



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-068022-00000-0000

Fecha: 2010-06-04 16:38:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 185



CSA125540

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

10-68022

SOLICITUD DE PATENTE DE

INVENCION

Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

TITULO: PIPERAZINAS COMO AGENTES ANTIPOBESIDAD

SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB

DIRECCIÓN: S-SE-151 85 Södertälje, Suecia

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 3 de Junio de 2010

05-07-2010
Na ~~~~~

P2010/000071

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-068022- -00000-0000

Fecha: 2010-06-04 16:38:10 Dep. 2020 DIP. NUEVASOR
Tra. 11 PATENTE IYI Eve: 378 FASE NACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 185



PETITORIO - FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2010/000071

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.



SOLICITANTE (71)

Nombre: ASTRAZENECA AB

Dirección: S-SE-151 85 Södertälje

Nacionalidad o Domicilio: Suecia

Lugar de Constitución: Suecia

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996

TP 135.799

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: 1) Joseph BOYD, 2) Giles A. BROWN, 3) Michael HIGGINBOTTOM

Dirección: 1) 77 Limes Road, Hardwick, Cambridge, Cambridgeshire CB23 7JN GB; 2) 7 Elfreda Road, Cambridge, Cambridgeshire CB5 8LZ GB; 3) 6 Goose Cross, Highfields Caldecote, Cambridgeshire CB23 7ZL GB

Nacionalidad o Domicilio: Británica



PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/066877

Fecha

Diciembre 5, 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/071658

Fecha

Junio 11, 2009



Título (54) PIPERAZINAS COMO AGENTES ANTI OBESIDAD

Clasificación Internacional (51) C07D 211/22, C07D 265/30, C07D 241/04, A61P 29/00, A61P 3/04, A61P 31/495

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

SE

US

(32) Fecha

Diciembre 5, 2007

Enero 23, 2008

(31) Número de Solicitud

0702696-6

61/022,983



Comprobante de pago No. 10-

Fecha Junio de 2010

10

ANEXOS

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple Ver Expediente No. 08-129814

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

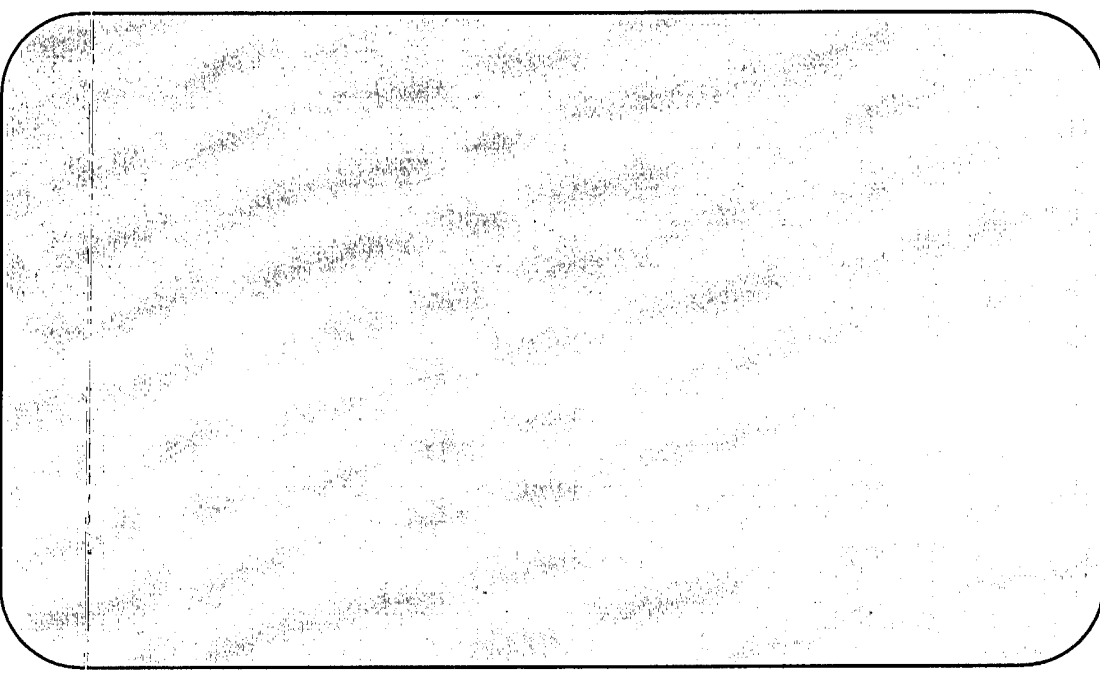
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN FAISBECK

FIRMA: [Signature]
C.C. 79.376.996 Btá. T.P. 135.799

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-068022- -00000-0000

Fecha: 2010-06-04 16:28:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 185

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 46,065
FECHA : JUNIO 4 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	6238953	04/06/2010	3,733,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
TOTAL :			\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

No. 11426

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Estocolmo certifica por el presente documento que Mrs. Anna-Marin Östin, de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, Sundsvall, ha expedido y firmado la anterior certificación en su calidad oficial.

En Estocolmo, este día 14 de Agosto de 2007.

(Firmado)

Hay un sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Suecia.

Hay un sello firmado de la Embajada de Sudán en Estocolmo.

Firma de Agneta S...

Y sello de ...

Firma: Mohamed Hussein.

Fecha: 20 de Agosto de 2007.

Sello: "Anne-Marie Bonde - Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anders Burén, debidamente autorizado para firmar en nombre de Astrazeneca AB ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex oficio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde - Notario Público de Estocolmo".


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA RE
Licencia 376 - 1993 Min

Apostilla adjunta:

	APOSTILLE (Convention du La Haye du 5 octobre 1961)
1. País:	Suecia
	<u>El presente documento público</u>
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
	<u>Certificado</u>
5. En:	Estocolmo
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.	4071
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Min. Rel."

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-054


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

6

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm

6. the 26.10.2007

7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4071

9. Seal/stamp:

10. Signature:



[Handwritten signature]

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
Juan Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahí
Simón Saldaña
Alexander Agudelo
Camilo A. Rodríguez
Lina Mosquera
Catalina Barbatelán

Of Counsel
Guillermo Chahí
Graciela Mel
Jacqueline Chaparr
Cruz E. de Moncaleán

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

El suscrito,

AstraZeneca AB

domiciliado en

Vastra Malarehamnen 9:8-151 85 Södertälje, Sweden

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

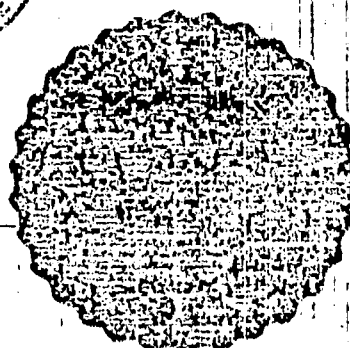
Anders Burén
Authorized Signatory

Date/Fecha:

24 OCTOBER 2007

City/Country/Ciudad,País:

SÖDERTÄLJE



I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
hereby certify that

ANDERS BURÉN

duly authorized to sign for

ASTRAZENECA AB

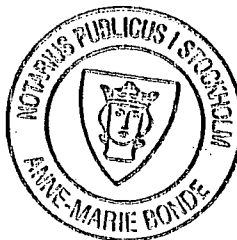
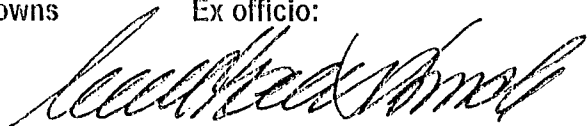
has issued and signed the foregoing document.

Fee 340:-

Stockholm 2007-10-26

Crowns

Ex officio:



On this

The m

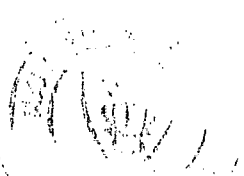
L. Th

of t

sig

2.

Anders Burén
Authorized Signatory



MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as **DULY AUTHORIZED SIGNATORY** of **ASTRAZENECA AB**

3. That **ASTRAZENECA AB** having its principal place of business located in **SODERTALJE, SWEDEN**

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

1. **CERTIFICATE OF INCORPORATION**
OF ASTRAZENECA AB

2. **AUTHORISATION IN FAVOUR OF**
SIGNATORY

NOTARY PUBLIC (Signature):

Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction, Date of Licence Expiration)

SHAL (optional)

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentran dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



Traducción oficial de un documento cuyo original está en inglés

BOLAGSVERKET

351 31 Sund... Tel. 060-13 40 00 - Fax: 060 129840.
bolagsverket@bolagsverket (illegible)

Certificado de Existencia

Yo, Anna-Karin Östin, de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, certifico por medio del presente documento que AstraZeneca AB

Registro No. 556011-7482

es una compañía debidamente constituida según las leyes de Suecia, vigente y con existencia corporativa legal hasta donde muestran los registros de esta oficina en la fecha que se indica más adelante.

En testimonio de lo anterior, he puesto mi firma y estampado el sello oficial de Bolagsverket en Sundsvall, este día 8 de Agosto del año 2007.

(Firmado) Anna-Karin Östin.

Hay un sello de Bolagsverket

Bolagsverket, la Oficina de registro de Compañías de Suecia, es el Registrador Oficial de las Compañías Limitadas y otras formas de empresas comerciales en Suecia. Antes de que se expida un Certificado de existencia, los registros radicados en esta oficina se examinan para tener la seguridad de que la compañía en cuestión llena los siguientes requerimientos:

- La compañía tiene una Junta Directiva competente
- La compañía tiene un Auditor titulado calificado.


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

- La compañía ha llenado sus obligaciones con respecto a la radicación correcta de su informe anual.
- La compañía no es el sujeto de acciones legales de división de compañías, terminación o bancarrota.
- La compañía no ha sido disuelta como resultado de una fusión y no ha salido del registro por ninguna otra razón.

El Certificado está firmado por un funcionario autorizado para expedir estos y similares documentos en nombre de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia.

Sello: "Anne-Marie Bonde - Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anna-Karin Östin, debidamente autorizada para firmar en nombre de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex oficio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde - Notario Público de Estocolmo".

Apostilla adjunta:


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Ministerio

	APOSTILLE (Convention du La Haye du 5 octobre 1961)
1. País:	Suecia
	<u>El presente documento público</u>
2. Ha sido firmado por:	Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de:	Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de:	Notario Público de Estocolmo.
	<u>Certificado</u>
5. En:	Estocolmo
6. El:	Día 26 de Octubre de 2007
7. Por:	Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No.	4070
9. Sello / estampilla:	Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma:	(Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Bolagsverket"

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: tresaser1@yahoo.com. No. 10-053


 Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
 Licencia 376 - 1993 Ministerio de Justicia

12

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm

6. the 26.10.2007

7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4070

9. Seal/stamp:

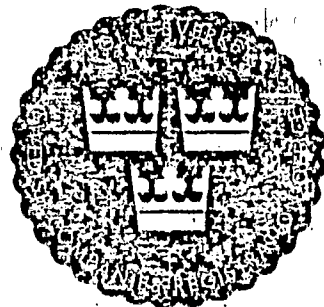
10. Signature:



[Handwritten signature]

Bolagsverket

851 81 Sundsvall
Besökare: Badhusparken
Tel: 060-16 40 00 • Fax: 060-12 93 40
bolagsverket@bolagsverket.se • bolagsverket.se



Certificate of Good Standing

I, Anna-Karin Östin, of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, do hereby certify that

AstraZeneca AB
registration number: 556011-7482

is a duly incorporated company under the laws of Sweden and is in good standing and has a legal corporate existence as far as the records of this office show as of the date stated below.

In testimony hereof, I have hereunto set my hand and the official seal of Bolagsverket at Sundsvall, this 8th day of August in the year of two thousand and seven.


Anna-Karin Östin



Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, is the official registrar of limited companies and other forms of business enterprise in Sweden. Before a Certificate of Good Standing is issued, the records kept by this office are examined to ensure that the following requirements are fulfilled for the company in question:

- the company has a registered competent board of directors
- the company has a registered qualified auditor
- the company has fulfilled its obligations regarding the correct filing of its annual report
- the company is not the subject of company division, winding up or bankruptcy proceedings
- the company has not been dissolved as the result of a merger and has not been struck off the register for any other reason.

The Certificate is signed by an official authorized to issue these and similar documents on behalf of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office.



cl

1142b

The Ministry for Foreign
Affairs in Stockholm, hereby
certifies that

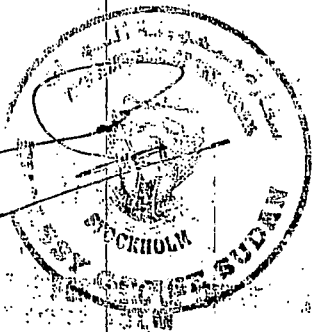
Mr. *Arina-Karin Esra*

Swedish Companies Registration
Office, *Scanstall*

has issued and signed the
foregoing attestation in his
official capacity

For Stockholm this *14th* day of *August*
2007

Agnes Kiderlin



SIGNATURE OF *Arina-Karin Esra*
AND STAMP: *Scanstall*
SIGNATURE: *Mohamed Hassan*
DATE: *20-08-07*



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 June 2009 (11.06.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/071658 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 211/22 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
C07D 265/38 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)
C07D 241/04 (2006.01) A61K 31/495 (2006.01)

6, Goose Cross, Highfields Caldecote, Cambridgeshire
CB23 7ZL (GB).

(74) Agent: VERBOOM, Renzo; Biovitrum AB (publ), S-112
76 Stockholm (SE).

(21) International Application Number:

PCT/EP2008/066877

(22) International Filing Date:

5 December 2008 (05.12.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

0702696-6 5 December 2007 (05.12.2007) SE
61/022,983 23 January 2008 (23.01.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): BIOVIT-
RUM AB (PUBL) [SE/SE]; S-112 76 Stockholm (SE).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BOYD, Joseph
W. [GB/GB]; 77 Limes Road, Hardwick, Cambridge,
Cambridgeshire CB23 7XH (GB). BROWN, Giles A.
[GE/GE]; 7 Elfrida Road, Cambridge, Cambridgeshire
CB5 3LZ (GB). HIGGINBOTTOM, Michael [GE/GE];

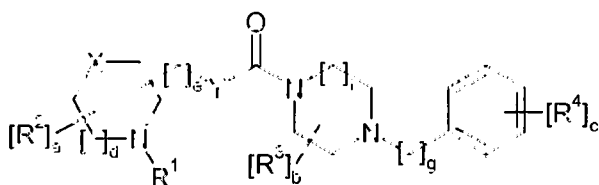
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BP, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, HE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, EG, FZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GE, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

(54) Title: PIPERAZINES AS ANTI-OBESITY AGENTS



(I)

(57) Abstract: The present invention relates to
new compounds of formula (I), to pharmaceutical
compositions comprising these compounds, to
processes for their preparation, and to the use of these
compounds as leptin receptor modulator mimetics
in the preparation of medicaments against conditions
associated with weight gain, type 2 diabetes and
dyslipidemias.



PIPERAZINES AS ANTI-OBESITY AGENTS

FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention relates to new piperazine derivatives, to pharmaceutical compositions comprising these compounds, to processes for their preparation, and to the use of these compounds as leptin receptor modulator mimetics in the preparation of medicaments against conditions associated with weight gain, type 2 diabetes and dyslipidemias.

10

BACKGROUND ART

The prevalence of obesity is increasing in the industrialized world. Typically, the first line of treatment is to offer diet and life style advice to patients, such as reducing the fat content of their diet and increasing their physical activity. However, some patients may also need to undergo drug therapy to maintain the beneficial results obtained from adapting the

15 Leptin is a hormone synthesized in fat cells that is believed to act in the hypothalamus to reduce food intake and body weight (see, e.g., Bryson, J. M. (2000) Diabetes, Obesity and Metabolism 2: 83-89).

It has been shown that in obese humans the ratio of leptin in the cerebrospinal fluid to that of circulating leptin is decreased (Koistinen *et al.*, (1998) Eur. J. Clin. Invest. 28: S94-S97). This suggests that the capacity for leptin transport into the brain is deficient in the obese state. Indeed, in animal models of obesity (NZO mouse and Koletsky rat), defects in leptin

25 transport have been shown to result in reduced brain leptin content (Kastin, A. J. (1999) Peptides 20: 1449-1453; Banks, W. A. *et al.*, (2002) Brain Res. 950: 130-136). In studies involving dietary-induced obese rodents (a rodent model that is believed to more closely resemble human obesity, see, e.g., Van Heek *et al.* (1997) J. Clin. Invest. 99: 385-390), excess leptin administered peripherally was shown to be ineffective in reducing food intake and body weight, whereas leptin injected directly into the brain was effective in reducing

30 food intake and body weight. It has also been shown that in obese humans with excess circulating leptin, the signaling system became desensitized to the continual stimulation of the leptin receptors (Mantzoros, C. S. (1999) Ann. Intern. Med. 130: 671-680).

Amgen has conducted clinical trials with recombinant methionyl human leptin. The results from these trials were mixed, as even in the presence of high plasma concentrations of leptin weight loss was variable, and the average weight reduction in the cohort of patients tested relatively small (Obesity Strategic Perspective, Datamonitor, 2001).

- 5 Several attempts at finding active fragments have been reported in the literature since the discovery of the leptin gene coding sequence. An example is by Samson et al. (1996) *Endocrinol.* 137: 5182-5185 which describes an active fragment at the N-terminal (22 to 56). This sequence was shown to reduce food intake when injected ICV whereas a sequence taken at the C-terminal was shown not to have any effect. Leptin fragments are
10 also disclosed in International Patent Application WO 97/46585.

Other reports looking at the C-terminus part of the sequence reported a possible stimulation of luteinising hormone production by a 116-130 fragment (Gonzalez et al., (1999) *Neuroendocrinology* 70:213-220) and an effect on GH production following GHRH administration (fragment 126-140) (Hanew (2003) *Eur. J. Endocrin.* 149: 407-412).

- 15 Leptin has recently been associated with inflammation. It has been reported that circulating leptin levels rise during bacterial infection and in inflammation (see Otero, M et al. (2005) *FEBS Lett.* 579: 295-301 and references therein). Leptin can also act to increase inflammation by enhancing the release of pro-inflammatory cytokines TNF and IL-6 from inflammatory cells (Zarkesh-Esfahani, H. et al. (2001) *J. Immunol.* 167: 4593-4599).
20 These agents in turn can contribute to the insulin resistance commonly seen in obese patients by reducing the efficacy of insulin receptor signaling (Lyon, C. J. et al. (2003) *Endocrinol.* 44: 2195-2200). Continuous low grade inflammation is believed to be associated with obesity (in the presence and absence of insulin resistance and Type II diabetes) (Browning et al. (2004) *Metabolism* 53: 899-903, Inflammatory markers elevated
25 in blood of obese women; Mangge et al. (2004) *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 112: 378-382, Juvenile obesity correlates with serum inflammatory marker C-reactive protein; Maachi et al. (2004) *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 28: 993-997, Systemic low grade inflammation in obese people). Leptin has also been implicated in the process of atherogenesis, by promoting lipid uptake into macrophages and endothelial dysfunction,
30 thus promoting the formation of atherosclerotic plaques (see Lyon, C. J. et al. (2003) *Endocrinol.* 144: 2195-2200).

Leptin has also been shown to promote the formation of new blood vessels (angiogenesis) a process implicated in the growth of adipose tissue (Bouloumie A, et al. (1998) *Circ. Res.*

83: 1059-1066). Angiogenesis has also been implicated in diabetic retinopathy (Suganami, E. et al. (2004) Diabetes. 53: 2443-2448).

Angiogenesis is also believed to be involved with the growth of new blood vessels that feed abnormal tumour cells. Elevated leptin levels have been associated with a number of cancers, in particular breast, prostate and gastrointestinal cancers in humans (Somasundar P. et al. (2004) J. Surg. Res. 116: 337-349).

