrecta "4-{[1-(S)-(3,5-bis-... " por la expresión correcta "4-{[1-(R)-(3,5-bis-... " para el Intermediario 38b;
- (V) en la página 90 línea 11, se ha reemplazado la expresión Incorrecta "carboxílico (-40b)" por la expresión correcta "carboxílico (40b)";
- (VI) en la página 111 línea 7, se ha reemplazado la expresión Incorrecta "por 3 horas, después 400 mg) se añadió" por la expresión correcta "por 3 horas, después se añadieron 400 mg del Intermediario 63)";
- (VII) en la página 127 línea 24, y página 128 línea 13, 16 y 21, página 129 línea 2, se ha reemplazado la expresión Incorrecta "(R)-3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil-metil-amina" por la expresión correcta "(R)-[3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amina" y la expresión Incorrecta "L(+)-malato3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amina" por la expresión correcta "L(-)-malato[3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amina"; y
- (VIII) en la página 144 línea 16, se ha corregido la expresión Incorrecta "[1-(S)-(3,5-bis ... " por la expresión correcta "[1-(R)-(3,5-bis ... " para el ejemplo 17.

392
~~395~~

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Sobre este particular, me permito manifestar al señor Examinador que las anteriores modificaciones no representan una ampliación del alcance de la solicitud tal como fue originalmente presentada, toda vez que las mismas corresponden simplemente a la corrección de errores ortográficos que se incluyeron en forma involuntaria durante la preparación del texto, en español, de la descripción.

De la misma manera, se han realizado las siguientes modificaciones dentro del capítulo reivindicatorio:

- (I) Debidamente autorizado por mí poderdante, se ha eliminado la reivindicación 11 dado que el compuesto "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", protegido por dicha reivindicación, se encuentra fuera del alcance de la reivindicación 1 y no ha sido ejemplificado dentro de la descripción;
- (II) De conformidad con lo anterior, se ha modificado la reivindicación 10 con el fin de eliminar la base libre del compuesto arriba mencionado listado en esta reivindicación; y
- (III) Se ha modificado la reivindicación 13 con el fin de remplazar el término incorrecto "Etanosulfonato" por el término correcto "Metanosulfonato". El sustento para esta modificación se puede encontrar en el Ejemplo 36 de la página 162 del capítulo descriptivo tal como ha sido presentado.

Una vez más, me permito resaltar al señor Examinador que las anteriores modificaciones **tampoco amplían** el alcance del capítulo reivindicatorio tal como fue presentado, toda vez que dichas modificaciones obedecen a una limitación de la materia inicialmente reclamada y a la corrección de un error ortográfico, tal como ha sido claramente señalado.

3. CLARIDAD DE LA SOLICITUD Y REIVINDICACIONES DE USO

Por otra parte, es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, en el cual se han eliminado las reivindicaciones 15 y 16 con el fin de superar la objeción en contra del requisito de claridad de la invención en estudio, así como también la objeción respecto a reivindicaciones de uso tal como fueron expuestas en el Concepto Técnico número 1777.

Como resultado de todas las modificaciones anteriores, se han reenumerado las reivindicaciones 12 a 14, 17 y 18 actualmente presentadas como nuevas reivindicaciones 11 a 15.

393
396

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6089700 Fax 6089701

De conformidad con lo anterior, me permito presentar copia del nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 15 reivindicaciones, el cual ha sido modificado de acuerdo con los puntos arriba expuestos.

Por otra parte, deseo llamar la atención del señor Examinador, al hecho que la objeción de uso manifestada en su Concepto Técnico respecto a la reivindicación 18 actualmente presentada, **no es correcta toda vez que dicha reivindicación no se encuentra dirigida a proteger un uso, sino que por el contrario, se trata de un proceso para la preparación del compuesto de fórmula I reclamado en la reivindicación 1.** Por lo anterior, es deseo del solicitante hacer énfasis en este punto, para aclarar que la objeción del señor Examinador respecto a la reivindicación en cuestión, carece de fundamento.

Finalmente, me permito manifestar al señor Examinador que las anteriores modificaciones **no constituyen de ninguna manera una ampliación al alcance** de la presente Invención, toda vez que las mismas solamente obedecen a dar respuesta a las objeciones de Claridad y Reivindicaciones de Uso manifestadas en su Concepto Técnico, y adicionalmente, definir en forma aún más clara y precisa el objeto de la Invención para su estudio por parte de ese Despacho.

4. NOVEDAD

Ahora bien, el señor Examinador ha citado en su Concepto Técnico el documento **WO 9736593 (D1)** como única referencia del estado de la técnica capaz de desvirtuar la novedad de la presente Invención, en el cual se revelan compuestos derivados de piperazina de fórmula (A), útiles en la inhibición de FPTasa y la farnesilación de la proteína oncogén Ras.

Al respecto, deseo llamar la atención del señor Examinador al hecho que, al realizar las sustituciones en (A) sugeridas en su Concepto Técnico número **1777** ($W = \text{heterociclo}$, $P=O$, $X=CO$, $s=0$, $G=H_2$, R^2 y $R^3 = \text{aril}$ sustituidos con uno o más fluoruros) se puede obtener un compuesto similar al obtenido al realizar las sustituciones propuestas para la fórmula I de la presente solicitud. Sin embargo, **es claro que al proponer dichas sustituciones (R^1 y R^2 que forman un heterociclo y $m=3$, R no debe ser fluoruros), no se ha tenido en cuenta que la reivindicación 1, de la presente solicitud, restringe el valor de m , para la situación cuando R^1 y R^2 forman un heterociclo, a valores de 1 y 2 con lo cual $m=3$ queda excluido**, por lo cual no es correcto considerar una sustitución con $m=3$ tal como lo propuso el señor Examinador, lo que a su vez corrobora que existen diferencias estructurales entre el documento citado y la presente solicitud.

394
397

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Del mismo modo, es importante anotar que D1 no enseña en su estructura que el heteroátomo del sustituyente W deba estar unido directamente (adyacente) al sustituyente X y mucho menos que dicho heteroátomo sea un átomo de N específicamente, como si ocurre si en la fórmula I de la presente solicitud, cuando R₁ y R₂ formen un heterociclo junto con el átomo de N que está unido a R¹ y que es adyacente a un grupo C=O.

En este orden de ideas, es claro que D1 no enseña que la mitad C= (correspondiente a una de las posibles sustituciones de X) deba estar unida necesariamente a dos átomos de nitrógeno, tal como se enseña en la reivindicación 1, para los compuestos de la presente solicitud.

Sobre este particular, atentamente me permito dirigir la atención de ese Despacho al **Manual Andino de Patentes**, preparado por la Secretaría General de la Comunidad Andina, el cual establece en su acápite "Análisis de la Novedad" varios aspectos que pueden ser útiles para entender que la presente invención se ajusta al sentir de los países Andinos en lo que se relaciona con la novedad de las invenciones. Por ejemplo, el mencionado Manual establece que *"Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica"*¹ (resaltado fuera de texto).



En este sentido, es claro que el señor Examinador fallaría en su análisis de novedad de la presente invención porque **está citando un documento que no contiene explícitamente todas las características técnicas esenciales ni del proceso de formación del mencionado compuesto.** Es decir, el Examinador estaría considerando una referencia que, si bien enseña compuestos con estructuras similares a las enseñadas en la invención bajo estudio, no constituye una anticipación relevante para desvirtuar la novedad de la presente solicitud. Lo anterior, toda vez que, tal como se señaló, dicha referencia D1 **no contiene o revela explícitamente características esenciales de la invención como lo son: la presencia de un grupo C=O ubicado entre dos átomos de N, que uno de dichos átomos se encuentre en el heterociclo adyacente, y que el valor de m este restringido a 1 y 2 cuando R¹ y R² forman un heterociclo.** Del mismo modo, la diferencia en la actividad entre los compuestos enseñados en D1 "...los compuestos de esta invención son útiles en la inhibición de la farnesil

¹ COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio de 2004, Lima, Perú, página 65.