Leptin receptor agonists may also be used in the manufacture of a medicament to promote wound healing (Gorden, P. and Gavrilova, O. (2003) Current Opinion in Pharmacology 3: 655-659).

10 Further, it has been shown that elevating leptin signaling in the brain may represent an approach for the treatment of depressive disorders (Lu, Xin-Yun et al. (2006) PNAS 103: 1593-1598).

DISCLOSURE OF THE INVENTION

15

It has surprisingly been found that compounds of formula (I) are effective in reducing body weight and food intake in rodents. While not wishing to be bound by theory, it is proposed that the compounds of formula I modulate the leptin receptor signaling pathway.

20

In some embodiments, compounds with leptin receptor agonistic like properties can be useful for the treatment of disorders relating to leptin signaling, as well as conditions associated with weight gain, such as obesity. The inventors hypothesized that small molecule CNS penetrant leptin mimetics would be able to by-pass the limiting uptake system into the brain. Further, assuming that this situation mirrors the human obese condition, the inventors believe that a CNS-active leptinoid with a relatively long duration of action would make an effective therapy for the obese state and its attendant complications, in particular (but not limited to) diabetes.

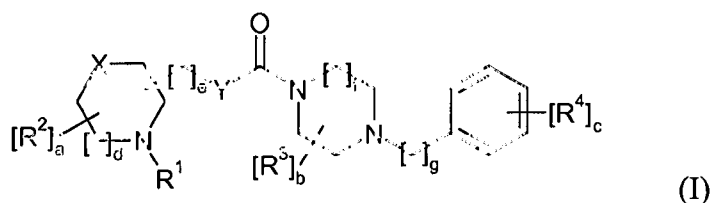
25

In other embodiments, compounds with leptin receptor antagonistic like properties could be useful for the treatment of inflammation, atherosclerosis, diabetic retinopathy and nephropathy.

30

19

In a first aspect, the invention relates to a compound of formula (I),



5 or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate, geometrical isomer, tautomer, optical isomer or *N*-oxide thereof, wherein:

X is selected from O, S, N(R^1) and CH(R^2), provided that the ring containing X is not 3-pyrrolidine;

10

Y is CH₂, O or N(R^5);

R^1 is independently selected from hydrogen, C₁₋₆-alkyl (unsubstituted or optionally substituted with one or more substituents independently selected from halogen, hydroxy, cyano and C₁₋₆-alkoxy) and C₁₋₆-acyl (unsubstituted or optionally substituted with one or more substituents independently selected from halogen, hydroxy and C₁₋₆-alkoxy);

R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, halogen, hydroxy, C₁₋₆-alkyl (unsubstituted or optionally substituted with one or more substituents independently selected from halogen, hydroxy and C₁₋₆-alkoxy) and C₁₋₆-alkoxy (unsubstituted or optionally substituted with one or more substituents independently selected from halogen, hydroxy and C₁₋₆-alkoxy);

R^4 is independently selected from hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, nitro, CF₃, C₁₋₆-alkyl and C₁₋₆-alkoxy;

R^5 is hydrogen or C₁₋₄-alkyl;

a, b and c are each independently 1, 2 or 3;

30 d is 0, 1 or 2;

e is 1, 2 or 3; and

f and g are each independently 0, 1 or 2.

In a preferred embodiment of the invention, Y is O.

- 5 In another embodiment, X is preferably selected from O, N(R¹) and CH(R²).

R¹ is preferably selected from hydrogen, C₁₋₄-alkyl and C₁₋₄-acyl.

In a most preferred embodiment, R¹ is hydrogen, methyl or acetyl.

- 10 R² and R³ are preferably independently selected from hydrogen and C₁₋₄-alkyl.

In a most preferred embodiment, R² and R³ are hydrogen.

R⁴ is preferably independently selected from hydrogen, halogen, CF₃ and C₁₋₄-alkyl.

- 15 In a most preferred embodiment, R⁴ is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro or methyl.

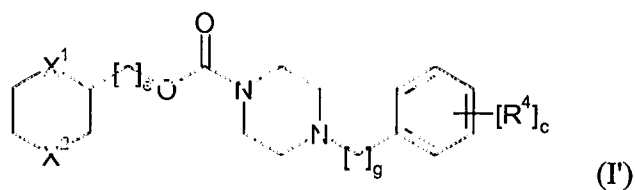
d and f are each preferably 1.

e is preferably 1 or 2.

g is preferably 0 or 1, and more preferably 0.

20

Particular preferred compounds of formula (I) are the compounds of formula (I')



- 25 wherein:

X¹ and X² are each independently selected from O, N(R¹) or CH(R²), provided that at least one of X¹ and X² is N(R¹);

R¹ is as defined in formula (I), and preferably hydrogen, methyl or acetyl;

- 30 R² is as defined in formula (I), and preferably hydrogen;

21

R⁴ is hydrogen, fluoro, chloro or methyl;

c is 1, 2 or 3;

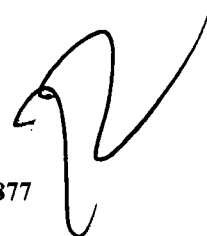
e is 1 or 2; and

g is 0 or 1.

5

Specific preferred compounds of formula (I) are those selected from the group consisting of:

- [(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methyl 4-(4-methylphenyl)piperazine-1-carboxylate;
- [(3S)-1-methylpiperidin-3-yl]methyl 4-(4-methylphenyl)piperazine-1-carboxylate;
- 10 • [(2S)-1,4-dimethylpiperazin-2-yl]methyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate;
- [(2R)-1,4-dimethylpiperazin-2-yl]methyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate;
- [(2S)-1,4-dimethylpiperazin-2-yl]methyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
- [(2R)-1,4-dimethylpiperazin-2-yl]methyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
- 4-phenylpiperazine-1-carboxylic acid 2-(1,4-dimethylpiperazin-2-yl)ethyl ester;
- 15 • [(2S)-1,4-dimethylpiperazin-2-yl]methyl 4-(2,4-difluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
- [(2S)-4-methylpiperazin-2-yl]methyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate;
- (1,4-dimethylpiperazin-2-yl)methyl 4-benzylpiperazine-1-carboxylate;
- morpholin-2-ylmethyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate;
- 20 • (2S)-morpholin-2-ylmethyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate;
- (2R)-morpholin-2-ylmethyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate;
- (4-methylmorpholin-2-yl)methyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate;
- [(2S)-4-methylmorpholin-2-yl]methyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate;
- [(2R)-4-methylmorpholin-2-yl]methyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate;
- 25 • [(2S)-4-methylmorpholin-2-yl]methyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
- [(2R)-4-methylmorpholin-2-yl]methyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
- [(2S)-4-methylmorpholin-2-yl]methyl 4-(2,4-difluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
- [(2R)-4-methylmorpholin-2-yl]methyl 4-(2,4-difluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
- morpholin-2-ylmethyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
- 30 • (2S)-morpholin-2-ylmethyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
- (2R)-morpholin-2-ylmethyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
- (4-methylmorpholin-2-yl)methyl 4-(4-chlorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
- (4-methylmorpholin-2-yl)methyl 4-(4-fluorobenzyl)piperazine-1-carboxylate;



- (4-acetylmorpholin-2-yl)methyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate;
- morpholin-3-ylmethyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
- (3S)-morpholin-3-ylmethyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
- (3R)-morpholin-3-ylmethyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
- 5 • (4-methylmorpholin-3-yl)methyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
- morpholin-3-ylmethyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate;
- morpholin-3-ylmethyl 4-(2,4-difluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
- (4-methylmorpholin-3-yl)methyl 4-(2,4-difluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
- (2S)-morpholin-2-ylmethyl 4-(2,4-difluorophenyl)piperazine-1-carboxylate; and
- 10 • (2R)-morpholin-2-ylmethyl 4-(2,4-difluorophenyl)piperazine-1-carboxylate.

Another aspect of the present invention is a compound of formula (I) for use in therapy.

15 In a further aspect, the invention relates to a compound of formula (I) for use in the treatment or prevention of any of the disorders or conditions described herein.

In yet a further aspect, the invention relates to the use of a compound of formula (I) in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of any of the disorders or conditions described herein.

20

In some embodiments, said compounds may be used in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of a condition that is prevented, treated, or ameliorated by selective action on the leptin receptor.

25 In some embodiments, said compounds may be used in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of conditions (in particular, metabolic conditions) that are associated with weight gain. Conditions associated with weight gain include diseases, disorders, or other conditions that have an increased incidence in obese or overweight subjects. Examples include: lipodystrophy, HIV lipodystrophy, diabetes (type 2), insulin
30 resistance, metabolic syndrome, hyperglycemia, hyperinsulinemia, dyslipidemia, hepatic steatosis, hyperphagia, hypertension, hypertriglyceridemia, infertility, a skin disorder associated with weight gain, macular degeneration. In some embodiments, the compounds

may also be used in the manufacture of a medicament for maintaining weight loss of a subject.

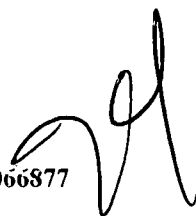
5 In some embodiments, compounds of formula (I) which are leptin receptor agonist mimetics may also be used in the manufacture of a medicament to promote wound healing.

10 In some embodiments, compounds of formula (I) which are leptin receptor agonist mimetics may also be used in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of conditions that cause a decrease in circulating leptin concentrations, and the consequent malfunction of the immune and reproductive systems. Examples of such conditions and malfunctions include severe weight loss, dysmenorrhea, amenorrhea, female infertility, immunodeficiency and conditions associated with low testosterone levels.

15 In some embodiments, compounds of formula (I) which are leptin receptor agonist mimetics may also be used in the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of conditions caused as a result of leptin deficiency, or a leptin or leptin receptor mutation.

20 In some other embodiments, compounds of formula (I) which are leptin receptor antagonist mimetics may be used for the treatment or prevention of inflammatory conditions or diseases, low level inflammation associated with obesity and excess plasma leptin and in reducing other complications associated with obesity including atherosclerosis, and for the correction of insulin resistance seen in Metabolic Syndrome and diabetes.

25 In some embodiments, compounds of formula (I) which are leptin receptor antagonist mimetics can be used for the treatment or prevention of inflammation caused by or associated with: cancer (such as leukemias, lymphomas, carcinomas, colon cancer, breast cancer, lung cancer, pancreatic cancer, hepatocellular carcinoma, kidney cancer, melanoma, hepatic, lung, breast, and prostate metastases, etc.); auto-immune disease (such as organ transplant rejection, lupus erythematosus, graft v. host rejection, allograft rejections, multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, type I diabetes mellitus including the
30 destruction of pancreatic islets leading to diabetes and the inflammatory consequences of



diabetes); autoimmune damage (including multiple sclerosis, Guillam Barre Syndrome, myasthenia gravis); cardiovascular conditions associated with poor tissue perfusion and inflammation (such as atheromas, atherosclerosis, stroke, ischaemia-reperfusion injury, claudication, spinal cord injury, congestive heart failure, vasculitis, haemorrhagic shock, vasospasm following subarachnoid haemorrhage, vasospasm following cerebrovascular accident, pleuritis, pericarditis, the cardiovascular complications of diabetes); ischaemia-reperfusion injury, ischaemia and associated inflammation, restenosis following angioplasty and inflammatory aneurysms; epilepsy, neurodegeneration (including Alzheimer's Disease), arthritis (such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis, rheumatoid spondylitis, gouty arthritis), fibrosis (for example of the lung, skin and liver), multiple sclerosis, sepsis, septic shock, encephalitis, infectious arthritis, Jarisch-Herxheimer reaction, shingles, toxic shock, cerebral malaria, Lyme's disease, endotoxic shock, gram negative shock, haemorrhagic shock, hepatitis (arising both from tissue damage or viral infection), deep vein thrombosis, gout; conditions associated with breathing difficulties (e.g. chronic obstructive pulmonary disease, impeded and obstructed airways, bronchoconstriction, pulmonary vasoconstriction, impeded respiration, chronic pulmonary inflammatory disease, silicosis, pulmonary sarcosis, cystic fibrosis, pulmonary hypertension, pulmonary vasoconstriction, emphysema, bronchial allergy and/or inflammation, asthma, hay fever, rhinitis, vernal conjunctivitis and adult respiratory distress syndrome); conditions associated with inflammation of the skin (including psoriasis, eczema, ulcers, contact dermatitis); conditions associated with inflammation of the bowel (including Crohn's disease, ulcerative colitis and pyresis, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease); HIV (particularly HIV infection), cerebral malaria, bacterial meningitis, osteoporosis and other bone resorption diseases, osteoarthritis, infertility from endometriosis, fever and myalgia due to infection, and other conditions mediated by excessive anti-inflammatory cell (including neutrophil, eosinophil, macrophage and T- cell) activity.

In some embodiments, compounds of formula (I) which are leptin receptor antagonists mimetics may be used for the treatment or prevention of macro or micro vascular complications of type 1 or 2 diabetes, retinopathy, nephropathy, autonomic neuropathy, or blood vessel damage caused by ischaemia or atherosclerosis.

In some embodiments, compounds of formula (I) which are leptin receptor antagonist mimetics may be used to inhibit angiogenesis. Compounds of the invention that inhibit angiogenesis may be used for the treatment or prevention of obesity or complications associated with obesity. Compounds of the invention that inhibit angiogenesis may be used
5 for the treatment or prevention of complications associated with inflammation diabetic retinopathy, or tumour growth particularly in breast, prostate or gastrointestinal cancer.

In a further aspect, the invention relates to a method for the treatment or prevention of any of the disorders or conditions described herein, which includes administering to a subject
10 (e.g., a subject in need thereof, e.g., a mammal) an effective amount of a compound of formula I.

Methods delineated herein include those wherein the subject is identified as in need of a particular stated treatment. Identifying a subject in need of such treatment can be in the
15 judgment of a subject or a health care professional and can be subjective (e.g. opinion) or objective (e.g. measurable by a test or diagnostic method).

In other aspects, the methods herein include those further comprising monitoring subject response to the treatment administrations. Such monitoring may include periodic sampling of subject tissue, fluids, specimens, cells, proteins, chemical markers, genetic materials,
20 etc. as markers or indicators of the treatment regimen. In other methods, the subject is prescreened or identified as in need of such treatment by assessment for a relevant marker or indicator of suitability for such treatment.

In one embodiment, the invention provides a method of monitoring treatment progress. The method includes the step of determining a level of diagnostic marker (Marker) (e.g.,
25 any target or cell type delineated herein modulated by a compound herein) or diagnostic measurement (e.g., screen, assay) in a subject suffering from or susceptible to a disorder or symptoms thereof delineated herein, in which the subject has been administered a therapeutic amount of a compound herein sufficient to treat the disease or symptoms thereof. The level of Marker determined in the method can be compared to known levels of
30 Marker in either healthy normal controls or in other afflicted patients to establish the subject's disease status. In preferred embodiments, a second level of Marker in the subject is determined at a time point later than the determination of the first level, and the two levels are compared to monitor the course of disease or the efficacy of the therapy. In

certain preferred embodiments, a pre-treatment level of Marker in the subject is determined prior to beginning treatment according to this invention; this pre-treatment level of Marker can then be compared to the level of Marker in the subject after the treatment commences, to determine the efficacy of the treatment.

- 5 In certain method embodiments, a level of Marker or Marker activity in a subject is determined at least once. Comparison of Marker levels, e.g., to another measurement of Marker level obtained previously or subsequently from the same patient, another patient, or a normal subject, may be useful in determining whether therapy according to the invention is having the desired effect, and thereby permitting adjustment of dosage levels as
- 10 appropriate. Determination of Marker levels may be performed using any suitable sampling/expression assay method known in the art or described herein. Preferably, a tissue or fluid sample is first removed from a subject. Examples of suitable samples include blood, urine, tissue, mouth or cheek cells, and hair samples containing roots. Other suitable samples would be known to the person skilled in the art. Determination of protein
- 15 levels and/or mRNA levels (e.g., Marker levels) in the sample can be performed using any suitable technique known in the art, including, but not limited to, enzyme immunoassay, ELISA, radiolabeling/assay techniques, blotting/chemiluminescence methods, real-time PCR, and the like.
- 20 In some embodiments, it may be advantageous if a compound of formula (I) is able to penetrate the central nervous system. In other embodiments, it may be advantageous if a compound of formula (I) is not able to penetrate the CNS. In general, it is expected that compounds that are leptin receptor agonist mimetics may be particularly useful for the treatment or prevention of obesity, insulin resistance, or diabetes (particularly glucose
- 25 intolerance) if these compounds can penetrate the CNS. A person of ordinary skill in the art can readily determine whether a compound can penetrate the CNS. A suitable method that may be used is described in the Biological Methods section.

- A leptin receptor response may be measured in any suitable way. *In vitro*, this may be done
- 30 be measuring leptin receptor signaling. For example, phosphorylation of Akt, STAT3, STAT5, MAPK, shp2 or the leptin receptor in response to binding of leptin or a compound of the invention to the leptin receptor may be measured. The extent of phosphorylation of Akt, STAT3, STAT5, MAPK, shp2 or the leptin receptor may be determined for example

by Western blotting or by ELISA. Alternatively, a STAT reporter assay may be used, for example STAT driven luciferase expression. A cell line expressing the leptin receptor may be used for such assays. *In vivo*, leptin receptor response may be measured by determining the reduction in food intake and body weight after administration of leptin or a compound of the invention.

The Biological Methods below describe assays and methods that can be used to determine whether a compound of the invention is a leptin receptor agonist mimetic or a leptin receptor antagonist mimetic.

10

A compound of formula (I) may be administered with or without other therapeutic agents. For example, where it is desired to reduce inflammation, the compound may be administered with an anti-inflammatory agent (for example, disease modifying anti-rheumatic drugs such as methotrexate, sulphasalazine and cytokine inactivating agents, steroids, NSAIDs, cannabinoids, tachykinin modulators, or bradykinin modulators). Where it is desired to provide an anti-tumour effect, a compound of formula (I) may be administered with a cytotoxic agent (for example, methotrexate, cyclophosphamide) or another anti-tumour drug.

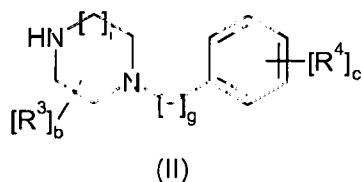
20

Compounds of formula (I) may be radiolabeled (for example with tritium or radioactive iodine) for *in vitro* or *in vivo* applications, such as receptor displacement studies or receptor imaging.

25

A further aspect of the present invention relates to processes for the manufacture of compounds of formula (I) as defined above. In one embodiment, the process comprises:

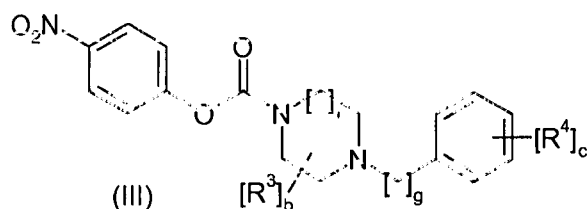
(a) reacting a compound of formula (II):



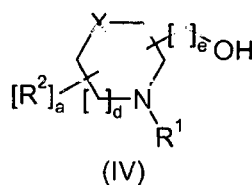
wherein R^3 , R^4 , b , c , f and g are as defined in formula (I),

28

with 4-nitrophenyl chloroformate or *bis*-(4-nitrophenyl)carbonate in the presence of a suitable base (such as DIPEA or NEt₃) in a suitable solvent (such as DCM or THF), at -10 to 40 °C, to form a compound of formula (III):



(b) reacting the compound of formula (III) with a compound of formula (IV):



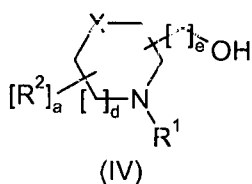
wherein X, R¹, R², a, d and e are as defined in formula (I),

in the presence of a suitable base, (such as NaH or NMM), in a suitable solvent (such as THF or DCM), at -10 to 40 °C, to obtain a compound of formula (I); and

(c) optionally, in one or several steps transforming a compound of formula (I) into another compound of formula (I).

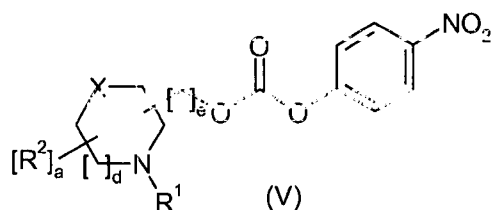
In another embodiment, the process comprises:

(a) reacting a compound of formula (IV):

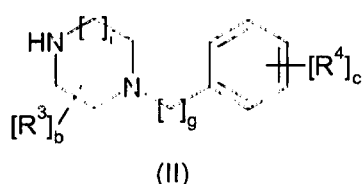


wherein X, R¹, R², a, d and e are as defined in formula (I),

with 4-nitrophenyl chloroformate or *bis*-(4-nitrophenyl)carbonate in the presence of a suitable base (such as DIPEA or NMM) in a suitable solvent (such as DCM), at -10 to -40 °C, to form a compound of formula (V):



(b) reacting the compound of formula (V) with a compound of formula (II):



wherein R^3 , R^4 , b, c, f and g are as defined in formula (I),

5

in the presence of a suitable base, (such as DIPEA), in a suitable solvent (such as DCM or DMF), at -10 to 40 °C, to obtain a compound of formula (I); and

(c) optionally, in one or several steps transforming a compound of formula (I) into another compound of formula (I).

10

DEFINITIONS

The following definitions shall apply throughout the specification and the appended claims.

15

Unless otherwise stated or indicated, the term "C₁₋₆-alkyl" denotes a straight or branched alkyl group having from 1 to 6 carbon atoms. Examples of said C₁₋₆-alkyl include methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, t-butyl, and straight- and branched-chain pentyl and hexyl. For parts of the range "C₁₋₆-alkyl" all subgroups thereof are contemplated such as C₁₋₅-alkyl, C₁₋₄-alkyl, C₁₋₃-alkyl, C₁₋₂-alkyl, C₂₋₆-alkyl, C₂₋₅-alkyl, C₂₋₄-alkyl, C₂₋₃-alkyl, C₃₋₆-alkyl, C₄₋₆-alkyl, etc.

20

Unless otherwise stated or indicated, the term "C₁₋₆-acyl" denotes a carbonyl group that is attached through its carbon atom to a hydrogen atom (i.e., a formyl group) or to a straight or branched C₁₋₅-alkyl group, where alkyl is defined as above. Examples of said C₁₋₆-acyl include formyl, acetyl, propionyl, n-butyryl, 2-methylpropionyl and n-pentoyl. For parts of

25

the range "C₁₋₆-acyl" all subgroups thereof are contemplated such as C₁₋₃-acyl, C₁₋₄-acyl, C₁₋₅-acyl, C₁₋₂-acyl, C₂₋₆-acyl, C₂₋₅-acyl, C₂₋₄-acyl, C₂₋₃-acyl, C₃₋₆-acyl, C₄₋₅-acyl, etc. If a C₁₋₆-acyl group is optionally substituted with one or more substituents independently selected from halogen, hydroxy and C₁₋₆-alkoxy, said substituent can not be attached to the carbonyl carbon atom.

Unless otherwise stated or indicated, the term "C₁₋₆-alkoxy" denotes a straight or branched alkoxy group having from 1 to 6 carbon atoms. Examples of said C₁₋₆-alkoxy include methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, t-butoxy, and straight- and branched-chain pentoxy and hexoxy. For parts of the range "C₁₋₆-alkoxy" all subgroups thereof are contemplated such as C₁₋₃-alkoxy, C₁₋₄-alkoxy, C₁₋₅-alkoxy, C₁₋₂-alkoxy, C₂₋₆-alkoxy, C₂₋₅-alkoxy, C₂₋₄-alkoxy, C₂₋₃-alkoxy, C₃₋₆-alkoxy, C₄₋₅-alkoxy, etc.

"Halogen" refers to fluorine, chlorine, bromine or iodine.

"Hydroxy" refers to the -OH radical.

"Nitro" refers to the -NO₂ radical.

"Cyano" refers to the -CN radical.

"Optional" or "optionally" means that the subsequently described event or circumstance may but need not occur, and that the description includes instances where the event or circumstance occurs and instances in which it does not.

The term "mammal" includes organisms, which include mice, rats, cows, sheep, pigs, rabbits, goats, and horses, monkeys, dogs, cats, and preferably humans. The subject may be a human subject or a non human animal, particularly a domesticated animal, such as a dog.

"Pharmaceutically acceptable" means being useful in preparing a pharmaceutical composition that is generally safe, non-toxic and neither biologically nor otherwise undesirable and includes being useful for veterinary use as well as human pharmaceutical use.

"Treatment" as used herein includes prophylaxis of the named disorder or condition, or amelioration or elimination of the disorder once it has been established.

"An effective amount" refers to an amount of a compound that confers a therapeutic effect (e.g., treats, controls, ameliorates, prevents, delays the onset of, or reduces the risk of developing a disease, disorder, or condition or symptoms thereof) on the treated subject. The therapeutic effect may be objective (i.e., measurable by some test or marker) or subjective (i.e., subject gives an indication of or feels an effect).

31

“Prodrugs” refers to compounds that may be converted under physiological conditions or by solvolysis to a biologically active compound of formula (I). A prodrug may be inactive when administered to a subject in need thereof, but is converted *in vivo* to an active compound of formula (I). Prodrugs are typically rapidly transformed *in vivo* to yield the parent compound, e.g. by hydrolysis in the blood. The prodrug compound usually offers advantages of solubility, tissue compatibility or delayed release in a mammalian organism (see Silverman, R. B., *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2nd Ed., Elsevier Academic Press (2004), pp. 498-549). Prodrugs may be prepared by modifying functional groups, such as a hydroxy, amino or mercapto groups, present in a compound of formula (I) in such a way that the modifications are cleaved, either in routine manipulation or *in vivo*, to the parent compound. Examples of prodrugs include, but are not limited to, acetate, formate and succinate derivatives of hydroxy functional groups or phenyl carbamate derivatives of amino functional groups.

Throughout the specification and the appended claims, a given chemical formula or name shall also encompass all salts, hydrates, solvates, N-oxides and prodrug forms thereof. Further, a given chemical formula or name shall encompass all tautomeric and stereoisomeric forms thereof. Stereoisomers include enantiomers and diastereomers. Enantiomers can be present in their pure forms, or as racemic (equal) or unequal mixtures of two enantiomers. Diastereomers can be present in their pure forms, or as mixtures of diastereomers. Diastereomers also include geometrical isomers, which can be present in their pure *cis* or *trans* forms or as mixtures of those.

The compounds of formula (I) may be used as such or, where appropriate, as pharmacologically acceptable salts (acid or base addition salts) thereof. The pharmacologically acceptable addition salts mentioned below are meant to comprise the therapeutically active non-toxic acid and base addition salt forms that the compounds are able to form. Compounds that have basic properties can be converted to their pharmaceutically acceptable acid addition salts by treating the base form with an appropriate acid. Exemplary acids include inorganic acids, such as hydrogen chloride, hydrogen bromide, hydrogen iodide, sulphuric acid, phosphoric acid; and organic acids such as formic acid, acetic acid, propanoic acid, hydroxyacetic acid, lactic acid, pyruvic acid, glycolic acid, maleic acid, malonic acid, oxalic acid, benzenesulphonic acid, toluenesulphonic acid, methanesulphonic acid, trifluoroacetic acid, fumaric acid, succinic

acid, malic acid, tartaric acid, citric acid, salicylic acid, *p*-aminosalicylic acid, pantoic acid, benzoic acid, ascorbic acid and the like. Exemplary base addition salt forms are the sodium, potassium, calcium salts, and salts with pharmaceutically acceptable amines such as, for example, ammonia, alkylamines, benzathine, and amino acids, such as, e.g. arginine and lysine. The term addition salt as used herein also comprises solvates which the compounds and salts thereof are able to form, such as, for example, hydrates, alcoholates and the like.

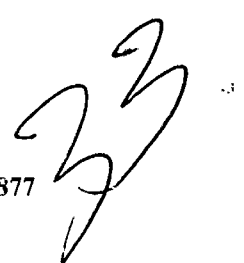
COMPOSITIONS

10

For clinical use, the compounds of the invention are formulated into pharmaceutical formulations for various modes of administration. It will be appreciated that compounds of the invention may be administered together with a physiologically acceptable carrier, excipient, or diluent. The pharmaceutical compositions of the invention may be administered by any suitable route, preferably by oral, rectal, nasal, topical (including buccal and sublingual), sublingual, transdermal, intrathecal, transmucosal or parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intravenous and intradermal) administration.

Other formulations may conveniently be presented in unit dosage form, e.g., tablets and sustained release capsules, and in liposomes, and may be prepared by any methods well known in the art of pharmacy. Pharmaceutical formulations are usually prepared by mixing the active substance, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with conventional pharmaceutically acceptable carriers, diluents or excipients. Examples of excipients are water, gelatin, gum arabicum, lactose, microcrystalline cellulose, starch, sodium starch glycolate, calcium hydrogen phosphate, magnesium stearate, talcum, colloidal silicon dioxide, and the like. Such formulations may also contain other pharmacologically active agents, and conventional additives, such as stabilizers, wetting agents, emulsifiers, flavouring agents, buffers, and the like. Usually, the amount of active compounds is between 0.1-95% by weight of the preparation, preferably between 0.2-20% by weight in preparations for parenteral use and more preferably between 1-50% by weight in preparations for oral administration.

The formulations can be further prepared by known methods such as granulation, compression, microencapsulation, spray coating, etc. The formulations may be prepared by conventional methods in the dosage form of tablets, capsules, granules, powders, syrups,



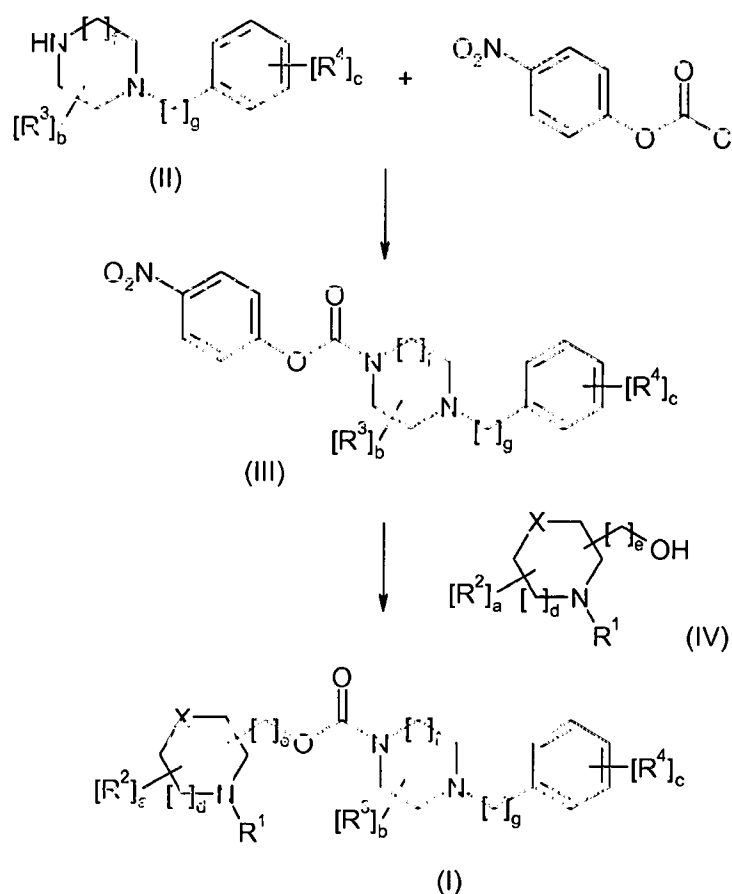
suspensions, suppositories or injections. Liquid formulations may be prepared by dissolving or suspending the active substance in water or other suitable vehicles. Tablets and granules may be coated in a conventional manner. To maintain therapeutically effective plasma concentrations for extended periods of time, compounds of the invention
5 may be incorporated into slow release formulations.

The dose level and frequency of dosage of the specific compound will vary depending on a variety of factors including the potency of the specific compound employed, the metabolic stability and length of action of that compound, the patient's age, body weight, general health, sex, diet, mode and time of administration, rate of excretion, drug combination, the
10 severity of the condition to be treated, and the patient undergoing therapy. The daily dosage may, for example, range from about 0.001 mg to about 100 mg per kilo of body weight, administered singly or multiply in doses, e.g. from about 0.01 mg to about 25 mg each. Normally, such a dosage is given orally but parenteral administration may also be chosen.

PREPARATION OF COMPOUNDS OF THE INVENTION

The compounds of formula (I) above may be prepared by, or in analogy with, conventional methods. Formation of the central urethane or urea linker is the key synthetic step in preparing the compounds formula (I). A large number of activating reagents can be used for the formation of a urethane or urea linker e.g. phosgene to form chloroformate of alcohols, or carbonyldiimidazole (CDI) to form imidazole carboxylates. Typically the urethane linkers incorporated into compounds of formula (I) have been synthesized utilizing 4-nitrophenyl chloroformate or *bis*-(4-nitrophenyl)carbonate as the activating agent. The preparation of intermediates and compounds according to the examples of the present invention may in particular be illuminated by the following Schemes 1 and 2. Definitions of variables in the structures in the schemes herein are commensurate with those of corresponding positions in the formulae delineated herein.

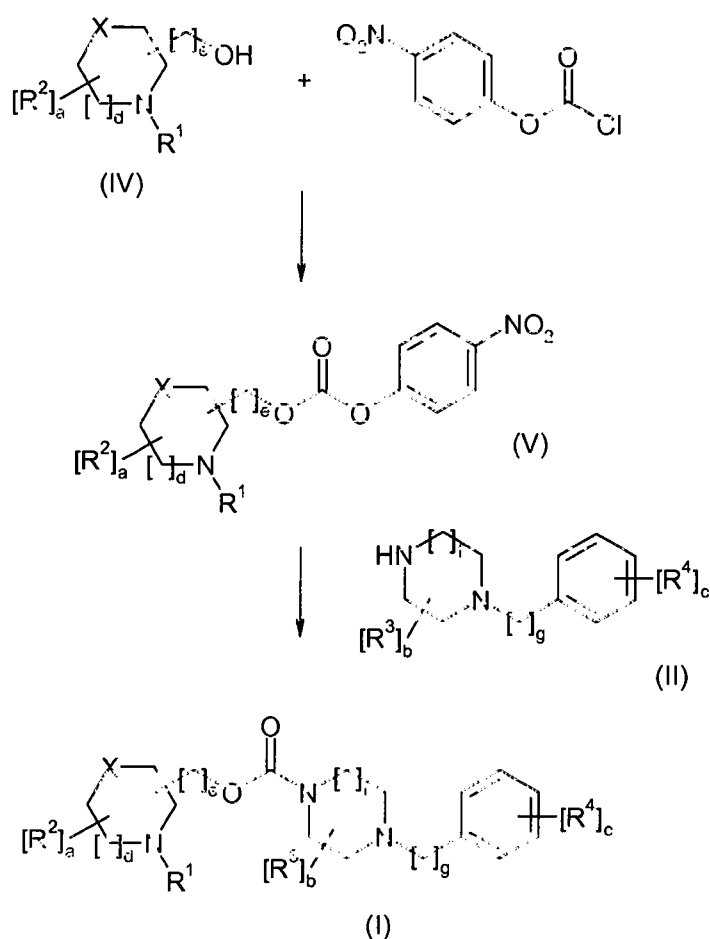
Scheme 1. Preparation by activation of the piperazine moiety



wherein X, R¹-R⁴ and a-g are as defined in formula 1.

In one procedure, as generally represented in Scheme 1, the piperazine moiety is activated by treating piperazine derivative (II) with 4-nitrophenyl chloroformate or *bis*-(4-nitrophenyl)carbonate in the presence of a base (such as DIPEA) to form the corresponding carbamate derivative (III). Treatment of this activated intermediate with the appropriate alcohol moiety (IV) in the presence of a base (such as NaH) results in the formation of the desired compound of formula (I).

Scheme 2. Preparation by activation of the alcohol moiety



wherein X, R¹-R⁴ and a-g are as defined in formula 1.

In an alternative procedure, the alcohol moiety is activated by treating alcohol (IV) with 4-nitrophenyl chloroformate or *bis*-(4-nitrophenyl)carbonate in the presence of a base (such

as DIPEA) to form the corresponding 4-nitrophenyl carbonate derivative (V). In the next step, the activated carbonate (V) is treated with the appropriate piperazine moiety (II) in the presence of a base (such as DIPEA), resulting in the formation of the desired compound of formula (I). This is generally represented in Scheme 2.

5

The formation of the urethane is typically a two step process but this may also be performed in a one-pot reaction by formation of the activated intermediate *in situ*. The experimental section below gives examples of all of these synthetic alternatives.

10 The necessary starting materials for preparing the compounds of formula (I) are either commercially available, or may be prepared by methods known in the art.

The processes described below in the experimental section may be carried out to give a compound in the form of a free base or as an acid addition salt. A pharmaceutically acceptable acid addition salt may be obtained by dissolving the free base in a suitable
15 organic solvent and treating the solution with an acid, in accordance with conventional procedures for preparing acid addition salts from base compounds. Examples of addition salt forming acids are mentioned above.

The compounds of formula (I) may possess one or more chiral carbon atoms, and they may therefore be obtained in the form of optical isomers, e.g., as a pure enantiomer, or as a
20 mixture of enantiomers (racemate) or as a mixture containing diastereomers. The separation of mixtures of optical isomers to obtain pure enantiomers is well known in the art and may, for example, be achieved by fractional crystallization of salts with optically active (chiral) acids or by chromatographic separation on chiral columns.

The chemicals used in the synthetic routes delineated herein may include, for example,
25 solvents, reagents, catalysts, and protecting group and deprotecting group reagents. Examples of protecting groups are t-butoxycarbonyl (Boc), benzyl and trityl (triphenylmethyl). The methods described above may also additionally include steps, either before or after the steps described specifically herein, to add or remove suitable protecting groups in order to ultimately allow synthesis of the compounds. In addition, various
30 synthetic steps may be performed in an alternate sequence or order to give the desired compounds. Synthetic chemistry transformations and protecting group methodologies (protection and deprotection) useful in synthesizing applicable compounds are known in the art and include, for example, those described in R. Larock, *Comprehensive Organic*



Transformations, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and
5 Sons (1995) and subsequent editions thereof.

The following abbreviations have been used:

	<i>t</i> -AmOH	<i>tert</i> -Amyl alcohol
	Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyl
10	<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
	DCM	Dichloromethane
	DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamine
	DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamide
	ES ⁺	Electrospray
15	Et ₂ O	Diethyl ether
	EtOAc	Ethyl acetate
	HIV	Human immunodeficiency virus
	HPLC	High performance liquid chromatography
	ICV	Intracerebroventricular
20	LCMS	Liquid Chromatography Mass Spectrometry
	M	Molar
	[MH] ⁺	Protonated molecular ion
	NEt ₃	Triethylamine
	NMM	<i>N</i> -methyl morpholine
25	RP	Reverse Phase
	<i>tert</i>	Tertiary
	TFA	Trifluoroacetic acid
	THF	Tetrahydrofuran

30 Embodiments of the invention are described in the following examples with reference to the accompanying drawings, in which:

38

Figure 1 shows an example of body weight separation between animals fed on a high carbohydrate diet. The error bars represent mean $\pm$ SEM.

5 Figure 2 shows the cumulative body weight change (%) observed in a 4 day study in DIO rats for Example 7.

Figure 3 shows the cumulative body weight change (%) observed in a 4 day study in DIO rats for Example 20.