395
398

transferasa y la farnesilación de la proteína oncogén Ras" (ver página 5, líneas 2-5 de D1) y los reivindicados en la presente solicitud "Los compuestos de la Invención son antagonistas de las taquiclininas, ... y otras neuroclinas..." (ver página 17, líneas 1-3) corroboran que las estructuras son, efectivamente, diferentes.

Por lo tanto, es claro que sí existen diferencias estructurales significativas entre los compuestos de fórmula (I) de la presente Invención y los compuestos de fórmula (A) enseñados en D1.

Adicionalmente, el mismo Manual establece "*Si todas las características técnicas de la reivindicación independiente se encuentran descritas en un mismo antecedente y además se encuentran íntimamente relacionadas, el objeto de dicha reivindicación carece de novedad. Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva*"² (resaltado fuera de texto).

De acuerdo a lo anterior, atentamente me permito manifestar a esa Oficina que el documento D1 citado en el Concepto Técnico número 1777 resulta Irrelevante para desvirtuar la novedad que efectivamente posee la presente solicitud, ya que si bien es claro que se trata de un documento relacionado con estructuras similares a los de la presente Invención, también es cierto que, como ya se demostró, dicho documento no revela de manera directa y nada ambigua las características técnicas importantes para los compuestos reivindicados en la presente solicitud.

Por otra parte, el solicitante no entiende como la referencia citada puede desvirtuar la novedad del proceso revelado en la reivindicación 15 (reivindicación 18 actual), ya que el documento citado no revela de ninguna manera un proceso exactamente igual al descrito en la presente solicitud para la obtención de compuestos iguales a los reivindicados en ésta solicitud.

Todo lo anterior demuestra que la Invención en estudio **CUMPLE CON EL REQUISITO DE NOVEDAD** sobre el documento D1, puesto que éste, citado como relevante al momento de desvirtuar la novedad de la presente Invención, no cumple su cometido, considerando que dicho documento no enseña de manera explícita las características de los compuestos reivindicados en la presente solicitud ni se acerca a resolver el problema técnico planteado por ésta.

² Ibid, página 66.

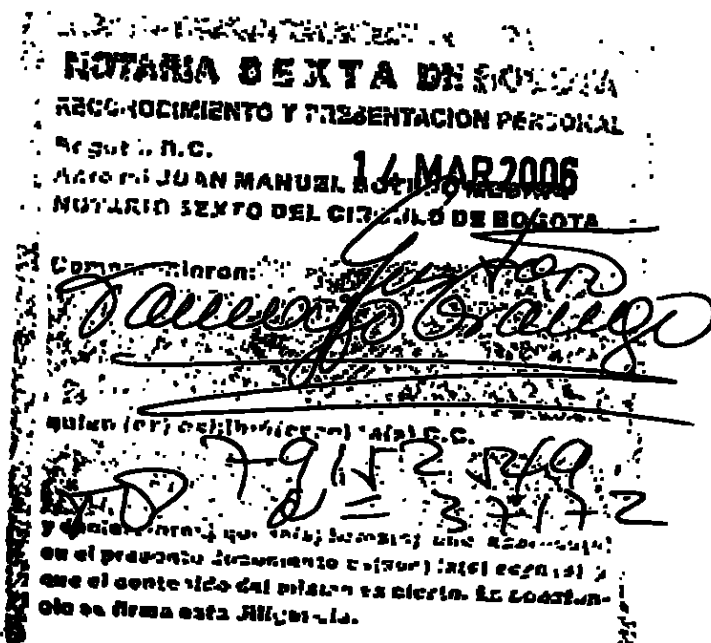
5. Anexo me permito presentar:

- (1) Recibo número 06 - 16,391 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- (2) Copia de las páginas 15, 45, 71, 90, 111, 127, 128, 129, y 144 correspondientes a la memoria descriptiva y del nuevo capítulo reivindicatorio que consta de 15 reivindicaciones, en las cuales se han realizado las modificaciones mencionadas anteriormente.

6. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

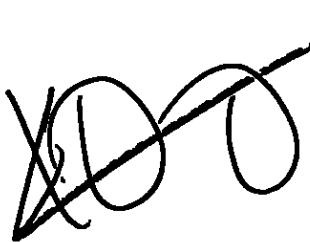
Señor Superintendente,

GUSTAVO TAMAYO ARANGO
T.P. 37.172



GUSTAVO TAMAYO
C.C. No. 79.152.549 de Usaquén



397 00-015.822


SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00075822 00000007 Folios: 187
Fecha (MD): 2006-03-14 17:30:06
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 RESPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 16,391
FECHA : MARZO 1 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39309446	01/03/2006	1,510,000.00

***** C O N C E P T O *****

NT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	95,000.00
	TOTAL :	95,000.00

SON: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

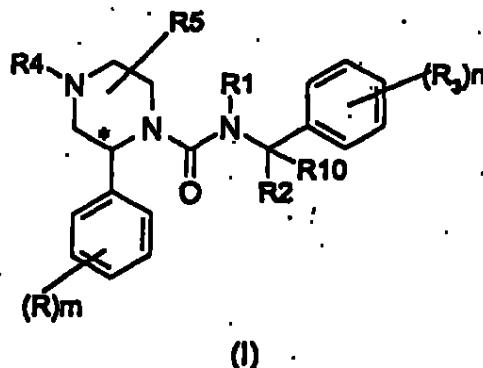
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

R

401

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

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



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 alquenilo 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;

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

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

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

R₆ representa hidrógeno, hidroxí, 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 ,

5 representan independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ,
opcionalmente sustituido por hidroxilo, o por amino;

R_{10} representa hidrógeno, 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

10 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.

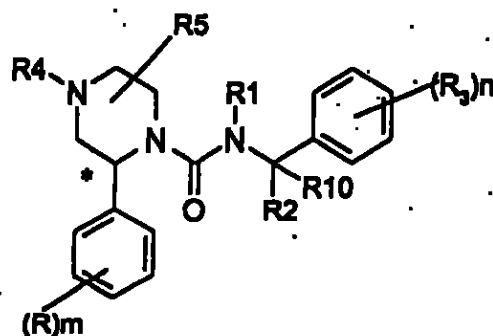
DERIVADOS DE PIPERAZINA

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

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;

~~404~~

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 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;

20 Y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del 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 C_{1-4} ;

R_1 representa hidrógeno ó un grupo alquilo de C_{1-4} ;

R_2 representa hidrógeno, un grupo alquilo de C_{1-4} , alquenilo de C_{2-6} o cicloalquilo de C_{3-7} ; ó R_1 y R_2 junto con un átomo de
5 nitrógeno y de carbono al cual se unen respectivamente, representan un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros;

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

R_4 representa hidrógeno, un grupo $(CH_2)_q R_7$ o un
10 $(CH_2)_r CO(CH_2)_p R_7$;

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
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;

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;

20 R_{10} representa hidrógeno, 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 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,