10 Figure 4 shows the cumulative body weight change (%) observed in a 4 day study in DIO rats for Example 30.

Figure 5 shows the concentration-dependent increase in [3 H]-thymidine incorporation by JEG-3 cells for leptin.

15

The recitation of a listing of chemical groups in any definition of a variable herein includes definitions of that variable as any single group or combination of listed groups. The recitation of an embodiment herein includes that embodiment as any single embodiment or in combination with any other embodiments or portions thereof.

20 The invention will now be further illustrated by the following non-limiting examples. The specific examples below are to be construed as merely illustrative, and not limitative of the remainder of the disclosure in any way whatsoever. Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, based on the description herein, utilize the present invention to its fullest extent. All references and publications cited herein are hereby

25 incorporated by reference in their entirety.



EXAMPLES AND INTERMEDIATE COMPOUNDS

Experimental Methods

5 All reagents were commercial grade and were used as received without further purification, unless otherwise specified. Commercially available anhydrous solvents were used for reactions conducted under inert atmosphere. Reagent grade solvents were used in all other cases, unless otherwise specified. The methyl isocyanate resin was supplied by NovaBiochem (Cat. No. 01-64-0169). Analytical LCMS was performed on a Waters ZQ
10 mass spectrometer connected to an Agilent 1100 HPLC system. Analytical HPLC was performed on an Agilent 1100 system. High-resolution mass spectra (HRMS) were obtained on an Agilent MSD-TOF connected to an Agilent 1100 HPLC system. During the analyses the calibration was checked by two masses and automatically corrected when needed. Spectra are acquired in positive electrospray mode. The acquired mass range was
15 m/z 100-1100. Profile detection of the mass peaks was used. Flash chromatography was performed on a Flash Master Personal system equipped with Strata SI-1 silica gigatubes. Reverse phase chromatography was performed on a Gilson system equipped with Merck LiChoprep[®] RP-18 (40-63µm) 460 x 26mm column, 30 mL/min, gradient of methanol in water. Preparative HPLC was performed on a Gilson system equipped with Phenomenex
20 Hydro RP 15 0x 20mm, 20 mL/min, gradient of acetonitrile in water. The compounds were automatically named using ACD 6.0 or 8.0.

Analytical HPLC and LCMS data were obtained with:

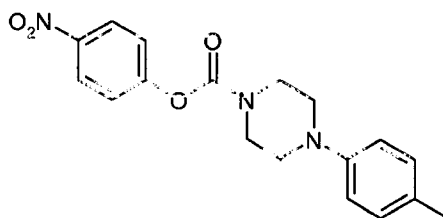
25 System A: Phenomenex Synergi Hydro RP, (150 x 4.6mm, 4µm), gradient 5-100% CH₃CN (+0.085% TFA) in H₂O (+0.1% TFA), 1.5 mL/min, with a gradient time of 7 min, 200-300 nm, 30 °C; or

System B: Phenomenex Synergi Hydro RP, (150 x 4.6mm, 4µm), gradient 5-95% CH₃CN (+0.085% TFA) in H₂O (+0.1% TFA), 1 mL/min, with a gradient time of 15.5 min, 200-300 nm, 40 °C.

30 Analytical LCMS data were also obtained with:

System C: Phenomenex Synergi Hydro RP (30 x 4.6mm, 4µm), gradient 5-100% CH₃CN (+0.085% TFA) in H₂O (+0.1% TFA), 1.5 mL/min, with a gradient time of 1.75 min, 30 °C.

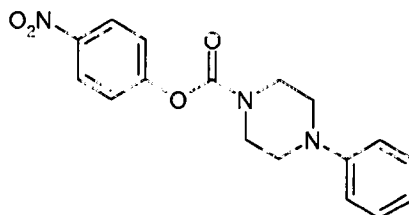
INTERMEDIATE 1

4-Nitrophenyl 4-(4-methyl)phenylpiperazine-1-carboxylate

- 5 To a solution of 1-(4-methylphenyl)piperazine dihydrochloride (10.65 g, 42.7 mmol) and DIPEA (22 mL, 133 mmol) in DCM (100 mL) at 0 °C was added 4-nitrophenyl chloroformate (9.5 g, 47.1 mmol). The reaction mixture was stirred for 30 minutes at 0 °C and then washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution (3 x 200 mL), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give 4-nitrophenyl 4-(4-methyl)phenylpiperazine-1-carboxylate (17.84 g, quantitative) as a yellow solid which was used without further purification.

Analytical LCMS: purity ~90% (System C, R_T = 2.20 min), ES⁺: 342.1 [MH]⁺.

INTERMEDIATE 2

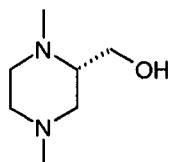
4-Nitrophenyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate

- To a solution of phenylpiperazine (12.0 g, 74.0 mmol) and DIPEA (13.5 mL, 81.6 mmol) in DCM (70 mL) at 0 °C add 4-nitrophenyl chloroformate (16.5 g, 81.71 mmol). The reaction mixture was stirred for 30 minutes at 0 °C and then washed with saturated sodium hydrogen carbonate solution (3 x 200 mL), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo* to give a 4-nitrophenyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate (24.8 g, 102%) as a yellow solid which was used without further purification.

Analytical LCMS: purity ~90% (System C, R_T = 2.40 min), ES⁺: 328.1 [MH]⁺.

INTERMEDIATE 3

1,4-Dimethyl-(S)-2-hydroxymethyl piperazine



(S)-2-Piperazine carboxylic acid dihydrochloride (5.10 g, 25.1 mmol) was dissolved in water (10 mL) and dioxane (40 mL) and cooled to 0 °C. Sodium hydroxide (3.10 g, 77.5 mmol) in water (6 mL) and di-*tert*-butyl dicarbonate (11.5 g, 52.7 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours and then concentrated *in vacuo*. The residue was suspended in DCM (400 mL), stirred for 30 minutes at room temperature and then filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give (S)-2-piperazine-1,2,4-tricarboxylic acid 1,4-di-*tert*-butyl ester (9.90 g, 119%) as a white solid which was used without further purification.

Analytical LCMS: purity 100% (System C, R_T = 2.28 min), ES^+ : 331.1 $[MH]^+$.

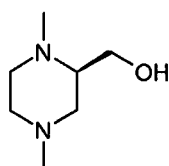
(S)-2-Piperazine-1,2,4-tricarboxylic acid 1,4-di-*tert*-butyl ester (9.90 g, 30.0 mmol) was dissolved in THF (14 mL). 1M borane in THF (90 mL, 90.0 mmol) was added at room temperature. The reaction mixture was stirred at reflux for 4 hours and then cooled to 0 °C and quenched with the drop-wise addition of methanol (100 mL) and then concentrated *in vacuo* to give (S)-2-hydroxymethyl-piperazine-1,4-dicarboxylic acid di-*tert*-butyl ester (12.07 g, 127%) as a white solid which was used without further purification.

Analytical LCMS: purity 100% (System C, R_T = 2.08 min), ES^+ : 339.4 $[MH]^+$.

(S)-2-hydroxymethyl-piperazine-1,4-dicarboxylic acid di-*tert*-butyl ester (5.66 g, 17.9 mmol) was dissolved in THF (10 mL) and cooled to 0 °C. 2M $LiAlH_4$ in THF (28.5 mL, 57.0 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at reflux for 4 hours and then cooled to 0 °C and quenched with the drop-wise addition of 1M sodium hydroxide solution (20 mL). The reaction mixture was diluted with THF (50 mL), filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give 1,4-dimethyl-(S)-2-hydroxymethyl piperazine (1.44 g, 56%) as a colourless oil which was used without further purification.

Analytical LCMS: purity ~90% (System C, R_T = 0.38 min), ES^+ : 145.2 $[MH]^+$.

INTERMEDIATE 4

1,4-Dimethyl-(R)-2-hydroxymethyl piperazine

(R)-Piperazine-1,3-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester (4.94 g, 21.5 mmol) was dissolved in water (10 mL) and dioxane (20 mL) and cooled to 0 °C. Sodium hydroxide (1.72 g, 43.0 mmol) in water (4 mL) and di-*tert*-butyl dicarbonate (5.20 g, 23.8 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours and then concentrated *in vacuo*. The residue was suspended in DCM (400 mL) and stirred for 30 minutes at room temperature, filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give (R)-2-piperazine-1,2,4-tricarboxylic acid 1,4-di-*tert*-butyl ester (9.78 g, 138%) as a pale yellow oil which was used without further purification.

Analytical LCMS: purity ~90% (System C, R_T = 1.56 min), ES^+ : 131.7 $[M+H-2Boc]^+$.

(R)-2-Piperazine-1,2,4-tricarboxylic acid 1,4-di-*tert*-butyl ester (2.16 g, 6.55 mmol) was dissolved in THF (10 mL). 1M borane in THF (20 mL, 20.0 mmol) was added at room temperature. The reaction mixture was stirred at reflux for 4 hours and then cooled to 0 °C and quenched with the drop-wise addition of methanol (60 mL) and then concentrated *in vacuo* to give (R)-2-hydroxymethyl-piperazine-1,4-dicarboxylic acid di-*tert*-butyl ester (2.60 g, 125%) as an off white solid which was used without further purification.

Analytical LCMS: purity ~90% (System C, R_T = 2.06 min), ES^+ : 116.9 $[M+H-2Boc]^+$.

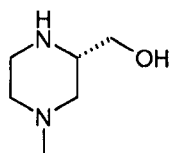
(R)-2-hydroxymethyl-piperazine-1,4-dicarboxylic acid di-*tert*-butyl ester (6.24 g, 19.7 mmol) was dissolved in THF (10 mL) and cooled to 0 °C. 2M $LiAlH_4$ in THF (30.0 mL, 60.0 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at reflux for 4 hours and then cooled to 0 °C and quenched with the drop-wise addition of 1M sodium hydroxide solution (20 mL). The reaction mixture was diluted with THF (50 mL), filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo* to give 1,4-dimethyl-(R)-2-hydroxymethyl piperazine (1.77 g, 62%) as a colourless oil which was used without further purification.

Analytical LCMS: purity 100% (System C, R_T = 0.44 min), ES^+ : 145.2 $[MH]^+$.

13

INTERMEDIATE 5

(S)-(4-Methyl-piperazin-2-yl)-methanol

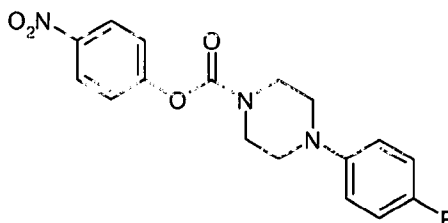


To a stirred suspension of (S)-piperazine-1,3-dicarboxylic acid 1-*tert*-butyl ester (5.00 g, 21.7 mmol) in THF (40 mL) was slowly added 1.0 M borane-THF complex solution (32.6 mL, 32.6 mmol). The reaction was heated to 90 °C and stirred under reflux for 2 hours. The reaction mixture was removed from the heat before a further 1.5 equivalents of 1.0 M borane-THF complex solution (32.6 mL, 32.6 mmol) was added. The reaction was re-heated to 90 °C and stirred under reflux for a further 2 hours. The reaction was cooled to 0 °C and quenched by the slow addition of MeOH. The reaction mixture was then concentrated *in vacuo*. The white solid obtained was dissolved in THF (30 mL), cooled to 0 °C and slowly added a 2.0M solution of LiAlH₄ in THF (27 mL, 54.0 mmol). The reaction was heated to 90 °C and stirred under reflux for 2h. A further portion of 2.0M solution of LiAlH₄ in THF (27 mL, 54.0mmol) was added and the reaction stirred under reflux for 4h and then at room temperature overnight. The reaction mixture was cooled to 0°C and quenched by the slow addition of 1.0M aq NaOH solution until the exothermic reaction subsided. The resulting gel was diluted with THF and the solids filtered off. The filtrate was then concentrated *in vacuo* to afford (S)-(4-methyl-piperazin-2-yl)-methanol (2.84 g, 101% crude yield) as a colourless oil.

20

INTERMEDIATE 6

4-(4-Fluorophenyl)-piperazine-1-carboxylic acid 4-nitrophenyl ester



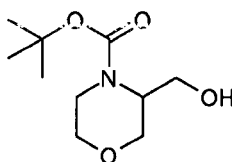
1-(4-Fluoro-phenyl)-piperazine (12.2 g, 67.7 mmol) and triethylamine (4.63 mL, 67.7 mmol) were dissolved in anhydrous THF (150 mL) under nitrogen and the reaction mixture was cooled to 0 °C. 4-Nitrophenyl chloroformate (13.4 g, 67.7 mmol) dissolved in anhydrous THF (150 mL) at 0 °C was added and the reaction mixture was stirred at room

25

44

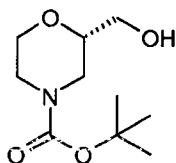
temperature overnight. The solvent was removed *in vacuo* and the residue suspended between water and EtOAc. The aqueous layer was extracted with two further portions of EtOAc, the organic layers were combined, dried (MgSO₄), dried *in vacuo* and then recrystallised from toluene (50 mL) / hexane (60 mL) to give 4-(4-fluorophenyl)-piperazine-1-carboxylic acid 4-nitrophenyl ester (15.8 g, 67%) as fine yellow needles.

INTERMEDIATE 7

3-Hydroxymethyl-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester

Morpholine-3,4-dicarboxylic acid 4-*tert*-butyl ester (9.50 g, 41 mmol) was dissolved in anhydrous THF (50 mL) under nitrogen and cooled to -10 °C. A 1M solution of borane (82 mL, 82 mmol) was added dropwise whilst maintaining the temperature below 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was cooled to -5 °C and water (10 mL) was added cautiously followed by Na₂CO₃ (9.5 g) in water (20 mL). After stirring for 30min at room temperature the THF was removed *in vacuo*, water was added and the reaction mixture was extracted with diethylether (x3). The combined organic extracts were dried (MgSO₄) and the solvent was evaporated *in vacuo* to give 3-hydroxymethyl-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (8.9 g, 100%) as a colourless oil.

INTERMEDIATE 8

(S)-2-Hydroxymethyl-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester

(S)-3-Amino-1,2-propanediol (16.8 g, 184 mmol) was dissolved in MeOH (90 mL) at room temperature and the solution was diluted with MeCN (550 mL). NEt₃ (30.5 mL, 219 mmol) was added and the reaction mixture was cooled to -10 °C. Chloroacetyl chloride (22.2 g, 15.6 mL, 197 mmol) was added dropwise at -10 °C during 1.5h under nitrogen. The temperature was maintained at -10 °C for an additional hour and then the reaction

45

mixture was allowed to reach room temperature and stirred overnight (16h). The solvents were removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (normal phase, Apollo Scientific silica, 40-60 μ , 60Å, gradient 1% to 10% MeOH in EtOAc). The combined fractions were evaporated to afford 2-chloro-*N*-[(*S*)-2,3-dihydroxypropyl]-acetamide (28.5 g, 92%) as a colourless oil which gave a white solid on standing.

To a solution of *t*-BuOK (13.7 g, 122 mmol) in *t*-AmOH (175 mL) was added a solution of 2-chloro-*N*-[(*S*)-2,3-dihydroxypropyl]acetamide (8.1 g, 48.3 mmol) in *t*-AmOH (325 mL) at room temperature over 2h. The resulting suspension was stirred for 1h at room temperature. Methanol (50 mL) and water (5 mL) were added and the resulting solution was stirred for 0.5h at room temperature before adjusting the pH to 5 by the addition of conc. HCl. The suspension was filtered and the solid washed with methanol. The filtrate was evaporated *in vacuo*, the resulting solid was slurried in methanol (50 mL) and filtered off to afford (*S*)-6-(hydroxymethyl)morpholin-3-one (1.3 g) as a white solid. A second crop was obtained by adding EtOAc (200 mL) to the filtrate and filtering the resulting solution through a silica plug (1 x 10 cm). The solvent was evaporated *in vacuo* to afford (*S*)-6-(hydroxymethyl)morpholin-3-one (3.9 g, overall yield 5.2 g, 82%) as a white solid.

To a solution of (*S*)-6-(hydroxymethyl)morpholin-3-one (7.50 g, 57.2 mmol) in anhydrous THF (100 mL) at 0 °C was added BH₃ in THF (110 mL, 85.8 mmol). The reaction mixture was allowed to reach room temperature and then heated at reflux overnight. The reaction was cooled to room temperature and then quenched with a mixture of water (5 mL) in THF (16 mL) followed by 7M methanolic ammonia (30 mL). The reaction mixture was heated to reflux for 30 min, cooled and the solvents removed *in vacuo*. The residue was dissolved in methanol (15 mL), loaded onto an Isolute SCX-2 20 g column, washed with MeOH (100 mL) and eluted with methanolic ammonia. The solvent was removed *in vacuo* to give (*S*)-morpholin-2-yl-methanol (1.67 g, 24%) as a brown liquid.

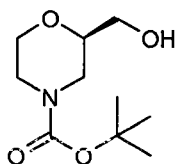
To a solution of (*S*)-morpholin-2-yl-methanol (1.63 g, 13.9 mmol) in DCM (75 mL) was added a solution of NaOH (0.61 g, 15.3 mmol) in water (2 mL). Di-*tert*-butyldicarbonate (3.04 g, 13.9 mmol) was added and the reaction mixture stirred overnight at room temperature. The aqueous phase was separated and further extracted with DCM (2 x 15 mL). The combined organic phases were dried (Na₂SO₄) and the solvent removed *in*

yb

vacuo. The residue was purified by column chromatography (normal phase silica, 20 g Isolute-Si column, gradient 1% to 10% MeOH in DCM) and dried *in vacuo* to give (S)-2-hydroxymethyl-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (2.3 g, 71%) as a white solid.

5 INTERMEDIATE 9

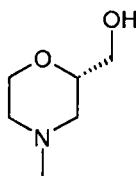
(R)-2-Hydroxymethyl-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester



(R)-2-hydroxymethyl-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester was prepared similar to the procedure described for Intermediate 8, but using (R)-3-amino-1,2-propanediol instead of (S)-3-amino-1,2-propanediol. The title compound was obtained as a white solid (10% overall yield, 4 steps)

INTERMEDIATE 10

(S)-(4-Methylmorpholin-2-yl)-methanol

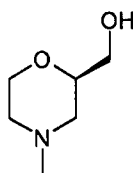


15

(S)-2-Hydroxymethyl-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (Intermediate 8; 1.20 g, 5.52 mmol) in THF (5 mL) was added to a suspension of LiAlH₄ (1.30 g, 34.3 mmol) in anhydrous THF (15 mL) at -10 °C and stirred under nitrogen for 15 min. The cooling bath was removed and the reaction mixture was gently heated to reflux for 4h. The reaction mixture was quenched by careful addition of a mixture of water (4 mL) in THF (25 mL) with ice bath cooling. THF (50 mL) was added to the reaction mixture, stirred for 15 min, filtered and the solid washed with THF (50 mL). The combined filtrates were evaporated *in vacuo*. The residue was dissolved in DCM (50 mL), dried (MgSO₄) and the solvent removed *in vacuo* to give (S)-(4-methylmorpholin-2-yl)-methanol (490 mg, 67%) as a colourless oil.

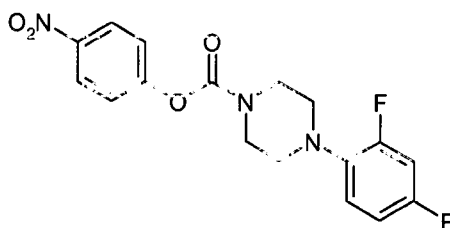
25

INTERMEDIATE 11

(R)-(4-Methylmorpholin-2-yl)-methanol

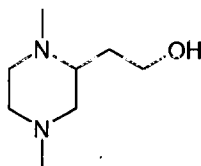
(R)-(4-Methylmorpholin-2-yl)-methanol was prepared similar to the procedure described for Intermediate 10, but using (R)-2-hydroxymethyl-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (Intermediate 9) instead of (S)-2-hydroxymethyl-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (Intermediate 8). The title compound was obtained as a colourless oil (560 mg, 77%).

10 INTERMEDIATE 12

4-(2,4-Difluorophenyl)-piperazine-1-carboxylic acid 4-nitrophenyl ester

1-(2,4-Difluoro-phenyl)-piperazine (3.70 g, 18.9 mmol) and triethylamine (2.8 mL, 19.8 mmol) were dissolved in anhydrous THF (30 mL) under nitrogen and the reaction mixture was cooled to 0 °C. 4-Nitrophenyl chloroformate (3.8 g, 18.9 mmol), dissolved in anhydrous THF (25 mL), was added dropwise and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was removed *in vacuo* and the residue triturated with water, and then filtered. The yellow solid was recrystallised from a mixture of hexane and toluene (3:7) using charcoal to give 4-(2,4-difluorophenyl)-piperazine-1-carboxylic acid 4-nitrophenyl ester (4.3 g, 63%) as a yellow crystalline solid.

INTERMEDIATE 13

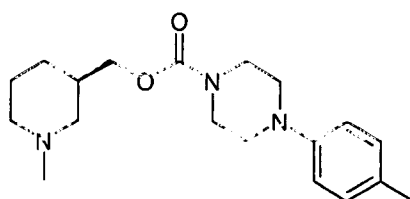
2-(1,4-Dimethylpiperazin-2-yl)ethanol

yes

- To a solution of methyl-2-piperazineacetate dihydrochloride (500 mg, 2.16 mmol) in dioxane (12 mL) and water (6.0 mL) at 0 °C was slowly added a solution of NaOH (182 g, 4.55 mmol) in water (0.4 mL) followed by di-*tert*-butyl dicarbonate (992 mg, 4.55 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours, and then concentrated *in vacuo*. To the resulting salts was added DCM (75 mL) and the suspension stirred vigorously for 30 minutes. The salts were filtered off and washed with DCM (50 mL). The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford 2-methoxycarbonylmethylpiperazine-1,4-dicarboxylic acid di-*tert*-butyl ester (662 mg, 85%) as a pale yellow oil.
- To a stirred solution of 2-methoxycarbonylmethylpiperazine-1,4-dicarboxylic acid di-*tert*-butyl ester (662 mg, 1.85 mmol) in anhydrous THF (10 mL) at 0 °C was slowly added a 1M solution of LiAlH₄ in THF (5.7 mL, 5.70 mmol). The stirred reaction mixture was allowed to warm to room temperature over a period of 15 minutes before being refluxed for 2 hours. After this time the reaction mixture was cooled to 0 °C and cautiously quenched by the dropwise addition of 1.0M aqueous NaOH solution until the effervescing ceased. The resulting gel was diluted with THF (50 mL) and the solids filtered off. The filtrate was concentrated *in vacuo* to afford 2-(1,4-dimethylpiperazin-2-yl)ethanol (191 mg, 65%) as a colourless oil.

EXAMPLE 1

[(3R)-1-Methylpiperidin-3-yl]methyl 4-(4-methylphenyl)piperazine-1-carboxylate



- A 2M solution of LiAlH₄ in THF (14.0 mL, 28.0 mmol) was added drop-wise to a solution of (*R*)-*tert*-butyl 3-(hydroxymethyl)piperidine-1-carboxylate (5.00 g, 23.2 mmol) in THF (30 mL) under argon at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature over 2 hours and stirred at room temperature for 17 hours. The reaction mixture was cooled to 0 °C and a 1M aq NaOH solution (4.0 mL) was added drop-wise. Water (2 mL) was added and the resulting mixture stirred at room temperature for 2 hours. The white solid was removed by filtration. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give

up

(R)-(1-methylpiperidin-3-yl)methanol (3.19 g, 106%) as a colourless oil which was used without further purification.

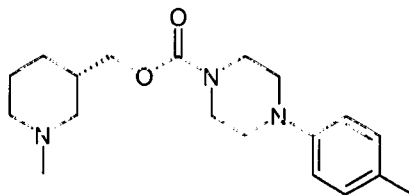
Analytical LCMS: purity ~90% (System C, $R_T = 0.46$ min), ES^+ : 130.1 $[MH]^+$.

- 5 Sodium hydride (0.70 g, 60% dispersion in mineral oil, 17.5 mmol) was suspended in heptane (10 mL) under an argon atmosphere. The heptane was decanted off, and the flask was charged with THF (20 mL) and cooled to 0 °C. A solution of (R)-(1-methylpiperidin-3-yl)methanol (0.75 g, 5.83 mmol) in THF (20 mL) was added drop-wise, followed by a solution of 4-nitrophenyl 4-(4-methylphenyl)piperazine-1-carboxylate (Intermediate 1; 10 2.19 g, 6.42 mmol) in THF (20 mL). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 18 hours. The reaction mixture was then cooled to 0 °C and quenched with the drop-wise addition of sat aq $NaHCO_3$ solution and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate (200 mL), washed with sat aq $NaHCO_3$ solution (4 x 50 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified 15 by reverse phase chromatography (gradient eluting with methanol in water, with 1% formic acid in each solvent, 0-25%). The resulting residue was dissolved in DCM (50 mL) and stirred with solid K_2CO_3 for 20 min, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was further purified by normal phase column chromatography (eluting with DCM, followed by a 90:10 mixture of DCM:MeOH) to give [(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methyl 20 4-(4-methylphenyl) piperazine-1-carboxylate (619 mg, 32%) as a pale brown solid.

Analytical HPLC: purity 99.9% (System A, $R_T = 4.07$ min); Analytical LCMS: purity 100% (System A, $R_T = 4.46$ min), ES^+ : 332.5 $[MH]^+$; HRMS calcd for $C_{19}H_{29}N_3O_2$: 331.2260, found 331.2275.

25 EXAMPLE 2

[(3S)-1-Methylpiperidin-3-yl]methyl 4-(4-methylphenyl)piperazine-1-carboxylate



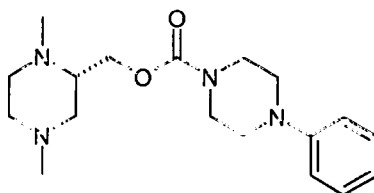
- (S)-(1-Methylpiperidin-3-yl)methanol (1.50 g, 11.6 mmol; prepared according to Example 1 but starting from (S)-*tert*-butyl 3-(hydroxymethyl)piperidine-1-carboxylate) was 30 dissolved in DCM (20 mL) and cooled to 0 °C. NMM (1.30 mL, 12.2 mmol) and

SO

- nitrophenyl chloroformate (2.46 g, 12.2 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 2 hours and then a solution of 4-(4-methylphenyl)piperazine dihydrochloride (1.88 g, 7.5 mmol) and DIPEA (3.70 mL, 22.1 mmol) in DMF (40 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours and then concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOAc (300 mL) and then washed sequentially with 1M aq Na₂CO₃ solution (5 x 200 mL), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by normal phase column chromatography (eluting with DCM, followed by a 85:15 mixture of DCM:MeOH) followed by reverse phase HPLC (Advanced Chromatography Technologies ACE-122-1030 RP silica 100 x 30mm column, packed with Ace 5 C8 (5µm), Pore Size 100Å, 30 mL/min, gradient of CH₃CN in water, with 0.1% TFA in each solvent, 8-38%). The residue was dissolved in DCM (70 mL) and stirred with solid K₂CO₃ for 20 min, filtered and concentrated *in vacuo* to give a yellow oil which was recrystallised from heptane/EtOAc to give [(3S)-1-methylpiperidin-3-yl]methyl 4-(4-methylphenyl) piperazine-1-carboxylate (521 mg, 13.5%) as a white solid.
- Analytical HPLC: purity 100% (System A, R_T = 3.88 min); Analytical LCMS: purity 100% (System A, R_T = 4.39 min), ES⁺: 332.2 [MH]⁺; HRMS calcd for C₁₉H₂₉N₃O₂: 331.2260, found 331.2270.

EXAMPLE 3

- [(2S)-1,4-Dimethylpiperazin-2-yl]methyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate



- To a solution of 1,4-dimethyl-(S)-2-hydroxymethyl piperazine (Intermediate 3; 1.49 g, 10.3 mmol) in THF (20 mL) at 0 °C was added sodium hydride (1.24 g, 60% dispersion in mineral oil, 31.0 mmol). The reaction mixture was stirred for several minutes at 0 °C and then 4-nitrophenyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate (Intermediate 2; 3.72 g, 11.4 mmol) in THF (20 mL). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 7 hours. The reaction mixture was then cooled to 0 °C and quenched with the drop-wise addition of sat aq NaHCO₃ solution. The THF was removed *in vacuo*, the aqueous phase extracted with EtOAc (x3), combined organic phases washed with sat aq NaHCO₃ solution (x6), dried (MgSO₄) and concentrated *in vacuo*. The residue was

ga

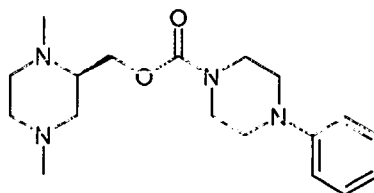
suspended in water:formic acid solution [1:1] (20 mL), filtered and the filtrate was purified by reverse phase column chromatography (gradient eluting with methanol in water, with 1% formic acid in each solvent, 0-15%). The resulting residue was dissolved in DCM (50 mL) and stirred with solid K_2CO_3 for 20 minutes, filtered and concentrated *in vacuo* to give [(2S)-1,4-dimethylpiperazin-2-yl]methyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate (1.25 g, 36%) as a pale yellow solid.

Analytical HPLC: purity 99.8% (System A, R_T = 3.50 min); Analytical LCMS: purity 100% (System A, R_T = 3.86 min), ES^+ : 333.6 $[MH]^+$; HRMS calcd for $C_{18}H_{28}N_4O_2$: 332.2212, found 332.2227.

10

EXAMPLE 4

[(2R)-1,4-Dimethylpiperazin-2-yl]methyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate



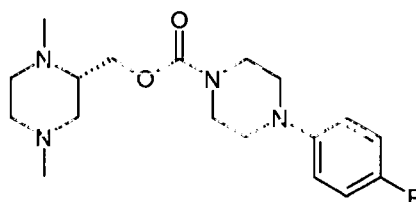
Sodium hydride (1.14 g, 60% dispersion in mineral oil, 28.6 mmol) was suspended in heptane (10 mL) under an argon atmosphere. The heptane was decanted off, and the flask was charged with THF (20 mL) and cooled to 0 °C. A solution of 1,4-dimethyl-(R)-2-hydroxymethyl piperazine (Intermediate 4; 1.38 g, 9.5 mmol) in THF (20 mL) was added drop-wise, followed by a solution of the 4-nitrophenyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate (Intermediate 2; 4.06 g, 12.4 mmol) in THF (20 mL). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature, stirred for 16 hours, the reaction mixture was cooled to 0°C then quenched with the drop-wise addition of sat aq $NaHCO_3$ solution and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOAc (200 mL), washed with sat aq $NaHCO_3$ solution (4 x 50 mL), dried ($MgSO_4$) and concentrated *in vacuo*. The residue was suspended in water:formic acid solution [1:1] (20 mL), filtered and the filtrate was purified by reverse phase column chromatography (gradient eluting with methanol in water, with 1% formic acid in each solvent, 0-15%). The resulting residue was dissolved in DCM (50 mL) and stirred with solid K_2CO_3 for 20 minutes, filtered and concentrated *in vacuo* to give [(2R)-1,4-dimethylpiperazin-2-yl]methyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate (1.93 g, 61%) as a pale yellow solid.

92

Analytical HPLC: purity 100% (System A, R_T = 3.55 min); Analytical LCMS: purity 100% (System A, R_T = 3.90 min), ES^+ : 333.5 $[MH]^+$; HRMS calcd for $C_{18}H_{28}N_4O_2$: 332.2212, found 332.2225.

5 EXAMPLE 5

[(2S)-1,4-Dimethylpiperazin-2-yl]methyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate



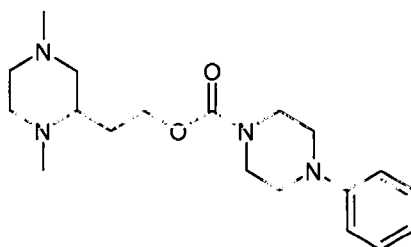
4-Nitrophenyl chloroformate (5.17 g, 25.7 mmol) was dissolved in DCM (200 mL) at room temperature and the reaction mixture was cooled to 0 °C and DIPEA (6.94 g, 9.38 mL, 53.9 mmol) and 1,4-dimethyl-(S)-2-hydroxymethyl piperazine (Intermediate 3; 3.70 g, 25.7 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2h, and then split into three equal volumes. To one portion was added 1-(4-fluoro-phenyl)-piperazine (1.53 g, 8.5 mmol) and the mixture was stirred for 48h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue partitioned between EtOAc (500 mL) and 1.0M NaOH solution (200 mL). The organic layer was washed with 1.0M aq NaOH solution (5 x 125 mL), brine (100 mL), dried ($MgSO_4$) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was dissolved in DCM (100 mL) and isocyanate resin (3 g) was added, the reaction mixture was shaken for 14h, filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by reverse phase column chromatography (LiChroprep RP-18, 40-63 μ m, 460 x 26mm (100 g), 30 mL/min, gradient 0% to 30% (over 75 min) to 100% (over 13 min) MeOH in water with 1% formic acid). The residue was de-salted using K_2CO_3 in DCM to give [(2S)-1,4-dimethylpiperazin-2-yl]methyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate (1.78 g, 60.0%) as a light yellow gum.

Analytical HPLC: purity 99.1% (System A, R_T = 3.69 min); Analytical LCMS: purity 100% (System A, R_T = 4.10 min), ES^+ : 351.1 $[MH]^+$.

53

EXAMPLE 6

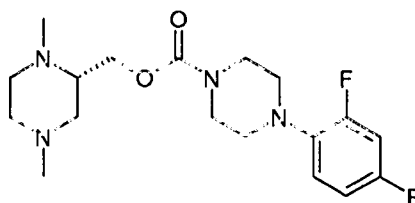
4-Phenylpiperazine-1-carboxylic acid 2-(1,4-dimethylpiperazin-2-yl)ethyl ester



- 2-(1,4-Dimethylpiperazin-2-yl)ethanol (703 mg, 4.44 mmol) was dissolved in anhydrous THF (20 mL) and the stirred solution cooled to 0 °C before NaH (60% dispersion in mineral oil; 550 mg, 13.8 mmol) was added. The suspension was left to stir for 10 minutes. 4-Nitrophenyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate (Intermediate 2; 1.89 g, 5.77 mmol) was added to the reaction mixture, which was left to stir at room temperature for 3 hours. After this time the reaction was terminated by cooling the mixture to 0 °C and cautiously quenching with saturated aqueous NaHCO₃ solution (50 mL). The THF was removed *in vacuo* and transferred to a separating funnel where the organic product was extracted with EtOAc (3 x 75 mL). The combined organic extracts were collected together and washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution (3 x 75 mL). The organic layer was dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo* to give a crude yellow slurry. The crude residue was purified by reverse phase column chromatography (LiChroprep RP-18, 40-63 μm, 460 x 26 mm (100g), 30 mL/min, gradient 0% to 15% (over 70 min) to 100% (over 5 min) MeOH in water with 1% formic acid). De-salting (using K₂CO₃ in DCM), filtration and concentration *in vacuo* afforded 4-phenylpiperazine-1-carboxylic acid 2-(1,4-dimethylpiperazin-2-yl)ethyl ester (236 mg, 13%) as a dark yellow oil.
- Analytical HPLC: purity 100% (System A, R_T = 3.50 min); Analytical LCMS: purity 100% (System A, R_T = 3.92 min), ES⁺: 347.6 [MH]⁺; HRMS calcd for C₁₉H₃₀N₄O₂: 346.2369, found 346.2378.

54

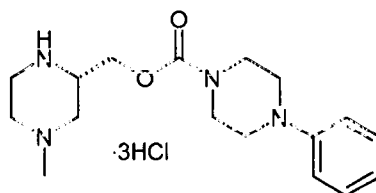
EXAMPLE 7

[(2S)-1,4-Dimethylpiperazin-2-yl]methyl 4-(2,4-difluorophenyl)piperazine-1-carboxylate

- 5 4-Nitrophenyl chloroformate (5.17 g, 25.7 mmol) was dissolved in DCM (200 mL) at room temperature and the reaction mixture was cooled to 0 °C and DIPEA (6.94 g, 9.38 mL, 53.9 mmol) and 1,4-dimethyl-(S)-2-hydroxymethyl piperazine (Intermediate 3; 3.70 g, 25.7 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2h and then split into three equal volumes. To one portion was added 1-(2,4-difluoro-phenyl)-
- 10 piperazine (1.68 g, 8.5 mmol) and stirred for 48h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was partitioned between EtOAc (500 mL) and 1.0M aq NaOH solution (200 mL). The organic layer was washed with 1.0M aq NaOH solution (5 x 125 mL), brine (100 mL), dried (MgSO₄) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was dissolved in DCM (100 mL) and isocyanate resin (3 g) was added, the reaction mixture was shaken for 14h,
- 15 filtered and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was purified by reverse phase column chromatography (LiChroprep FP-18, 40-63µm, 460 x 26mm (100 g), 30 mL/min, gradient 0% to 30% (over 75 min) to 100% (over 13 min) MeOH in water with 1% formic acid). The residue was de-salted using K₂CO₃ in DCM to give [(2S)-1,4-dimethylpiperazin-2-yl]methyl 4-(2,4-difluorophenyl)piperazine-1-carboxylate (1.23 g,
- 20 39.4%) as a light yellow gum.

Analytical HPLC: purity 100% (System A, R_T = 4.12 min); Analytical LCMS: purity 100% (System A, R_T = 4.53 min), ES⁺: 369.1 [MH]⁺; HRMS calcd for C₁₈H₂₆F₂N₄O₂: 368.2024, found 368.2038.

EXAMPLE 8

[(2S)-4-Methylpiperazin-2-yl]methyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate trihydrochloride

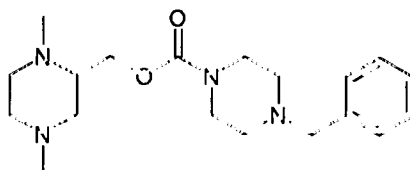
- 5 To a suspension of (S)-(4-methyl-piperazin-2-yl)-methanol (Intermediate 5; 2.84 g, 21.7 mmol) in a mixture of H₂O (20 mL) and dioxane (40 mL) at 0 °C was added 50% w/w aq NaOH solution (0.96 g, 24.0 mmol). Di-*tert*-butyl dicarbonate (5.01 g, 22.9 mmol) was added and the reaction mixture stirred at room temperature overnight. The solvents were removed *in vacuo*. The residue was dissolved in anhydrous THF (25 mL) and the solution
- 10 cooled to 0 °C. NaH (60% wt dispersion in oil; 4.05 g, 101 mmol) was added and the grey suspension stirred for 10 minutes before 4-nitro-phenyl 4-phenyl-piperazine-1-carboxylate (Intermediate 2; 11.2 g, 34.1 mmol) was added. The reaction was stirred at room temperature over the weekend. The reaction mixture was cooled to 0 °C and quenched with sat aq NaHCO₃ solution (20 mL) before the THF was removed *in vacuo*. The organic
- 15 product was extracted with EtOAc (3 x 50 mL) and the organic layers combined and washed with sat aq NaHCO₃ solution (3 x 50 mL), dried (MgSO₄), and the solvent removed *in vacuo*. MeOH was added to the crude slurry and the solids filtered off and washed with MeOH. The filtrate was concentrated and purified in two batches by reverse phase column chromatography (LiChroprep RP-18, 40-63µm, 460 x 26mm (100 g), 30
- 20 mL/min, gradient 0% to 50% (over 75 min) MeOH in water with 1% formic acid). The product was de-salted using K₂CO₃ in DCM to give (S)-4-methyl-2-(4-phenyl-piperazine-1-carboxyloxymethyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (1.65 g, 18%) as a brown oil.
- 25 To a solution of (S)-4-methyl-2-(4-phenyl-piperazine-1-carboxyloxymethyl)-piperazine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (1.65 g, 3.9 mmol) in MeOH (10 mL) was added 2M HCl in Et₂O solution (11.8 mL, 23.6 mmol). The reaction was stirred at room temperature for 3 days. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by reverse phase column chromatography (LiChroprep RP-18, 40-63µm, 460 x 26mm (100 g), 30
- 30 mL/min, gradient 0% to 15% (over 75 min) MeOH in water with 0.1% TFA. The material

was then purified further by reverse phase HPLC (YMC ODS-A 100 x 20mm, 5µm, 25 mL/min, gradient 50% to 100% (over 7 min) then 100% (3 min) MeOH in 10% MeOH/water). The pure product was stirred in 4M aq HCl solution (10 mL) for 4 hours before being concentrated *in vacuo*. The resulting oil was washed with heptane, concentrated *in vacuo* and then dried in a vacuum oven overnight to afford the [(2S)-4-methylpiperazin-2-yl]methyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate trihydrochloride salt (1.63 g, 96%) as a pale brown solid.