403 106

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

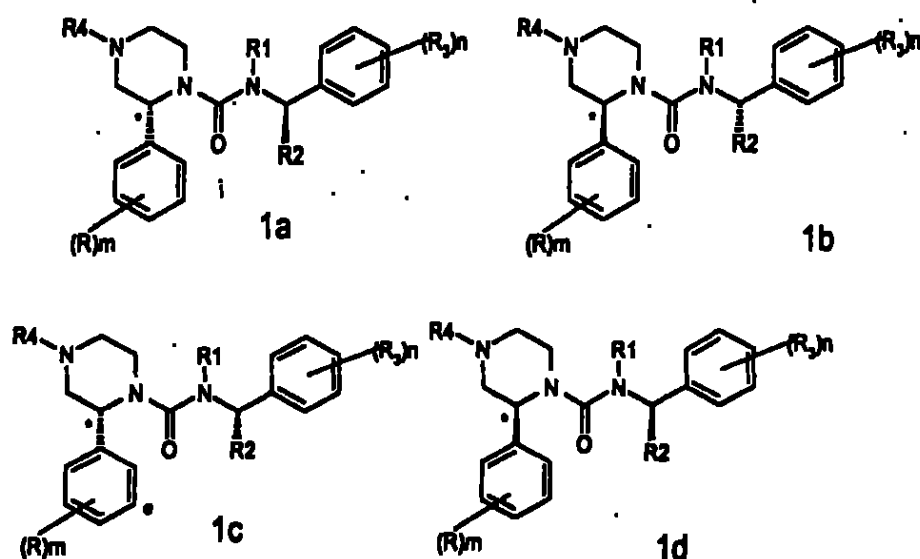
Los solvatos pueden, por ejemplo ser hidratos.

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_3 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 alqueno de C_{2-6} o un cicloalquilo de C_{3-7} , o R_{10} es un grupo alquilo de C_{1-4} y R_3 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 alquénilo 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

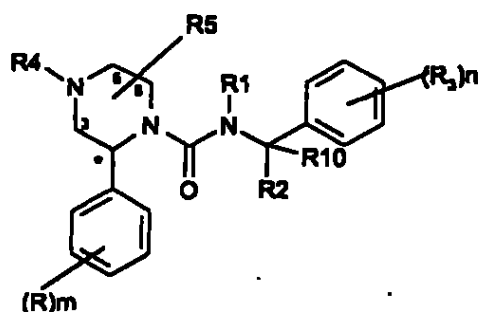
407 ~~410~~

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.

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

409 ~~112~~

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 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.

411 ~~414~~

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-ilo 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

- 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;
- 15 [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;

418

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)-
- 15 piperazin-1-carboxílico;
- 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]-
- 20 metil-amida del ácido 2-(S)-(4-Fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;
- y los solvatos de los mismos;

416
~~419~~

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 NK_1 ha sido determinada in vitro, mediante la habilidad de los compuestos para desplazar la $[3H]$ -sustancia P (SP) de los receptores de NK_1 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 $MnCl_2$, 0.02% de BSA, 0.5 nM de $[H^3]$ 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

418 121

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

Los compuestos de la invención pueden ser útiles en 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, 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 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, 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

419 ~~422~~

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 diabética, 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 racimos;
20 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,

PS

173

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.

20

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

25

~~42A~~

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.

20

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

422 ~~425~~

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; alqtiibioticos 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, procarbazona e

20 hidroxiaurea; y combinaciones de los mismos; enfermedades por 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

~~426~~

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 gastroesofágial, 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

427 130

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

FE

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

431 134

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

148

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.

15

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.

20

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 podría típicamente estar dentro del rango de 1 a 300 mg, por ejemplo de 1 a 100 mg.

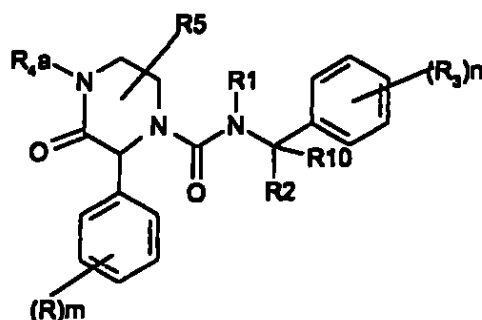
Los compuestos de fórmula (I), y las sales y solvatos de los mismos, pueden ser preparados mediante los métodos generales descritos aquí más adelante. En la siguiente descripción, los grupos R , R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , m , n , p , q y r tienen el significado definido 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 R_4 es hidrógeno o un grupo $(CH_2)_qR_7$ como se definió en la fórmula (I), siempre que cuando R_5 es un grupo alquilo de C_{1-4} o un COR_6 , R_5 no está en la posición 3 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 $(CH_2)_qR_7$ o derivados protectores del mismo, seguido, en

20

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



(II)

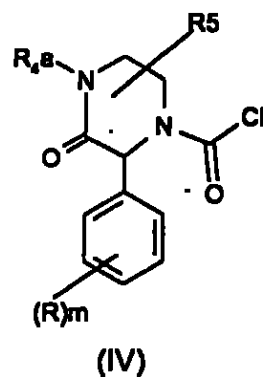
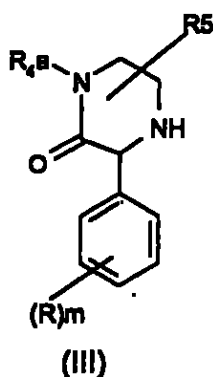
5 La reacción puede ser llevada a cabo, usando un agente reductor metálico adecuado tal como hidruro metálico, por ejemplo, un hidruro de borano, o un complejo de hidruro metálico, como el hidruro de litio aluminio, o un complejo organo metálico tal como el borano-sulfuro de metilo, 9-
10 borabicyclononano (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

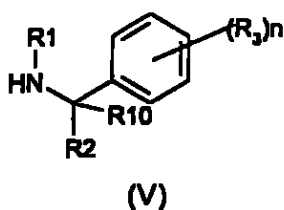
Los compuestos de fórmula (II) pueden ser preparados mediante el tratamiento de los compuestos de fórmula (III), en donde R_4 y R_5 tienen el significado definido en la fórmula (II)



10

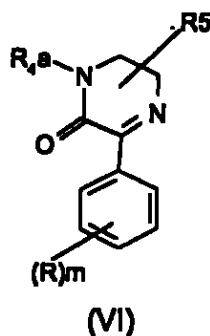
con trifosgeno en un solvente aprótico, tal como diclorometano y en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, para formar el compuesto intermediario de cloruro de carbonilo (IV) el cual puede aislarse si se requiere, seguido por la reacción de un compuesto (IV) con el compuesto de amina (V)

15



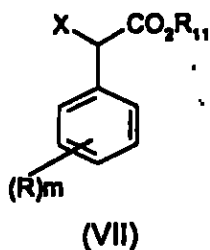
La reacción toma lugar convenientemente, en un solvente aprótico tal como un hidrocarburo, un
 5 halohidrocarburo, tal como diclorometano o un éter, tal como tetrahidrofurano, opcionalmente en presencia de una base, tal como una amina terciaria, por ejemplo, diisopropil etilamina.

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.