Analytical HPLC: purity 100% (System A, R_T = 3.27 min); Analytical LCMS: purity 100% (System A, R_T = 3.71 min), ES^+ : 319.2 $[MH]^+$; HRMS calcd for $C_{17}H_{23}N_4O_2$: 318.2056, found 318.2071.

EXAMPLE 9

(1,4-Dimethylpiperazin-2-yl)methyl 4-benzylpiperazine-1-carboxylate

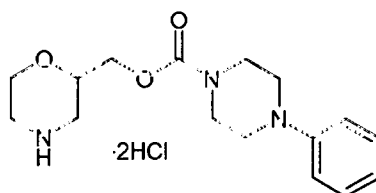


1,4-dimethyl-2-hydroxymethyl piperazine (1.00 g, 6.94 mmol) was dissolved in DCM (50 mL) at room temperature and NMM (0.74 g, 7.29 mmol) was added. The reaction mixture was cooled to 0 °C and 4-nitrophenylchloroformate (1.4 g, 6.94 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 4h and then divided into two equal volumes. To one portion was added DIPEA (1.35 g, 10.4 mmol), 1-benzyl piperazine (0.61 g, 3.47 mmol) and the reaction mixture was stirred for 4h. The solvents were removed *in vacuo* and the residue was partitioned between EtOAc (300 mL) and 1.0M aq NaOH solution (100 mL). The organic layer was washed with 1.0M aq NaOH solution (5 x 100 mL), brine (100 mL), dried ($MgSO_4$) and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was dissolved in DCM (100 mL) and isocyanate resin was added, the reaction mixture was shaken for 16h, filtered and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was purified by reverse phase column chromatography (LiChroprep RP-18, 40-63µm, 460 x 26mm (100 g), 30 mL/min, gradient 0% to 30% (over 88 min) MeOH in water with 1% formic acid). The residue was de-salted using K_2CO_3 in DCM to give (1,4-dimethylpiperazin-2-yl)methyl 4-benzylpiperazine-1-carboxylate (0.32 g, 26.3%) as a light yellow oil.

ST

Analytical HPLC: purity 100% (System A, R_T = 2.94 min); Analytical LCMS: purity 100% (System A, R_T = 3.40 min), ES^+ : 347.2 $[MH]^+$; HRMS calcd for $C_{19}H_{20}N_4O_2$: 346.2369, found 346.2382.

5 EXAMPLE 10

Morpholin-2-ylmethyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate dihydrochloride

2-Hydroxymethyl-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (4.13 g, 19.0 mmol) was dissolved in anhydrous THF (20 mL) and the solution cooled to 0 °C. NaH (60% wt dispersion in oil; 2.28 g, 57.0 mmol) was added and the grey suspension stirred for 10 minutes before 4-nitrophenyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate (Intermediate 2; 7.46g, 22.8 mmol) was added. The reaction was stirred at room temperature over the weekend. A further 1.5 equivalents of NaH (60% wt dispersion in oil) (1.14 g, 28.5 mmol) was added and the reaction stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was cooled to 0 °C and quenched with sat aq $NaHCO_3$ solution (50 mL) before the THF was removed *in vacuo*. The organic product was extracted with EtOAc (3 x 50 mL) and the organic layers combined, washed with sat aq $NaHCO_3$ solution (3 x 50 mL), dried ($MgSO_4$) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by reverse phase column chromatography (LiChroprep RP-18, 40-63 μ m, 460 x 36mm (200g), 30 mL/min, gradient 0% to 80% (over 120 mins) MeOH in water with 1% formic acid) to afford 2-(4-phenylpiperazine-1-carboxyloxymethyl)-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (6.67 g, 87% yield) as a dark brown oil.

To a solution of 2-(4-phenylpiperazine-1-carboxyloxymethyl)-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (6.67 g, 16.5 mmol) in MeOH (10 mL) was added 2M HCl in Et_2O solution (16.5 mL, 32.9 mmol). The brown solution was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo*. The residue purified by reverse phase column chromatography (LiChroprep RP-18, 40-63 μ m, 460 x 26mm (100 g), 30 mL/min, gradient 0% to 15% (over 75 min) MeOH in water with 0.1% TFA). The pure sample was stirred in a 4M aq HCl solution (20 mL) overnight before being concentrated

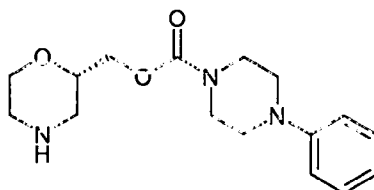
58

in vacuo. The resulting yellow oil was washed with heptane, concentrated *in vacuo* and dried in a vacuum oven overnight to give the morpholin-2-ylmethyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate dihydrochloride salt (4.72 g, 76%) as a pale yellow solid.

Analytical HPLC: purity 99.6% (System A, $R_T = 3.57$ min); Analytical LCMS: purity 100% (System A, $R_T = 3.90$ min), ES^+ : 306.5 $[MH]^+$; HRMS calcd for $C_{16}H_{23}N_3O_3$: 305.1739, found 305.1749.

EXAMPLE 11

(2S)-Morpholin-2-ylmethyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate



10

(S)-2-Hydroxymethyl-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (Intermediate 8; 100 mg, 0.46 mmol) was added to a suspension of NaH (60% dispersion in oil; 55.0 mg, 1.38 mmol) in anhydrous THF (5 mL) and stirred under nitrogen for 30 min. 4-Nitrophenyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate (Intermediate 2, 180 mg, 0.55 mmol) and THF (2 mL) were added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 48h. The reaction mixture was filtered through celite and the solid washed with THF (10 mL). The filtrates were combined and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (normal phase silica, 5g Isolute-Si column, gradient 10% to 30% EtOAc in hexane) to give (2S)-(4-phenylpiperazine-1-carboxyloxymethyl)-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (180 mg, 96%) as a colourless oil.

15

(2S)-(4-Phenylpiperazine-1-carboxyloxymethyl)-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (180 mg, 0.44 mmol) was dissolved in DCM (2 mL) and TFA (3 mL, 10% in DCM) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The solvents were removed *in vacuo*. Heptane was added and the solvent was removed *in vacuo*. K_2CO_3 (500 mg, 3.6 mmol) was added to a solution of the residue in DCM (2 mL) and stirred for 30 min before adding water (0.3 mL) and stirred for 1h. The mixture was filtered and the filtrate dried (Na_2SO_4) and solvents removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (normal phase, 5g Isolute-Si column, EtOAc in Hexane (1:1) followed by

20

25

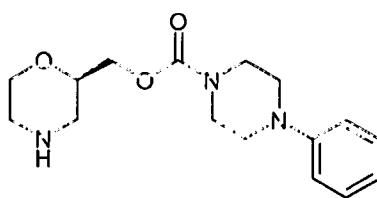
59

1-10% MeOH in EtOAc). The residue was dried *in vacuo* to give (2S)-morpholin-2-ylmethyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate (101 mg, 75%) as a white solid.

Analytical HPLC: purity 98.9% (System B, R_T = 6.63 min); Analytical LCMS: purity 100% (System B, R_T = 6.57 min), ES^+ : 306.7 $[MH]^+$; HRMS calcd for $C_{16}H_{23}N_3O_3$: 305.1739, found 305.1753.

EXAMPLE 12

(2R)-Morpholin-2-ylmethyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate



(R)-2-Hydroxymethyl-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (Intermediate 9; 100 mg, 0.46 mmol) was added to a suspension of NaH (60% dispersion in oil; 55.0 mg, 1.38 mmol) in anhydrous THF (5 mL) and stirred under nitrogen for 30 min. 4-Nitrophenyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate (Intermediate 2; 180 mg, 0.55 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 48h. The reaction mixture was filtered through celite and the solid washed with THF (10 mL). The filtrates were combined and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (normal phase, silica, 5g Isolute-Si column, gradient 10% to 50% EtOAc in hexane) to give (2R)-(4-phenylpiperazine-1-carboxyloxymethyl)-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (170 mg, 91%) as a light yellow oil.

20

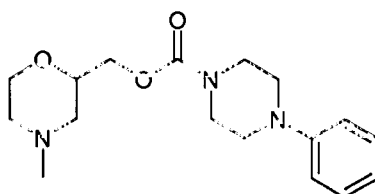
(2R)-(4-Phenylpiperazine-1-carboxyloxymethyl)-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (130 mg, 0.32 mmol) was dissolved in DCM (2 mL) and TFA (3 mL, 10% in DCM) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The solvents were removed *in vacuo*. Heptane was added and the solvent removed *in vacuo*. K_2CO_3 (500 mg, 3.6 mmol) was added to a solution of the residue in DCM (2 mL) and stirred for 30min before adding water (0.3 mL) and stirred for 1h. The mixture was filtered and the filtrate dried (Na_2SO_4) and solvents removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (normal phase, 5g Isolute-Si column, EtOAc in Hexane (1:1) followed by 1-10% MeOH in EtOAc). The residue was dried *in vacuo* to give (2R)-morpholin-2-ylmethyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate (57 mg, 58%) as a white solid.

30

60

Analytical HPLC: purity 99.8% (System B, R_T = 6.63 min); Analytical LCMS: purity 100% (System B, R_T = 6.54 min), ES^+ : 306.7 $[MH]^+$; HRMS calcd for $C_{16}H_{23}N_3O_3$: 305.1739, found 305.1753.

5 EXAMPLE 13

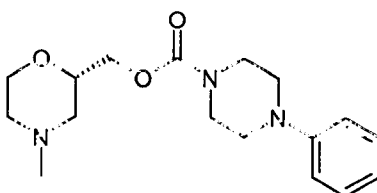
(4-Methylmorpholin-2-yl)methyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate

Morpholin-2-ylmethyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate (non-HCl salt of Example 10; 1.00 g, 3.27 mmol) and 37% formaldehyde in water (1.97 g, 1.82 mL, 65.5 mmol) were dissolved in MeOH (20 mL) at room temperature followed by addition of sodium triacetoxyborohydride (2.78 g, 13.1 mmol) portionwise over 5 minutes. The reaction mixture was stirred for 2h. The reaction mixture was quenched by the addition of saturated aq Na_2CO_3 solution. The solvents were removed *in vacuo* and the residual aqueous phase was loaded onto an Isolute HM-N 20 mL cartridge. The desired product was eluted with DCM (200 mL) and the solvent removed *in vacuo* to give (4-methylmorpholin-2-yl)methyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate (0.93 g, 88.9%) as a colourless gum.

Analytical HPLC: purity 99.5% (System A, R_T = 3.64 min); Analytical LCMS: purity 100% (System A, R_T = 4.01 min), ES^+ : 320.1 $[MH]^+$; HRMS calcd for $C_{17}H_{23}N_3O_3$: 319.1896, found 319.1899.

20

EXAMPLE 14

[(2S)-4-Methylmorpholin-2-yl]methyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate

(S)-(4-Methyl-morpholin-2-yl)-methanol (Intermediate 10; 100 mg, 0.76 mmol) was added to a suspension of NaH (60% dispersion in oil; 90.0 mg, 2.28 mmol,) in anhydrous THF (7 mL) and stirred under nitrogen for 30 min. 4-Nitrophenyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate (Intermediate 2; 300 mg, 0.92 mmol) was added and the reaction mixture was

25

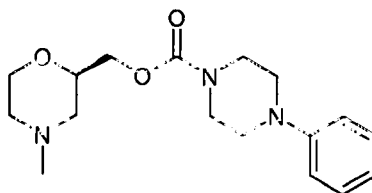
61

stirred at room temperature for 48h. The reaction mixture was filtered through celite and the solid washed with THF (10 mL). The filtrates were combined and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (normal phase silica, 5g Isolute-Si column, gradient 1-5% MeOH in DCM) then by reverse phase HPLC (YMC ODS-A 100 x 20 mm, 5 μ m, 25 mL/min, gradient 20% to 100% (over 7 min) then 100% (3 min) MeOH in 10% MeOH/water). The pure product was taken up in DCM (5 mL), filtered, and dried *in vacuo* to give [(2S)-4-methylmorpholin-2-yl]methyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate (50 mg, 20%) as a colourless gum.

Analytical HPLC: purity 99.4% (System A, R_T = 3.65 min); Analytical LCMS: purity 100% (System A, R_T = 3.66 min), ES^+ : 320.3 $[MH]^+$; HRMS calcd for $C_{17}H_{23}N_3O_3$: 319.1896, found 319.1909.

EXAMPLE 15

[(2R)-4-Methylmorpholin-2-yl]methyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate



15

(R)-(4-Methyl-morpholin-2-yl)-methanol (Intermediate 11; 100 mg, 0.76 mmol) was added to a suspension of NaH (60% dispersion in oil; 90.0 mg, 2.28 mmol) in anhydrous THF (7 mL) and stirred under nitrogen for 30 min. 4-Nitrophenyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate (Intermediate 2; 300 mg, 0.92 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 48h. The reaction mixture was filtered through celite and the solid washed with THF (10 mL). The filtrates were combined and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (normal phase silica, 5g Isolute-Si column, gradient 1-5% MeOH in DCM). The solvents were removed *in vacuo* to give [(2R)-4-methylmorpholin-2-yl]methyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate (175 mg, 72%) as a light yellow gum

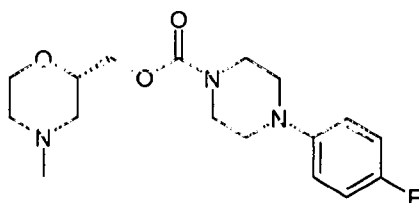
25

Analytical HPLC: purity 99.8% (System B, R_T = 6.84 min); Analytical LCMS: purity 100% (System A, R_T = 3.67 min), ES^+ : 320.5 $[MH]^+$; HRMS calcd for $C_{17}H_{23}N_3O_3$: 319.1896, found 319.1895.

62

EXAMPLE 16

[(2S)-4-Methylmorpholin-2-yl]methyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate

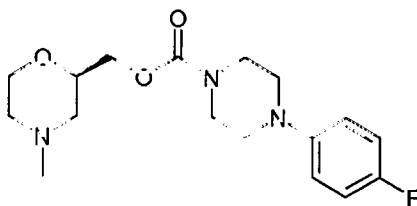


(S)-(4-Methyl-morpholin-2-yl)-methanol (Intermediate 10; 100 mg, 0.76 mmol) was added to a suspension of NaH (60% dispersion in oil; 90.0 mg, 2.28 mmol) in anhydrous THF (7 mL) and stirred under nitrogen for 30 min. 4-(4-Fluorophenyl)-piperazine-1-carboxylic acid 4-nitrophenyl ester (Intermediate 6; 314 mg, 0.91 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 48h. The reaction mixture was filtered through celite and the solid washed with THF (10 mL). The filtrates were combined and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (normal phase silica, 5 g Isolute-Si column, gradient 1-5% MeOH in DCM) and the solvents were removed *in vacuo* to give [(2S)-4-methylmorpholin-2-yl]methyl 4-(4-fluorophenyl)-piperazine-1-carboxylate (130 mg, 51%) as a light brown solid.

Analytical HPLC: purity 96.0% (System B, $R_T = 7.46$ min); Analytical LCMS: purity 100% (System A, $R_T = 3.97$ min), ES^+ : 338.6 $[MH]^+$; HRMS calcd for $C_{17}H_{24}FN_3O_3$: 337.1802, found 337.1814.

EXAMPLE 17

[(2R)-4-Methylmorpholin-2-yl]methyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate



(R)-(4-Methyl-morpholin-2-yl)-methanol (Intermediate 11; 100 mg, 0.76 mmol) was added to a suspension of NaH (60% dispersion in oil; 90.0 mg, 2.28 mmol) in anhydrous THF (7 mL) and stirred under nitrogen for 30 min. 4-(4-Fluorophenyl)-piperazine-1-carboxylic acid 4-nitrophenyl ester (Intermediate 6; 314 mg, 0.91 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 48h. The reaction mixture was filtered through celite and the solid washed with THF (10 mL). The filtrates were combined and the solvent



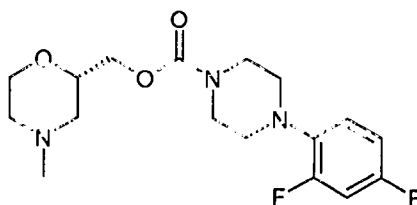
removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (normal phase silica, 5 g Isolute-Si column, gradient 1-5% MeOH in DCM) and then reverse phase HPLC (YMC ODS-A 100 x 20 mm, 5 μ m, 25 mL/min, gradient 20% to 100% (over 7 min) then 100% (3 min) MeOH in 10% MeOH/water). The pure product was taken up in DCM (5 mL), filtered, and dried *in vacuo* to give [(2R)-4-methylmorpholin-2-yl]methyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate (100 mg, 28%) as a colourless gum.

Analytical HPLC: purity 99.7% (System A, R_T = 3.97 min); Analytical LCMS: purity 100% (System A, R_T = 3.94 min), ES^+ : 338.3 $[MH]^+$; HRMS calcd for $C_{17}H_{24}FN_3O_3$: 337.1802, found 337.1815.

10

EXAMPLE 18

[(2S)-4-Methylmorpholin-2-yl]methyl 4-(2,4-difluorophenyl)piperazine-1-carboxylate



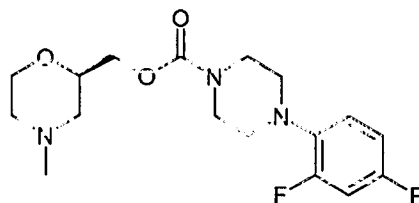
(S)-(4-Methylmorpholin-2-yl)-methanol (Intermediate 10; 100 mg, 0.76 mmol) was added to a suspension of NaH (60% dispersion in oil; 90.0 mg, 2.28 mmol) in anhydrous THF (7 mL) and stirred under nitrogen for 30 min. 4-(2,4-Difluorophenyl)-piperazine-1-carboxylic acid 4-nitrophenyl ester (Intermediate 12, 330 mg, 0.91 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 48h. The reaction mixture was filtered through celite and the solid washed with THF (10 mL). The filtrates were combined and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (normal phase silica, 5 g Isolute-Si column, gradient 1-5% MeOH in DCM) and the solvents were removed *in vacuo* to give [(2S)-4-methylmorpholin-2-yl]methyl 4-(2,4-difluorophenyl)-piperazine-1-carboxylate (104 mg, 38%) as a colourless gum.