437 ~~110~~

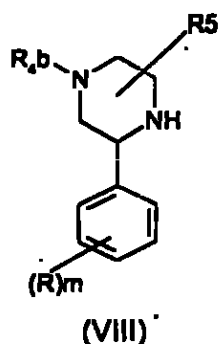
Alternativamente, los compuestos de fórmula (III) en donde R_5 es hidrógeno pueden ser preparados mediante la reacción de los compuestos de fórmula (VII), en donde R_{11} es un grupo alquilo de C_{1-4} y X es un grupo saliente adecuado, tal como halógeno, esto es, un átomo de bromo o yodo, o OSO_2CF_3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



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

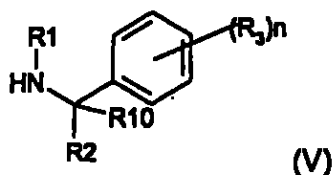
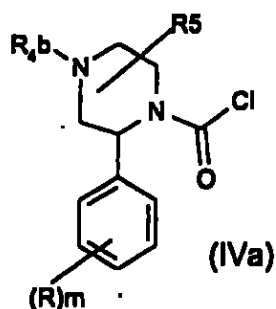
15 De acuerdo a otro proceso general (B), un compuesto de fórmula (I), en donde R_4 es hidrógeno o $(CH_2)_rCO(CH_2)_pR_7$ como se describió arriba, puede ser preparado mediante la reacción de un compuesto de fórmula (VIII)

74



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 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, seguido por la reacción del compuesto (IV) con el compuesto de amina (V)

(V)



439 A12

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.

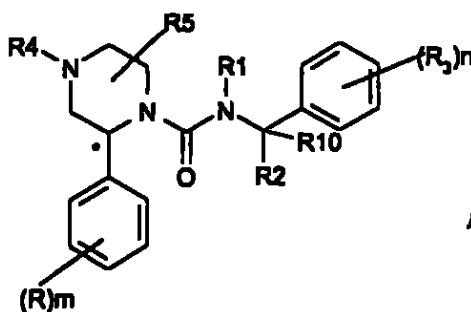
10 Cuando R_{4a} o R_{4b} es un grupo protector de nitrógeno, ejemplos de grupos adecuados incluyen alcoxycarbonilo, por ejemplo 1-butoxycarbonilo, benciloxycarbonilo, arilsulfonilo, por ejemplo, fenilsulfonilo o 2-trimetilsililetoximetilo.

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

P4

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



(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.

441 ~~AAA~~

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 $\text{NR}_9\text{R}_8(\text{X})$.

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 $\text{R}_9\text{NC}=\text{O}$ (XI). La reacción con el compuesto (XI) se lleva acabo convenientemente en un
solvente tal como tetrahidrofurano ó 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.

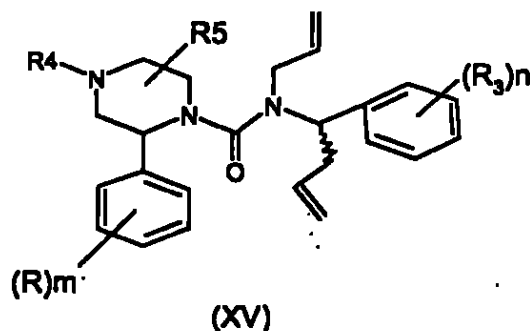
En una modalidad adicional, los compuestos de fórmula (I) en donde R_4 es $(CH_2)_q R_7$ o R_4 es $(CH_2)_r CO(CH_2)_p R_7$, en donde q , r , y R_7 tienen los significados definidos en la fórmula (I) o son derivados protectores de los mismos, siempre que r no sea cero, pueden ser preparados mediante 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

443 ~~446~~

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 lleva 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 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 respectivamente, representan un grupo heterocíclico saturado

444 ~~AA~~

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), (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 diastereoisoméricos 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-fenilético, etc.

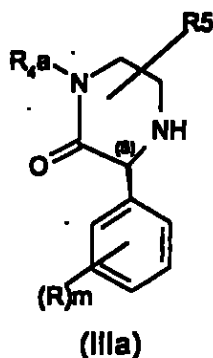
Alternativamente, los enantiómeros de un compuesto de fórmula general (I) pueden ser sintetizados a partir de los intermediarios ópticamente activos apropiados, usando cualquiera de los procesos generales descritos aquí.

447 ASO

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)



15

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.

42

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 Protones (¹H-NMR) se registró a 400
20 MHz, los desplazamientos químicos se reportaron en ppm de campo bajo (δ) 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

449 152

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.

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

Diasteroisómero 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

P2

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 agitó 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 trituró 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°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 (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

452 ASS

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

457

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
15 restante se agregó gota a gota, manteniendo caliente 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 usó en
el siguiente paso.

20 2) A una solución de la 2-cloropirazina (463 µL) 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

452

158

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.

~~456~~

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 (CH₂Cl₂/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).

457 ~~460~~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,

*2

458
A61

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-(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 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) 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.

42

162

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).

20 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).

Pa

460

~~463~~Intermediario 11Éster bencílico del ácido 3-(4-Fluoro-3-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico.

A una solución del intermediario 5 (314 mg) en EtOH 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 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 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 (170 mg).

461 AGA

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 µL) 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 µL) y cloroformato de bencilo (162 µL). 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)

462 ~~465~~

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 (CH₂Cl₂/AcOEt 7:3) para obtener el compuesto del título (0.05 g) como un aceite incoloro.

27

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-trifluórometil-bencil)-metil-carbamoil]-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 µL), 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 µL) 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 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).

20

464 167

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).

465 ~~468~~

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

10 Éster bencílico del ácido 4-[(3,5-Bis-trifluorometil-bencil)-
metil-carbamoil]-3-(4-fluoro-3-metil-fenil)piperazin-1-
15 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
15 (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
20 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).

469

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

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 15 2 hr.

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).

24

A7E

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-benciloxycarbonil-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,

44

471

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).

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 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)

82

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)
5 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
10 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
15 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).

20 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).

470 173

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 A,B) (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

63

47/ ~~274~~

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).

Intermediario 23

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

472 475

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

~~476~~

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 (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 calentadas a 90°C y cubiertas por THF (1 mL), se agregó un cristal de yodo, seguido por una solución de 4-fluorobromobenceno (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 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 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

27

474 ~~211~~

(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

49

425 178

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 cojin 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 sometió 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 27Éster 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 ¼ 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

479 182

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

pg

480 ~~483~~

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
10 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

ASA

cuidadosamente NaBH_4 (0.102 g). Después de 2 hr la reducción se completó, el solvente se removi6 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

482 ~~185~~

(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 ½ 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-carbamoyl)-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)piperazin-1-carboxílico (diastereómero 1) (37a)

Éster 1-(R)-feniletílico del ácido 4-(3,5-bis-trifluorometil-bencil-carbamoyl)-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

485 ~~288~~

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-(R)-(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

487 190

(+) (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 piperazin-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-

48

29

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 5 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 10 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 15 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 Movil:n- 20 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;

20

489 *489*

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 matríz se equipó con un condensador de agua, y la

73

A95

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

491 194

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 [M⁺H], 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 (CH/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 (película) (cm⁻¹) 1712, 1674.

493 ~~96~~Intermediario 435-(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 44Éster 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-carbamoyl]-3-(4-fluoro-2-metil-fenil)-2-metilpiperazin-
1-carboxílico

495 198

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

~~496~~

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 Na₂SO₄ (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).

10 ¹H-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 [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).

497 500

$^1\text{H-NMR}$ (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 $[\text{MH}]^+$.

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

498 ~~501~~

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 [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-tributilestanil-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} .

499 503

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)-ciclopropanocarboxílico

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

pel

500 503

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-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico

TEA (150 μ L) y difenilfosforilazida (175 μ L) se
10 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
15 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
20 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 $[M+H]^+$.

93;

501 ~~504~~Intermediario 53

Éster ter-butílico del ácido 4[(1-(3,5-Bis-trifluorometil-
5 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,
10 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).

NMR (DMSO) δ (ppm) 7.8 (bs, 1H), 7.38 (dd, 1 H), 7.34 (bs,
15 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

111

502
505

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

20

30

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.

504
507

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 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-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

413

505 508

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 μ L) 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

507 \$10

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 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).

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 (m, 1 H).

Intermediario 61

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

508 511

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 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.

20

509 ~~512~~

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-butilico 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-butilico del ácido 4-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-but-3-

510 513

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 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 se añadieron 400 mg del intermediario 63) 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 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).

15 Intermediario 64a NMR (DMSO) δ (ppm) 7.94 (s, 2H); 7.84 (s, 1 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, 1H); 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, 1H).

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).

514

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

5 Ter-butoxido 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).

Intermediario 67

Éster ter-butilico 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-butilico 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

J15 58

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

5 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
10 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).

15

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 -
20 184 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

25

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-(Benciloxicarbonil)-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

517 520

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.

F21

518 521

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, 5 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-
10 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 15 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 20 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).

519 522

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

J20 523

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 hidroclicórico 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).

0E1

521 524

Intermediario 76

Éster ter-butílico del ácido 4-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-fenil)-2-metil-propilcarbamoyl]-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, 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 $[\text{MH}]^+$.

1EJ

522 625

Intermediario 77

Éster ter-butilico 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-butilico 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).

523 526

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 15 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); 20 3.6 (s, 3H).

Intermediario 79

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

221

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 reflujoó 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 amoniaco (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.

525 ~~528~~

126

NMR (d_6 -DMSO): δ (ppm) 8.03 (s, 2H); 7.94 (s, 1H); 2.96 (d, 1H); 2.4 (bs, 1H); 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-carbamoil]-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)

221

526 ~~529~~

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

527 530

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 (27.9 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/150mL), después se evaporaron para obtener [3,5-bis-trifluorometil-fenil)-etil]-metil-amina (305 g) como un
15 aceite 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

520 531

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 hidrogenó 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),

BE!

529 532

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).

PEI

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 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$.

OH

531

Ejemplo 4Clorhidrato 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

14

52 635

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

541

533 556

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

534 ~~538~~

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 disolvió en Et₂O y después se agregó una solución 1M de HCl

20 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

102

639

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

10 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-
15 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
20 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-

536
540

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 $[\text{MH}-\text{Cl}]^+$

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

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

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

24

537
~~541~~

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

*41

542

(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 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 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 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.

341

539
~~542~~MS (m/z): 478 [MH]⁺Ejemplo 12Clorhidrato de la (3,4-bis-trifluorometil-bencil)-metil-amida5 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 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 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, 1653MS: 464 [M-Cl]⁺.

P45

~~544~~**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 trituroó 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

541
~~545~~

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, 5 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 10 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 15 (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

121

542
546

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

J43 ~~547~~

Una solución del intermediario 38a (0.08 g) en EtOH (5 mL) se hidrogenó 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-(R)-(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 hidrogenó 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).

544 548

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).

1521

545 ~~510~~

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]_D²⁰ = -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

546 550

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]⁺.

821

547 551

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

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.

f2j

J48 552

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 [M-Cl]⁺.

Ejemplo 21

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

15 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 temperatura ambiente, bajo una atmósfera de hidrógeno por 2 hr. La mezcla se filtró y se concentró in vacuo. El residuo se disolvió en Et₂O (2 mL) 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 trituroó con
20 Et₂O/petróleo, para dar el compuesto del título (27 mg) como un sólido blanco.

NMR (d₆-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

549 553

(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 µL). 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 µL). 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]⁺.

721

530 ~~531~~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
10 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
15 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

021

551 ~~555~~

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

121

552
556

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

5 HCl concentrado (0.27 mL) se agregó a una solución 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 trituroó 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.

201

JJB
55X

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).

JJ4 ~~SS~~MS: m/z = 504 [MH-HCl]⁺.Ejemplo 28Clorhidrato 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
15 residuo se disolvió en Et₂O y se trató con HCl 1M en Et₂O (5 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.

20 NMR (DMSO) δ (ppm) 9.4-9.2 (bs, 2H); 7.95 (s, 1H); 7.54 (s, 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).

1621

JJJ

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.

20 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).

221

556
~~560~~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)

221

557
561

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 CH₂Cl₂ 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

72:

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

563

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 trituró 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 trituró 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 trituró 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.

- 5 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

24

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

El ejemplo 37 (0.1 g) se disolvió en éter etílico
 5 (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.

10 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
--------------------	------------

5/10
J66

Fosfato de Sodio

1.0-50.0mg/mL

Agua para inyección cs para 1 ml

La formulación puede ser empacada en ampolletas de 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 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

27i

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

571
567

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

44.

572
568

	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 ser determinada, usando el modelo de sangría de las patas del jerbo, como describieron Rupniak & Williams, Eur. Jour. Of Pharmacol., 1994.

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 ventrículos cerebrales de los animales. La duración de la sangría de la pata trasera, inducida por el agonista de NK1 (por ejemplo 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 sangría inducida por el agonista de NK1 (por ejemplo Aminovaleril⁶[Pro⁶,Me-Leu¹⁰]-substancia P (7-11)), expresado

SF1

573
569

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.

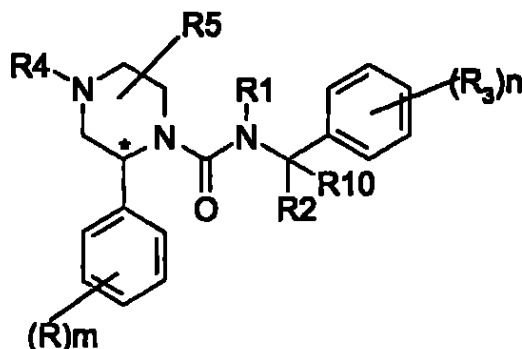
15

20

02

5/14
5/10Reivindicaciones

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 un 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

10 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
alcoxilo de C₁₋₄, un trifluorometoxi o un halógeno;

15 R₄ representa hidrógeno, un grupo (CH₂)_qR₇, un (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
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, hidroxí o NR_8R_9 , en donde R_8 y R_9 , representan independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-4} ,

5 opcionalmente sustituido por hidroxí, o por amino;

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

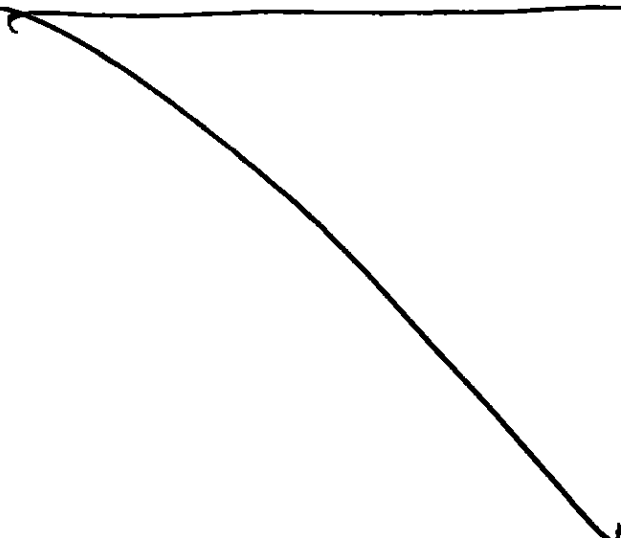
R_{10} junto con R_2 representa un grupo cicloalquilo de C_{3-7} ;

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 en
20 las 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.