Analytical HPLC: purity 99.3% (System B, R_T = 8.55 min); Analytical LCMS: purity 100% (System B, R_T = 8.32 min), ES^+ : 356.7 $[MH]^+$; HRMS calcd for $C_{17}H_{23}F_2N_3O_3$: 355.1707, found 355.1724.

25

69

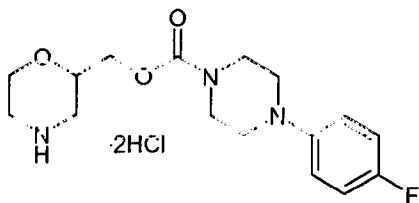
EXAMPLE 19

[(2R)-4-Methylmorpholin-2-yl]methyl 4-(2,4-difluorophenyl)piperazine-1-carboxylate

(R)-(4-Methylmorpholin-2-yl)-methanol (Intermediate 11; 100 mg, 0.76 mmol) was added to a suspension of NaH (60% dispersion in oil; 90.0 mg, 2.28 mmol) in anhydrous THF (7 mL) and stirred under nitrogen for 30 min. 4-(2,4-Difluorophenyl)-piperazine-1-carboxylic acid 4-nitrophenyl ester (Intermediate 12; 330 mg, 0.91 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 48h. The reaction mixture was filtered through celite and the solid washed with THF (10 mL). The filtrates were combined and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (normal phase silica, 5 g Isolute-Si column, gradient 1-5% MeOH in DCM) and the solvents were removed *in vacuo* to give [(2R)-4-methylmorpholin-2-yl]methyl 4-(2,4-difluorophenyl)-piperazine-1-carboxylate (87 mg, 32%) as a colourless gum.

Analytical HPLC: purity 100% (System B, R_T = 8.57 min); Analytical LCMS: purity 100% (System A, R_T = 4.62 min), ES^+ : 356.4 $[MH]^+$; HRMS calcd for $C_{17}H_{23}F_2N_3O_2$: 355.1707, found 355.1722.

EXAMPLE 20

Morpholin-2-ylmethyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate dihydrochloride

2-Hydroxymethyl-morpholine-4-carboxylic acid tert-butyl ester (2.17 g, 10 mmol) was dissolved in anhydrous THF (50 mL) and the reaction mixture was cooled to 0 °C. NaH (60% dispersion in oil; 0.40 g, 10 mmol) was added and stirred for 10 minutes before 4-(4-fluorophenyl)-piperazine-1-carboxylic acid 4-nitrophenyl ester (Intermediate 6; 3.45 g, 10 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight and then cautiously quenched by dropwise addition of water (1 mL) / THF (10 mL) mixture

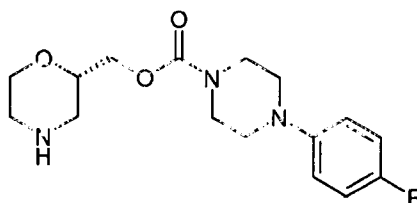


before the THF was removed *in vacuo*. The residue was suspended between sat aq Na₂CO₃ (50 mL) and EtOAc (200 mL). The organic layer was washed with sat aq Na₂CO₃ (5 x 50 mL), dried (MgSO₄) and dried *in vacuo*. The residue was purified by reverse phase column chromatography (LiChroprep RP-18, 40-63µm, 460 x 26mm (100 g), 30 mL/min, gradient 0% to 60% (over 60 min) MeOH in water) to give ~80% pure material by HPLC. The crude intermediate was dissolved in DCM (100 mL) and TFA (10 mL, excess) and was stirred at room temperature overnight. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was repurified by reverse phase column chromatography (LiChroprep RP-18, 40-63µm, 460 x 26mm (100 g), 30 mL/min, gradient 0% to 20% (over 70 min) then held at 20% (over 120 min) MeOH in water with 1% formic acid. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was de-salted using K₂CO₃ in DCM. The residue was dissolved in DCM and HCl (2M in Et₂O, 3.2 mL, 6.4 mmol), dried in a vacuum oven overnight to give the morpholin-2-ylmethyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate dihydrochloride salt (2.30 g, 58%) as a colourless gum.

Analytical HPLC: purity 97.5% (System A, R_T = 3.90 min); Analytical LCMS: purity 100% (System A, R_T = 4.27 min), ES⁺: 324.1 [MH]⁺; HRMS calcd for C₁₆H₂₂FN₃O₃: 323.1645, found 323.1660.

EXAMPLE 21

(2S)-Morpholin-2-ylmethyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate



(S)-2-Hydroxymethyl-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (Intermediate 8; 100 mg, 0.46 mmol) was added to a suspension of NaH (60% dispersion in oil; 55.0 mg, 1.38 mmol) in anhydrous THF (2 mL) and stirred under nitrogen for 30 min. 4-(4-Fluorophenyl)-piperazine-1-carboxylic acid 4-nitrophenyl ester (Intermediate 6; 191 mg, 0.55 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 48h. The reaction mixture was filtered through celite and the solid washed with THF (10 mL). The filtrates were combined and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (normal phase silica, 5 g Isolute-Si column, gradient 10% to 50% EtOAc in hexane) to give (2S)-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carboxyloxy-

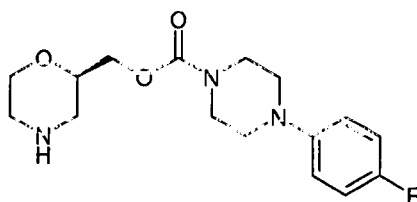
66

methyl]-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (200 mg, quantitative) as a light yellow oil.

- (2S)-[4-(4-Fluoro-phenyl)-piperazine-1-carboxyloxymethyl]-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (200 mg, 0.46 mmol) was dissolved in DCM (2 mL) and TFA (3 mL, 10% in DCM) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The solvents were removed *in vacuo*. Heptane was added and then the solvent was removed *in vacuo*. K₂CO₃ (500 mg, 3.6 mmol) was added to a solution of the residue in DCM (2 mL) and stirred for 30 min before adding water (0.3 mL) and stirred for 1h. The mixture was filtered and the filtrate dried (Na₂SO₄) and solvents removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (normal phase, 5 g Isolute-Si column, EtOAc in hexane (1:1) followed by 1-10% MeOH in EtOAc). The residue was dried *in vacuo* to give (2S)-morpholin-2-ylmethyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate (135 mg, 89%) as a white solid.
- Analytical HPLC: purity 98.2% (System B, R_T = 7.23 min); Analytical LCMS: purity 100% (System B, R_T = 7.12 min), ES⁺: 324.7 [MH]⁺; HRMS calcd for C₁₆H₂₂FN₃O₃: 323.1645, found 323.1659.

EXAMPLE 22

(2R)-Morpholin-2-ylmethyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate



- (R)-2-Hydroxymethyl-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (Intermediate 9; 100 mg, 0.46 mmol) was added to a suspension of NaH (60% dispersion in oil; 55.0 mg, 1.38 mmol) in anhydrous THF (2 mL) and stirred under nitrogen for 30 min. 4-(4-Fluorophenyl)-piperazine-1-carboxylic acid 4-nitrophenyl ester (Intermediate 6; 191 mg, 0.55 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 48h. The reaction mixture was filtered through celite and the solid washed with THF (10 mL). The filtrates were combined and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (normal phase silica, 5 g Isolute-Si column, gradient 10% to

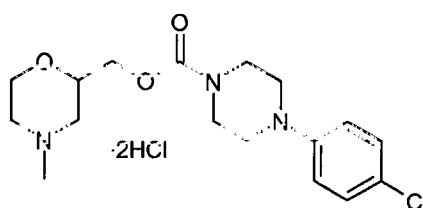


50% EtOAc in hexane) to give (2R)-[4-(4-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carboxyloxy-methyl]-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (130 mg, 67%) as a colourless oil.

- (2R)-[4-(4-Fluoro-phenyl)-piperazine-1-carboxyloxymethyl]-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (120 mg, 0.40 mmol) was dissolved in DCM (2 mL) and TFA (3 mL, 10% in DCM) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The solvents were removed *in vacuo*. Heptane was added and then the solvents were removed *in vacuo*. K₂CO₃ (500 mg, 3.6 mmol) was added to a solution of the residue in DCM (2 mL) and stirred for 30 min before adding water (0.3 mL) and stirred for 1h. The mixture was filtered and the filtrate dried (Na₂SO₄) and solvents removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (normal phase, 5 g Isolute-Si column, EtOAc in hexane (1:1) followed by 1-10% MeOH in EtOAc). The residue was dried *in vacuo* to give (2R)-morpholin-2-ylmethyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate (117 mg, 91%) as a white solid.
- Analytical HPLC: purity 99.3% (System B, R_T = 7.25 min); Analytical LCMS: purity 97.9% (System B, R_T = 7.13 min), ES⁺: 324.6 [MH]⁺; HRMS calcd for C₁₃H₂₂FN₃O₃: 323.1645, found 323.1659.

EXAMPLE 23

- (4-Methylmorpholin-2-yl)methyl 4-(4-chlorophenyl)piperazine-1-carboxylate dihydrochloride



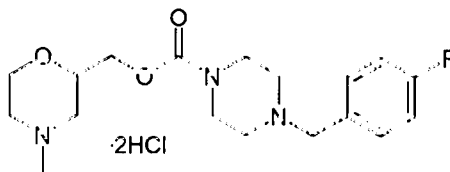
- (4-Methyl-morpholin-2-yl)-methanol (1.05 g, 8.0 mmol) and DIPEA (2.79 mL, 16.0 mmol) were dissolved in DCM (80 mL) and the reaction mixture was cooled to 0 °C and *p*-nitrophenyl chloroformate (3.23 g, 16.0 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 2h. The reaction mixture was divided into 4 batches and concentrated *in vacuo*. One portion was dissolved in DMF (20 mL) and 1-(4-chlorophenyl)-piperazine dihydrochloride (539 mg, 2 mmol) was added, and the resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 24h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was dissolved in DCM (30 mL). The organic layer was

washed with 1.0M Na₂CO₃ solution (3 x 30 mL), dried (MgSO₄) and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (normal phase, 20 g, Strata SI-1, silica gigatube, 20 mL/min, gradient 0% to 5% MeOH in DCM, residue dry loaded). The solvents were removed *in vacuo* and the residue was dissolved in DCM (50 mL), filtered and 2M HCl in Et₂O (2 mL, 4 mmol) added. The solvents were removed *in vacuo* and the resulting solid was dried in a vacuum oven overnight to give the (4-methylmorpholin-2-yl)methyl 4-(4-chlorophenyl)piperazine-1-carboxylate dihydrochloride salt (0.510 g, 60%) as a white solid.

Analytical HPLC: purity 100% (System A, R_T = 4.69 min); Analytical LCMS: purity 100% (System A, R_T = 5.12 min), ES⁺: 354.4 [MH]⁺; HRMS calcd for C₁₇H₂₄ClN₅O₃: 353.1506, found 353.1516.

EXAMPLE 24

(4-Methylmorpholin-2-yl)methyl 4-(4-fluorobenzyl)piperazine-1-carboxylate dihydrochloride



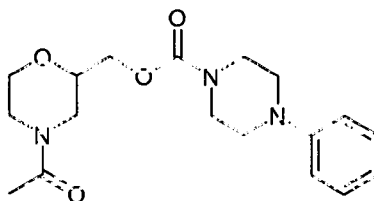
(4-Methyl-morpholin-2-yl)-methanol (1.05 g, 8.0 mmol) and DIPEA (2.79 ml, 16.0 mmol) were dissolved in DCM (80 mL) and the reaction mixture was cooled to 0 °C and p-nitrophenyl chloroformate (3.23 g, 16.0 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 2h. The reaction mixture was divided into 4 batches and concentrated *in vacuo*. One portion was dissolved in DMF (20 mL) and 1-(4-fluoro-benzyl)-piperazine (0.39 g, 2 mmol) added and the resulting reaction mixture stirred at room temperature for 24h. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was taken up in DCM (30 mL). The organic layer was washed with 1.0M Na₂CO₃ solution (3 x 30 mL), dried (MgSO₄) and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (normal phase, 20 g, Strata SI-1, silica gigatube, 20 mL/min, gradient 0% to 5% MeOH in DCM, residue dry loaded). The solvents were removed *in vacuo* and the residue was dissolved in DCM (50 mL), filtered and 2M HCl in Et₂O (2 mL, 4 mmol) added. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was dried in a vacuum

69

oven overnight to give the (4-methylmorpholin-2-yl)methyl 4-(4-fluorobenzyl)piperazine-1-carboxylate dihydrochloride salt (0.375 g, 44%) as a white solid.

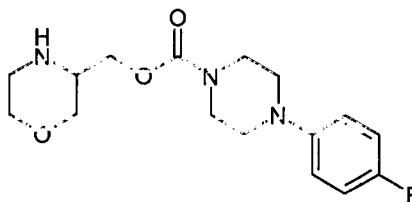
Analytical HPLC: purity 99.2% (System A, R_T = 3.13 min); Analytical LCMS: purity 100% (System A, R_T = 3.60 min), ES^+ : 352.5 $[MH]^+$.

5

EXAMPLE 25**(4-Acetylmorpholin-2-yl)methyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate**

To a stirred solution of morpholin-2-ylmethyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate dihydrochloride (Example 10; 0.52 g, 1.40 mmol) in pyridine (2.25 mL, 27.7 mmol) was slowly added acetyl chloride (0.15 mL, 2.10 mmol). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1h before the pyridine was removed *in vacuo* and the resulting residue diluted with sat aq $NaHCO_3$ solution (50 mL). The organic product was extracted with EtOAc (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with sat aq $NaHCO_3$ solution (3 x 50 mL), dried ($MgSO_4$) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (normal phase, 20 g, Strata SI-1, silica gigatube, 20 mL/min, gradient 0% to 5% MeOH in EtOAc). The solvents were removed *in vacuo* and dried in a vacuum oven overnight to afford (4-acetylmorpholin-2-yl)methyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate (0.38 g, 78%) as a pale brown oil.

Analytical HPLC: purity 99.0% (System A, R_T = 4.34 min); Analytical LCMS: purity 100% (System A, R_T = 4.60 min), ES^+ : 348.5 $[MH]^+$; HRMS calcd for $C_{16}H_{23}N_3O_4$: 347.1845, found 347.1859.

EXAMPLE 26**Morpholin-3-ylmethyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate**



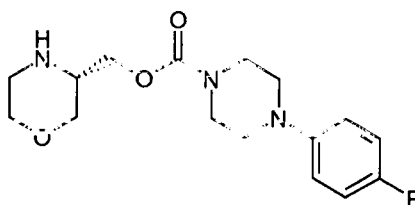
NaH (60% in oil, prewashed with hexane; 1.30 g, 31.7 mmol) was suspended in anhydrous THF (50 mL) under nitrogen and the reaction mixture was cooled to -10 °C with stirring. A solution of 3-hydroxymethyl-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (Intermediate 7; 2.30 g, 10.6 mmol) in THF (50 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 20 min at 0 °C. 4-(4-Fluorophenyl)-piperazine-1-carboxylic acid 4-nitrophenyl ester (Intermediate 6; 4.38 g, 12.7 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. Sat aq NaHCO₃ solution (10 mL) was added and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was partitioned between water and EtOAc and the aqueous phase extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with sat aq NaHCO₃ (3 x 100 mL), dried (MgSO₄) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by flash normal column chromatography (Apollo silica, 40-63 µm, 60A) eluting with EtOAc/hexane. Impure material was further purified by flash normal phase chromatography using 1% MeOH in DCM to give 3-[4-(4-fluorophenyl)-piperazine-1-carboxyloxymethyl]-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (3.05 g, 68%).

3-[4-(4-Fluorophenyl)-piperazine-1-carboxyloxymethyl]-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (2.98 g, 7.04 mmol) was stirred in DCM (30 mL) at 0 °C. TFA (6 mL) dissolved in DCM (24 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was partitioned between DCM (30 mL) and aqueous NaHCO₃ (5 g in 30 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (3 x 30 mL), dried (MgSO₄) and the solvent removed *in vacuo* to give morpholin-3-ylmethyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate (2.18g, 96%) as a white solid.

Analytical HPLC: purity 98.3% (System A, R_T = 3.88 min); Analytical LCMS: purity 100% (System A, R_T = 4.27 min), ES⁺: 324.0 [MH]⁺; HRMS calcd for C₁₃H₂₂FN₃O₃: 323.1645, found 323.1661.

EXAMPLE 27

(3S)-Morpholin-3-ylmethyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate

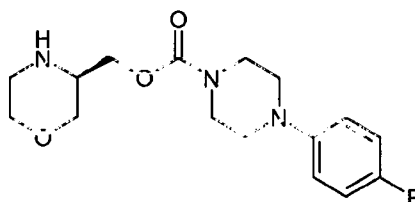


NaH (60% in oil, prewashed with hexane; 2.76 g, 69.0 mmol) was suspended in anhydrous THF (100 mL) under nitrogen and the reaction mixture was cooled to 0 °C with stirring. A solution of (S)-3-hydroxymethyl-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (5.00 g, 23.0 mmol) in THF (100 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 30 minutes at 0 °C. 4-(4-Fluorophenyl)-piperazine-1-carboxylic acid 4-nitrophenyl ester (Intermediate 6; 10.0 g, 29.0 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature before standing for 24h. The reaction mixture was cooled to 5-10 °C. A 10% aqueous solution of NaHCO₃ (22 mL) was added and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was partitioned between EtOAc (700 mL) and 10% aqueous solution of NaHCO₃ (200 mL) / water (400 mL). The EtOAc layer was dried (MgSO₄) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (normal phase silica, 100 g Isolute-Si column, gradient of EtOAc in hexane). The residue was dissolved in DCM and evaporated *in vacuo* and repeated before drying *in vacuo* to give (3S)-3-[4-(4-fluorophenyl)-piperazine-1-carboxyloxymethyl]-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (8.19 g, 84%) as an orange gum.

(3S)-3-[4-(4-Fluorophenyl)-piperazine-1-carboxyloxymethyl]-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (8.19 g, 19.3 mmol) was stirred in DCM (96 mL) at -5 to 0 °C. TFA (28.9 mL) dissolved in DCM (67 mL) was added dropwise and the cooling maintained for 30 minutes. The reaction mixture was stirred for 20h at room temperature. The reaction mixture was diluted with heptane (200 mL) and a red-brown gum separated. The gum was dried *in vacuo* and then washed with heptane (200 mL). The residue was partitioned between DCM (450 mL) and 1.2M aqueous NaHCO₃ (135 mL). The aqueous layer was extracted with DCM (2 x 225 mL). The combined DCM extracts were dried (Na₂SO₄) and the solvent removed *in vacuo* to give (3S)-morpholin-3-ylmethyl 4-(4-fluorophenyl)-piperazine-1-carboxylate (5.83g, 93%) as a beige solid.

Analytical HPLC: purity 99.5% (System A, R_T = 3.86 min); Analytical LCMS: purity 100% (System A, R_T = 3.82 min), ES⁺: 324.7 [MH]⁺; HRMS calcd for C₁₆H₂₂FN₃O₃: 323.1645, found 323.1652.

EXAMPLE 28

(3R)-Morpholin-3-ylmethyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate

NaH (60% in oil, prewashed with hexane; 1.38 g, 34.5 mmol) was suspended in anhydrous THF (50 mL) under nitrogen, the reaction mixture cooled to -5 °C with stirring and a solution of (R)-3-hydroxymethyl-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (2.50 g, 11.5 mmol) in THF (50 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 30 min at 0 to 3 °C. 4-(4-Fluorophenyl)-piperazine-1-carboxylic acid 4-nitrophenyl ester (Intermediate 6; 5.01 g, 14.5 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was cooled with an ice bath and a 10% aq NaHCO₃ solution (11 mL) was added. The solvents were removed *in vacuo* and the residue was partitioned between EtOAc (350 mL) and 10% aq NaHCO₃ solution (100 mL) / water (200 mL). The EtOAc layer was dried (MgSO₄) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (normal phase silica, 70 g Isolute-Si column, gradient of EtOAc in hexane). The residue was dissolved in DCM and evaporated *in vacuo* and repeated once before drying *in vacuo* to give (3R)-3-[4-(4-fluorophenyl)-piperazine-1-carboxyloxymethyl]-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (2.80 g) as a pale yellow gum.