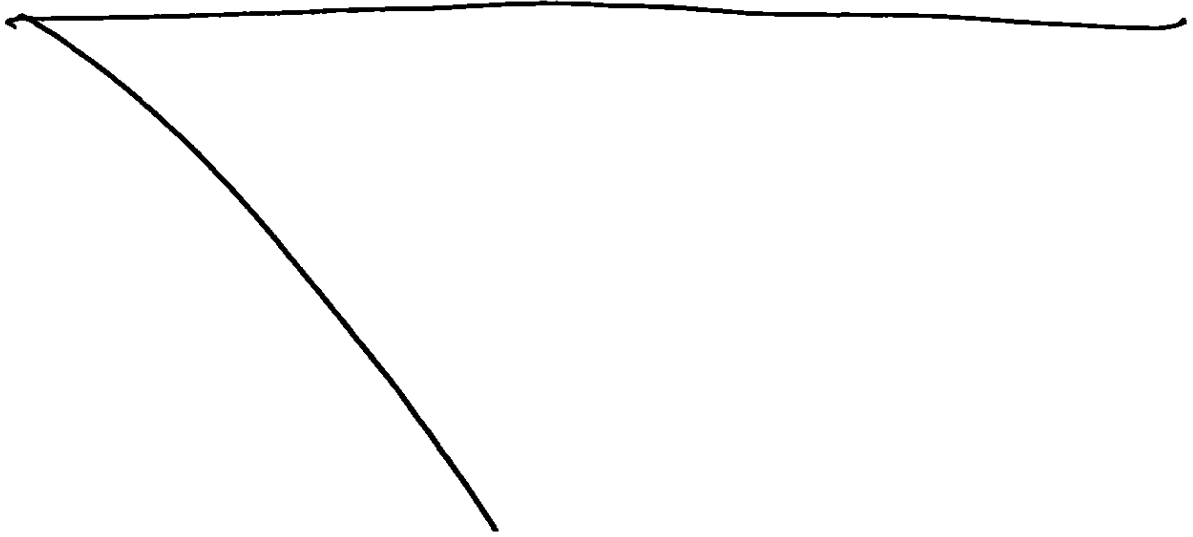
4. Un compuesto como se reclama en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque, m es 2, R se selecciona independientemente de halógeno o grupo metilo en las posiciones 2 o 4.

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 $(CH_2)_xCO(CH_2)_pR_7$ 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

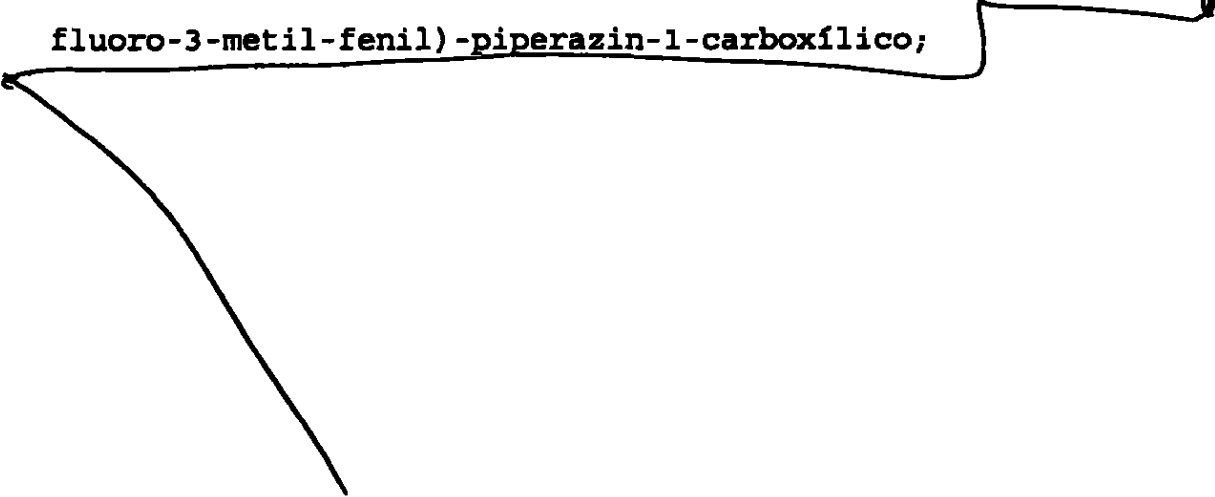


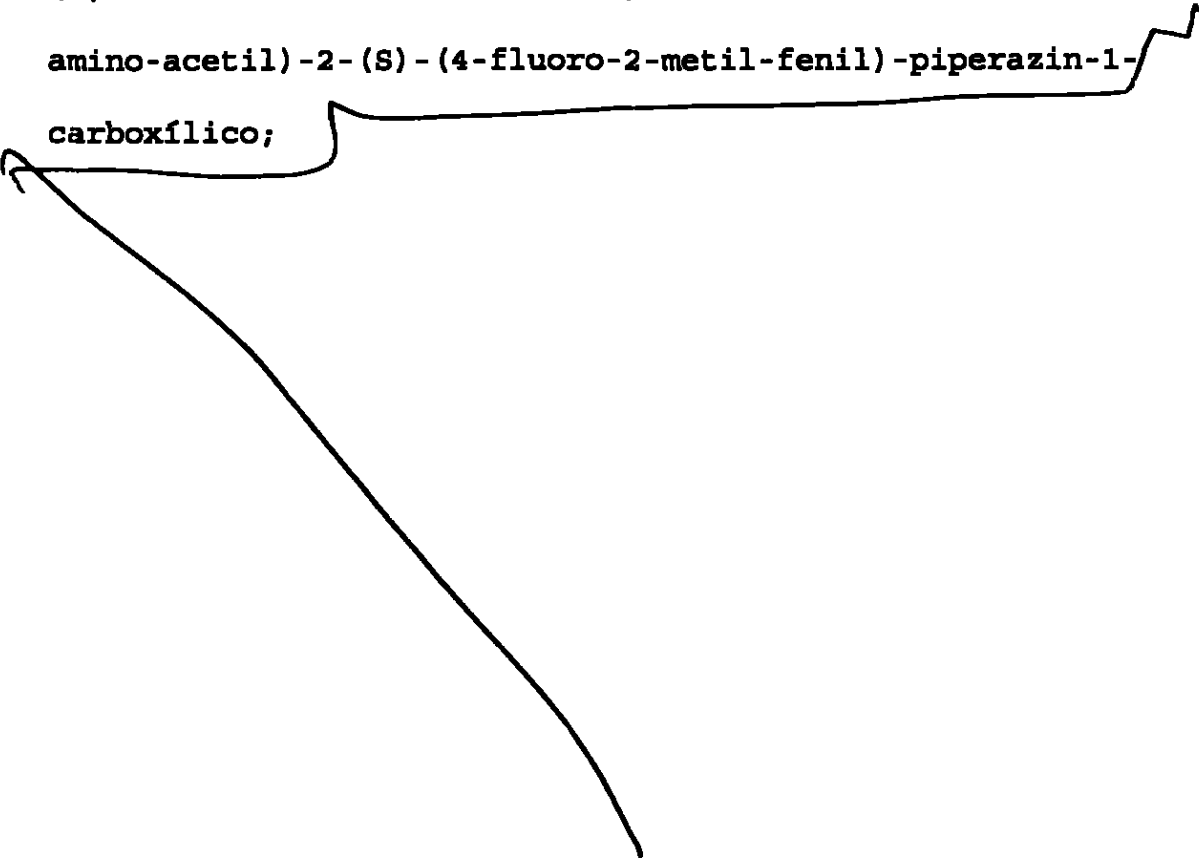
porque, R se selecciona independientemente de halógeno o metilo, R₃ es trifluorometilo, ambos, en las posiciones 3 y 5, R₁ es hidrógeno o metilo, R₂ es hidrógeno, un grupo metilo, 2-propenilo o ciclopropilo o junto con R₁ es un grupo 3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilo, un piperidin-1-ilo o un pirrolidin-1-ilo,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

10

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

JH 5/19

(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)-pirrolidin-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;

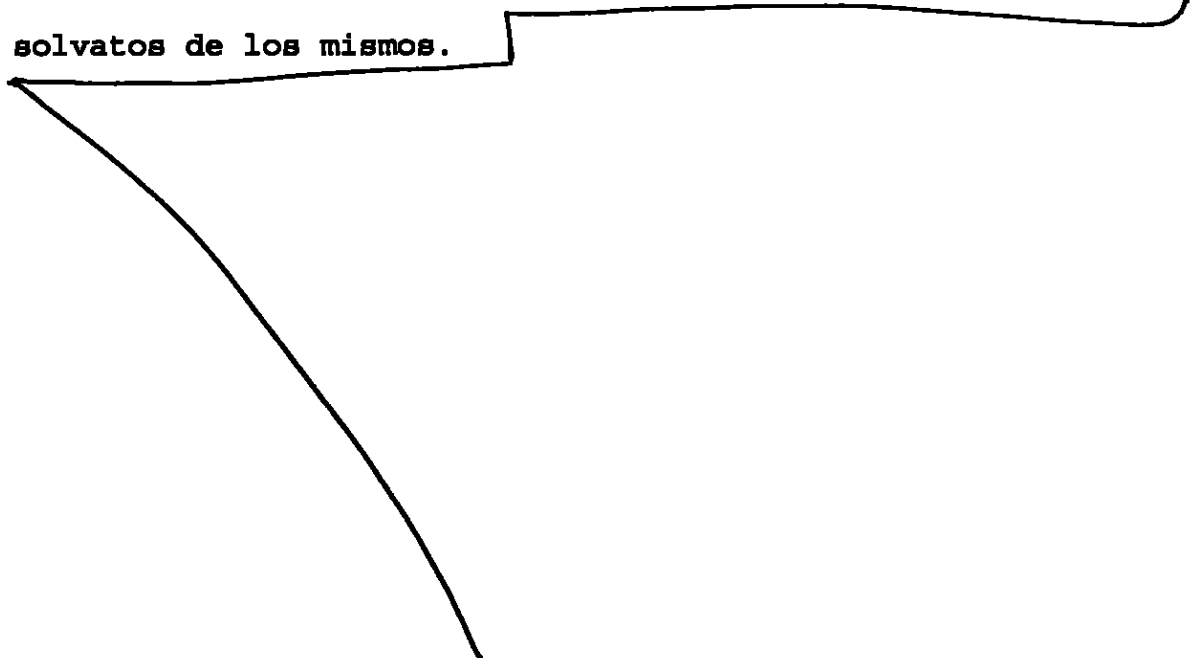
[2-(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-piperidin-1-il]-[2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;

[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;

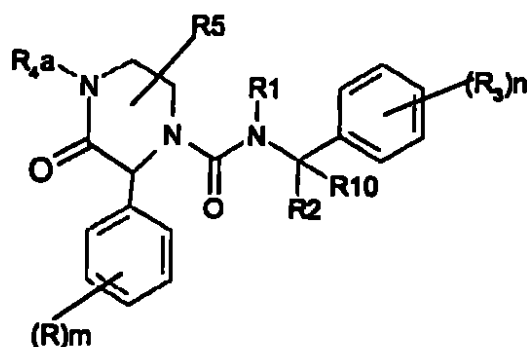
[(3,5-bis-trifluorometil-fenil)-ciclopropil-metil]-metil-amida del ácido 2-(4-fluoro-2-metil-fenil)-piperazin-1-carboxílico;

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 4-(2-amino-acetil)-2-(S)-(4-fluoro-2-metil-fenil)-4-piperazin-1-carboxílico.
- 5 12. 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.
- 10 13. 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.
14. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende, un compuesto como se reclama en cualquiera de las
- 15 reivindicaciones 1 a 13 en mezclado con uno o más portadores fisiológicamente aceptables o excipientes.
15. Un proceso (A) para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se reclama en la reivindicación 1, en donde
- 20 R_4 es hidrógeno o un grupo $(CH_2)_qR_7$, siempre que cuando R_5 es un grupo alquilo de C_{1-4} a 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} ,
-

es un grupo $(CH_2)_q R_7$ o derivados protectores del mismo; o



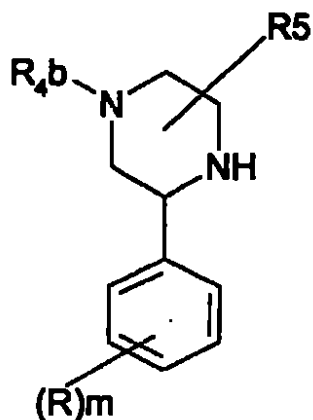
(II)

un proceso (B) para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se reclama en la reivindicación 1, en donde R_4 es

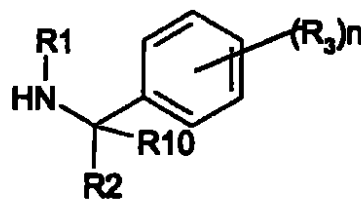
5 hidrógeno o un grupo $(CH_2)_r CO(CH_2)_p R_7$, el cual, caracterizado porque, comprende la reacción de un compuesto de fórmula (VIII), en donde R_{4b} representa un grupo protector de

10 nitrógeno o R_{4b} es un $(CH_2)_r CO(CH_2)_p R_7$ o un grupo protector del mismo, con trifosgeno y una base orgánica, seguido por la

adición de la amina (V)



(VIII)



(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 con una sal del mismo;
- 15 (iii) separación de un compuesto de fórmula (I) o derivado del mismo del enantiómero del mismo.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Radicación No.00-75822

Clasificación Internacional de Patentes: A61K31/365

Concepto Técnico No.

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

Documentos estudiados:

- ◆Capítulo descriptivo, folios 05 a 176;
- ◆Capítulo reivindicatorio, folios 177 a 185;
- ◆1° examen de forma, folios a 191 y 192;
- ◆Respuesta técnica al 1° examen de forma, folios 194 y 195;
- ◆Solicitud de la cual se reivindica prioridad, junto con la traducción, folios 207 a 363;
- ◆2° examen de forma, folio 364
- ◆Solicitud del examen de patentabilidad, folios 366 a 369.

Objeto de la Invención:

El título de la invención es "DERIVADOS DE PIPERAZINA"

El objeto de la presente solicitud se refiere a *N*-benzil-2-fenilpiperazina-1-carboxamida que actividad potente como antagonistas de taquiquininas, que incluyen la sustancia P y otras neuroquininas.

El objeto de la invención se puede clasificar según la clasificación internacional como A61K 31/165, 31/495.

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina establece que: *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas,*

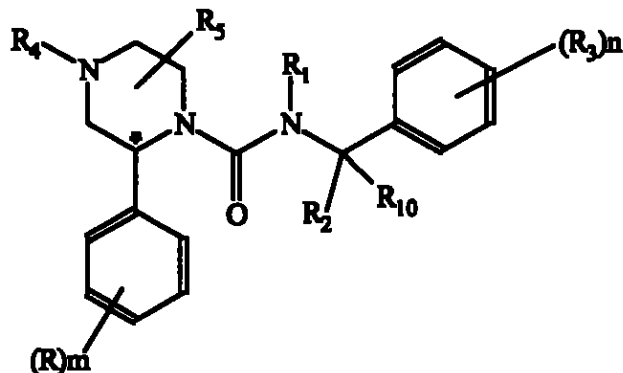
tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación Industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio. Reivindicaciones 1 a 15 de los folios 574 a 581, consultada la fuente de información con que cuenta este despacho se encontró el siguiente documento: WO9736597.

Evaluación de la novedad:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina dispone que: *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica"*.

En la solicitud en estudio se reclaman compuestos que comprenden derivados de N-benzil-2-fenilpiperazina-1-carboxamida, de fórmula (I).



-La anterioridad D1 enseña la síntesis derivados de piperazina de fórmula (A), siendo una formula Marcksh se llega por las múltiples sustituciones, a compuestos similares; que no se solapan, por lo tanto puede considerarse nuevos los compuestos reclamados bajo la fórmula I.

Evaluación de Nivel Inventivo:

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina dispone que: *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

En la solicitud en estudio se reivindica los compuestos de fórmula I, ilustrados

arriba, que al ser comparados contra los compuestos de la anterioridad D1 y mirando los ejemplos de la forma de obtener *N*-benzil-2-fenilpiperazina-1-carboxamida y sus análogos descritos, se dice que las modificaciones realizadas en la presente solicitud, le confiere a los nuevos compuestos una mayor efectividad antagonista de las taquiquininas, sustancia p y otras neuroquininas, que los del estado de la técnica comparada, por lo tanto para una persona versada en la materia, no sería obvio tomando las enseñanzas de nuestras anterioridades en referencia, entonces se considera por ello que la solicitud en estudio tiene nivel inventivo.

Evaluación de la Aplicación Industrial:

El art. 19 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *"Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial, cuando su objeto puede ser producido o utilizado en cualquier tipo de industria, entendiéndose por industria, la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios."*

Los compuestos de la presente solicitud son susceptibles de la síntesis de los compuesto derivados de *N*-benzil-2-fenilpiperazina-1-carboxamida que tiene las fórmula I, en las cantidades requeridas por la industria farmacéutica, para producir medicamentos, por lo tanto se considera que tiene aplicación Industrial.

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** el privilegio solicitado para las 1 a 15, folios 574 a 581.

Bogotá, D. C., 03 de mayo de 2006.

CONCEPTO TÉCNICO		EXAMINADOR TÉCNICO
No. 833	JEFE DE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Código No. 202012



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 13552

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO 28597

Rad. N° 00-75822

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 4, numeral 5 del decreto 2153 de 1992, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia con el número 00075822 del día 05 de octubre del 2000, se solicitó conceder patente para la invención contenida en el expediente de la referencia.

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma y cumplidas las exigencias legales, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado observaciones.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo se requirió al solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 380 a 391 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que el solicitante, mediante escrito radicado bajo el número 00075822 00000007 del 14 de marzo del 2006, atendió oportunamente el requerimiento formulado dentro del periodo de prórroga concedido, presentando nuevos folios 574 a 581, con el texto de las reivindicaciones que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. El capítulo en mención se acepta, como quiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de La Comunidad Andina se otorgarán patentes "...para las invenciones sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

SEXTO: Que en el presente caso cumplen los requisitos indicados en el numeral anterior las reivindicaciones 1 a 15 contenidas en los folios 574 a 581, razón por la cual este Despacho encuentra procedente conceder para las mismas el privilegio solicitado.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y

RESUELVE:

El Suscrito Secretario General, AD - HOC
Hace Constar que la presente resolución
táctica coincide con el original que
señalado a la vista

Sede Central: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Código Postal: 111401-40A No. 38-50 Conmutador: 3820840
Fax: 382 28 95. Línea 8800-010 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

Secretario General AD - HOC

582



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 13552

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO

28597

Rad. N° 00-75822

ARTICULO PRIMERO: Otorgar privilegio de patente de invención a la creación denominada:

" DERIVADOS DE PIPERAZINA "

Clasificación IPC: A 61 K 31/365.

Reivindicación(es): 1 a 15

Folio(s): 574 a 581.

Titular(es): GLAXO GROUP LIMITED.

Domicilio(s): Greenford, Middlesex, Reino Unido.

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

Prioridad N° 9923748.9 **Fecha:** 07 de octubre de 1999 **País:** GB.

Vigente desde: 05 de octubre del 2000 **Hasta:** 05 de octubre del 2020

ARTICULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y su privilegio caducará en las condiciones prescritas por las disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial.

ARTICULO TERCERO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

ARTICULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución al doctor Gustavo Tamayo Arango, o a quien haga sus veces, en su calidad de representante legal de Glaxo

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y
COMERCIO

El Suscrito Secretario General, AD - HOC
Hace Constar que la presente copia
auténtica coincide con el original
tenido a la vista

Sede Central: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-60 Conmutador: 3820840
Fax: 382 28 95. Línea 9800-910 185
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia

Secretario General AD - HOC

583



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCION 1355?

Por la cual se otorga una patente de invención

CERTIFICADO

28597

Rad. N° 00-75822

Group Limited., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio, del cual podrá hacer uso al momento de la notificación o dentro de los cinco 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los **30 MAYO 2006**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JAIR RUBIO ESCOBAR

Doctor
GUSTAVO TAMAYO ARANGO
Calle 72 N° 5 – 83 Piso 5.
Bogotá, D.C.

APORTE RECIBIDO POR VALOR DE
\$ 1.000.000 POR CONCEPTO
DE DERECHOS ADMINISTRATIVOS

202021

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

El Suscrito Secretario General, AD - HOC
Hago Constar que la presente copia Fotos
tática coincide con el original que he
tenido a la vista

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 Conmutador: 3820840
Fax: 382 28 95. Línea 9800-910 165

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co

Secretario General AD - HOC
Bogotá D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-75822

EDICTO No. 9191

**LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:**

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 13552 de 30-MAY-2006. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Otorgar privilegio de patente de invención a la creación denominada:

" DERIVADOS DE PIPERAZINA "

Clasificación IPC: A 61 K 31/365.

Reivindicación(es): 1 a 15 **Folle(s):** 574 a 581.

Titular(es): GLAXO GROUP LIMITED.

Domicilio(s): Greenford, Middlessex, Reino Unido.

Inventor(es): Giuseppe Alvaro, Romano Di Fabio, Giuseppe Guarco, Yves St-Denis, Antonella Unali y Riccardo Giovannini.

Prioridad Nº 9923748.9 **Fecha:** 07 de octubre de 1999 **País:** GB.

Vigente desde: 05 de octubre del 2000 **Hasta:** 05 de octubre del 2020

ARTICULO SEGUNDO: El titular tendrá los derechos y las obligaciones establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y su privilegio caducará en las condiciones prescritas por las disposiciones legales vigentes sobre propiedad industrial.

ARTICULO TERCERO: Entregar al titular copia auténtica de esta resolución y el certificado de patente, previas las anotaciones en los libros de registro.

ARTICULO CUARTO: Notificar el contenido de la presente resolución al doctor Gustavo Tamayo Arango, o a quien haga sus veces, en su calidad de representante legal de Glaxo

Group Limited., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio, del cual podrá hacer uso al momento de la notificación o dentro de los cinco (5) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C., a los **13 de mayo 2006**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JAIRO RUBIO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 15-JUN-2006
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 9191

Este edicto se desfiló hoy 30-JUN-2006 a las cinco (5:00 p.m.)