This procedure was repeated on a further batch of (R)-3-hydroxymethyl-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (2.50 g, 11.5 mmol). After repurification of the impure fractions from both batches, 8.17 g (83.9%) of (3R)-3-[4-(4-fluorophenyl)-piperazine-1-carboxyloxymethyl]-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester was obtained.

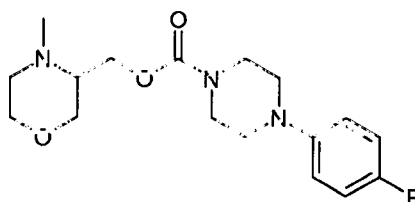
(3R)-3-[4-(4-Fluorophenyl)-piperazine-1-carboxyloxymethyl]-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (5.07 g, 12.0 mmol) was stirred in dry dioxane (35 mL) at room temperature and HCl in dioxane (4M; 15 mL, 60 mmol) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 24h at room temperature. A further portion of HCl in dioxane (4M; 10 mL, 40 mmol) was added and stirred overnight. The dioxane was decanted and the residual gum was washed with dioxane (x 3) and Et₂O (x 2). The residue was partitioned between DCM (300 mL) and 1.2M aqueous NaHCO₃. The aqueous layer was extracted

with DCM (2 x 200 mL). The combined DCM extracts were dried (Na_2SO_4) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was dissolved in DCM and dried *in vacuo* to give (3R)-morpholin-3-ylmethyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate (3.87 g, quant.) as an off white solid.

- 5 Analytical HPLC: purity 100% (System A, R_T = 3.87 min); Analytical LCMS: purity 100% (System A, R_T = 3.82 min), ES^+ : 324.7 $[\text{MH}]^+$; HRMS calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3$: 323.1645, found 323.1657.

EXAMPLE 29

10 (4-Methylmorpholin-3-yl)methyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate



- LiAlH₄ (4.2 g, 110 mmol) was suspended in anhydrous THF (60 mL) under nitrogen, cooled to -10 °C with stirring and a solution of 3-hydroxymethyl-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (Intermediate 7; 4.1 g, 18.4 mmol) in THF (50 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 20 minutes at 0 °C, heated to reflux for 3h and then stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was cooled to -10 °C and quenched with the dropwise addition of 10% water in THF. The reaction mixture was diluted with THF (50 mL), stirred for 1h at room temperature, filtered and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in DCM, dried (MgSO_4) and the solvent removed *in vacuo* to give (4-methyl-morpholin-3-yl)-methanol (2.05 g, 85%) as a colourless liquid.

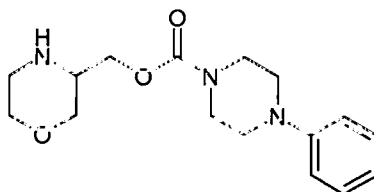
- NaH (60% in oil, prewashed with hexane; 0.91 g, 22.9 mmol) was suspended in anhydrous THF (25 mL) under nitrogen and cooled to 0 °C with stirring. A solution of (4-methyl-morpholin-3-yl)-methanol (1.00 g, 2.62 mmol) in THF (25 mL) was added dropwise. 4-(4-Fluorophenyl)-piperazine-1-carboxylic acid 4-nitrophenyl ester (Intermediate 6; 3.16 g, 9.15 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. A saturated aqueous solution of NaHCO_3 (10 mL) was added and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was partitioned between water and EtOAc and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with sat aq

NaHCO₃ (3 x 100 mL), dried (MgSO₄) and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was purified by flash normal column chromatography (Apollo silica, 40-63 μm, 60A) eluting with 1% MeOH in DCM to give (4-methylmorpholin-3-yl)methyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate (2.15 g, 83%) as a white solid.

- 5 Analytical HPLC: purity 100% (System A, R_T = 3.99 min); Analytical LCMS: purity 100% (System A, R_T = 4.38 min), ES⁺: 338.0 [MH]⁺; HRMS calcd for C₁₇H₂₄FN₃O₃: 337.1802, found 337.1811.

EXAMPLE 30

10 Morpholin-3-ylmethyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate



- NaH (60% in oil, prewashed with hexane; 1.23 g, 30.1 mmol) was suspended in anhydrous THF (50 mL) under nitrogen and cooled to 0 °C with stirring. A solution of 3-hydroxymethyl-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (Intermediate 7; 2.23 g, 10.3 mmol) in THF (50 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 20 min at 0 °C. 4-Nitrophenyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate (Intermediate 2; 4.03 g, 12.3 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 48h at room temperature. A sat aq NaHCO₃ solution (10 mL) was added and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was partitioned between water and EtOAc, the aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 100 mL). The combined organic extracts were washed with sat aq NaHCO₃ (3 x 100 mL), dried (MgSO₄) and the solvents were removed *in vacuo*. The residue was purified by flash normal column chromatography (Apollo silica, 40-63 μm, 60A) eluting with 1% MeOH in DCM to give 3-(4-phenyl-piperazine-1-carboxyloxymethyl)-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (3.35 g, 80%).

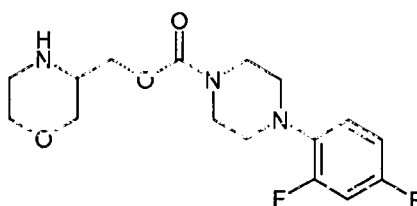
- 25 3-(4-Phenyl-piperazine-1-carboxyloxymethyl)-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (3.31 g, 8.16 mmol) was stirred in DCM (30 mL) at 0 °C. TFA (6 mL) dissolved in DCM (24 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The solvents were removed *in vacuo* and the residue was partitioned between DCM (30 mL) and aq NaHCO₃ (5 g in 30 mL). The aqueous layer was extracted with
- 30

DCM (3 x 30 mL), dried (MgSO₄) and the solvents were removed *in vacuo* to give morpholin-3-ylmethyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate (2.55 g, quant.) as a white solid.

Analytical HPLC: purity 100% (System A, R_T = 3.60 min); Analytical LCMS: purity 100% (System A, R_T = 3.97 min), ES⁺: 306.0 [MH]⁺; HRMS calcd for C₁₅H₂₃N₃O₃: 305.1739, found 305.1741.

EXAMPLE 31

Morpholin-3-ylmethyl 4-(2,4-difluorophenyl)piperazine-1-carboxylate



3-Hydroxymethyl-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (Intermediate 7; 250 mg, 0.76 mmol) in THF (5 mL) was added dropwise to a suspension of NaH (60% dispersion in oil, prewashed with hexane; 138 mg, 3.45 mmol) in anhydrous THF (5 mL) at 0 °C and stirred under nitrogen for 35 minutes. 4-(2,4-Difluorophenyl)-piperazine-1-carboxylic acid 4-nitrophenyl ester (Intermediate 12; 501 mg, 1.38 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was quenched with the addition of aqueous NaHCO₃ (0.5 mL) at 0 °C and the solvents removed *in vacuo*. The residue was suspended between aq Na₂CO₃ (20 mL) and EtOAc (20 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with aq Na₂CO₃ (20 mL), dried (MgSO₄) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (normal phase, Apollo silica, 1% MeOH in DCM) and the solvents were removed *in vacuo* to give 3-[4-(2,4-difluoro-phenyl)-piperazine-1-carboxyloxymethyl]-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (170 mg, 34%).

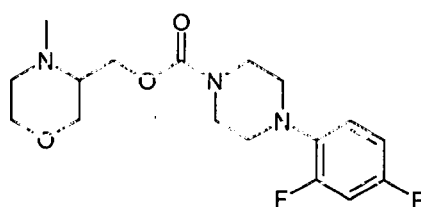
To 3-[4-(2,4-difluoro-phenyl)-piperazine-1-carboxyloxymethyl]-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (170 mg, 0.39 mmol) in DCM (5 mL) at 0 °C was added TFA (1 mL in 5 mL DCM). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The solvent was removed *in vacuo* and the residue suspended between sat aq NaHCO₃ (10 mL) and DCM (10 mL). The aqueous phase was extracted with DCM (2 x 10 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄) and the solvent removed *in vacuo*.

to give morpholin-3-ylmethyl 4-(2,4-difluorophenyl)piperazine-1-carboxylate (104 mg, 79%) as a colourless oil.

Analytical HPLC: purity 98.7% (System B, R_T = 8.29 min); Analytical LCMS: purity 100% (System B, R_T = 8.09 min), ES^+ : 342.6 $[MH]^+$; HRMS calcd for $C_{16}H_{21}F_2N_3O_3$: 341.1551, found 341.1561.

EXAMPLE 32

(4-Methylmorpholin-3-yl)methyl 4-(2,4-difluorophenyl)piperazine-1-carboxylate

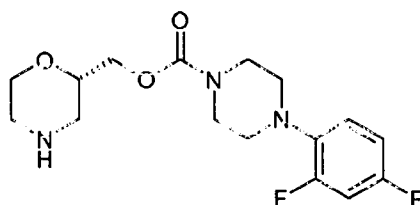


(4-Methyl-morpholin-3-yl)-methanol (387 mg, 2.95 mmol) in THF (7.5 mL) was added dropwise to a suspension of NaH (60% dispersion in oil, prewashed with hexane; 354 mg, 8.85 mmol) in anhydrous THF (7.5 mL) at 0 °C and stirred under nitrogen for 40 minutes. 4-(2,4-Difluorophenyl)-piperazine-1-carboxylic acid 4-nitrophenyl ester (Intermediate 12; 1.28 g, 3.54 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was quenched with the addition of aqueous $NaHCO_3$ (0.5 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 1h and then the solvents were removed *in vacuo*. The residue was suspended between water and EtOAc. The aqueous phase was extracted with EtOAc (x 3). The combined organic layers were washed with aqueous Na_2CO_3 , dried ($MgSO_4$) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (normal phase, Apollo silica, 1% MeOH in DCM) and the solvents were removed *in vacuo* to give (4-methylmorpholin-3-yl)methyl 4-(2,4-difluorophenyl)piperazine-1-carboxylate (197 mg, 19%) as a colourless oil.

Analytical HPLC: purity 99.3% (System B, R_T = 8.45 min); Analytical LCMS: purity 100% (System A, R_T = 4.61 min), ES^+ : 356.5 $[MH]^+$; HRMS calcd for $C_{17}H_{23}F_2N_3O_3$: 355.1707, found 355.1724.

EXAMPLE 33

(2S)-Morpholin-2-ylmethyl 4-(2,4-difluorophenyl)piperazine-1-carboxylate



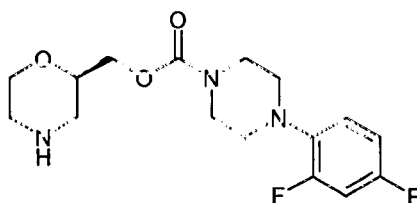
(S)-2-Hydroxymethyl-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (Intermediate 8; 100 mg, 0.46 mmol) was added to a suspension of NaH (60% dispersion in oil; 55.0 mg, 1.38 mmol) in anhydrous THF (2 mL) and stirred under nitrogen for 30 min. 4-(2,4-Difluoro-phenyl)-piperazine-1-carboxylic acid 4-nitrophenyl ester (Intermediate 12; 191 mg, 0.55 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 24h. The reaction mixture was filtered through celite and the solid washed with THF (10 mL). The filtrates were combined and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (normal phase silica, 5 g Isolute-Si column, gradient 10% to 50% EtOAc in hexane) to give (2S)-[4-(2,4-difluoro-phenyl)-piperazine-1-carboxylomethyl]-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (210 mg, quant.) as an oil.

(2S)-[4-(2,4-Difluoro-phenyl)-piperazine-1-carboxylomethyl]-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (205 mg, 0.46 mmol) was dissolved in DCM (2 mL) and TFA (3 mL, 10% in DCM) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The solvents were removed *in vacuo*. Heptane was added and the solvent was then removed *in vacuo*. K₂CO₃ (500 mg, 3.6 mmol) was added to a solution of the residue in DCM (2 mL) and stirred for 1h. The mixture was filtered and the filtrate dried (Na₂SO₄) and solvents removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (normal phase, 5 g, Isolute-Si, EtOAc in hexane (1:1) followed by 1-10% MeOH in EtOAc). The residue was dried *in vacuo* to give (2S)-morpholin-2-ylmethyl 4-(2,4-difluorophenyl)piperazine-1-carboxylate (104 mg, 69%) as a white solid.

Analytical HPLC: purity 99.8% (System B, R_T = 8.40 min); Analytical LCMS: purity 100% (System B, R_T = 8.15 min), ES⁺: 342.6 [MH]⁺; HRMS calcd for C₁₆H₂₁F₂N₃O₃: 341.1551, found 341.1559.

EXAMPLE 34

(2R)-Morpholin-2-ylmethyl 4-(2,4-difluorophenyl)piperazine-1-carboxylate



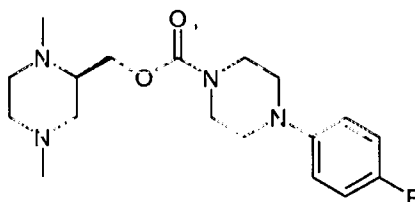
(R)-2-Hydroxymethyl-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (Intermediate 9; 100 mg, 0.46 mmol) was added to a suspension of NaH (60% dispersion in oil; 55.0 mg, 1.38 mmol) in anhydrous THF (2 mL) and stirred under nitrogen for 30 min. 4-(2,4-difluorophenyl)-piperazine-1-carboxylic acid 4-nitrophenyl ester (Intermediate 12; 191 mg, 0.55 mmol) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 24h. The reaction mixture was filtered through celite and the solid washed with THF (10 mL). The filtrates were combined and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (normal phase silica, 5 g Isolute-Si column, gradient 10% to 50% EtOAc in hexane) to give (2R)-[4-(2,4-difluoro-phenyl)-piperazine-1-carboxylate]-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (176 mg, 86%).

(2R)-[4-(2,4-difluoro-phenyl)-piperazine-1-carboxylate]-morpholine-4-carboxylic acid *tert*-butyl ester (176 mg, 0.40 mmol) was dissolved in DCM (2 mL) and TFA (3 mL, 10% in DCM) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The solvents were removed *in vacuo*. Heptane was added and then the solvent removed *in vacuo*. K₂CO₃ (500 mg, 3.6 mmol) was added to a solution of the residue in DCM (2 mL) and stirred for 30 min before adding water (0.3 mL) and stirred for 1h. The mixture was filtered and the filtrate dried (Na₂SO₄) and solvents removed *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography (normal phase, 5 g Isolute-Si column, EtOAc in hexane (1:1) followed by 1-10% MeOH in EtOAc). The residue was dried *in vacuo* to give (2R)-morpholin-2-ylmethyl 4-(2,4-difluorophenyl)piperazine-1-carboxylate (89 mg, 65%) as a white solid.

Analytical HPLC: purity 99.8% (System B, R_T = 8.38 min); Analytical LCMS: purity 100% (System B, R_T = 8.23 min), ES⁺: 342.6 [MH]⁺; HRMS calcd for C₁₆H₂₁F₂N₃O₃: 341.1551, found 341.1561.

EXAMPLE 35

[(2R)-1,4-Dimethylpiperazin-2-yl]methyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate



NaH (60% dispersion in mineral oil; 0.45 g, 11.3 mmol) was suspended in anhydrous THF (20 mL) under nitrogen and the reaction mixture was cooled to 0 °C with stirring. A solution of 1,4-dimethyl-(R)-2-hydroxymethyl piperazine (Intermediate 4; 0.50 g, 3.47 mmol) in THF (20 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 10 minutes at 0 °C. 4-(4-Fluorophenyl)-piperazine-1-carboxylic acid 4-nitrophenyl ester (Intermediate 6; 1.50 g, 4.34 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was quenched with sat. aq. NaHCO₃ (40 mL) and the THF was removed *in vacuo*. The aqueous phase was extracted with EtOAc (100 mL). The organic layer was washed with sat. aq. NaHCO₃ (5 x 100 mL), dried (MgSO₄) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by reverse phase column chromatography (LiChroprep RP-18, 40-63µm, 460 x 26mm (100 g), 30 mL/min, gradient 0% to 30% (over 75 min) to 100% (over 13 min) MeOH in water with 1% formic acid). The residue was de-salted using K₂CO₃ in DCM to give [(2R)-1,4-dimethylpiperazin-2-yl]methyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate (0.42 g, 35 %) as a colourless gum.

Analytical HPLC: purity 100% (System A, R_T = 3.88 min); Analytical LCMS: purity 100% (System A, R_T = 3.58 min), ES⁺: 351.2 [MH]⁺; HRMS calcd for C₁₈H₂₇FN₄O₂: 350.2118, found 350.2125.

BIOLOGICAL METHODS

Animal model of human obesity (dietary-induced obese rat)

Rodent models of obesity are valuable tools for studying the underlying factors that contribute to the initiation and maintenance of the obese state in humans. The model of diet-induced obesity (DIO) in rodents is particularly suited to this task as DIO rats share a number of traits with human obesity.

These include polygenic inheritance, insulin resistance, hyperleptinemia, lowered growth hormone secretion, proclivity to preferentially oxidize carbohydrate over fat, and the

ability to decrease metabolic rate when calorie-restricted, leading to weight regain after restriction. In outbred rats fed a high energy diet, about one-half develop DIO, while the rest are resistant to obesity and gain no more weight than chow-fed controls (diet resistant, DR). The model of diet-induced obesity (DIO) is of special interest with regard to regulation of energy homeostasis. When fed a diet moderately high in fat, sucrose, and energy content (HE diet), about one-half of the rats will put on substantially more weight than the others (DIO vs. DR).

Rats predisposed to develop DIO will gain weight at rates comparable to rats fed a low-energy (chow) diet and will not become obese unless fed an HE diet. However, once the DIO and DR phenotypes are established on a HE diet, the resulting weight gains and body composition changes persist, even when animals are switched back to a normal chow diet. Changes in body weight and composition, which occur during the development and perpetuation of the DIO and DR phenotypes, are associated with several alterations in brain function that may underlie these adjustments

DIO Protocol

The diet-induced obesity protocol as described by Widdowson, P. S. *et al.* (Diabetes (1997) 46:1782-1785) was followed for selection of obese-prone animals.

Wistar male rats (~200-250 g at start of modified dietary intervention) are put on a high-carbohydrate (HE) diet for 8-10 weeks. The composition of the diet is 33% (w/v) powdered chow (RM1), 33% (w/v) condensed milk (Nestle), 7% (w/v) Castor sugar (Tate & Lyle), and 27% (w/v) water. Body weights are recorded and following an 8-week period, animals are separated in 2 groups according to their weight. As in any outbred strain of animals (rodents, primates) a population will naturally separate in two groups: individuals prone to obesity (putting on more weight) or obesity-resistant (putting on less weight). The obese animals weigh up to 60 g more after 6 weeks. Obese-prone animals are kept to perform studies on the effect on body weight and food intake of compounds of formula (I). Figure 1 shows an example of body weight separation between animals fed on the highly palatable diet (high carbohydrate).

In vivo experiments on the effect of the compounds on body weight

Obese-prone animals are treated with a compound of formula (I) and the effect on their body weight is measured. The compounds are dosed bid at 10 mg/kg PO, with a dose-volume of 1 mL/kg or an equivalent vehicle dose (saline) for comparison. The doses are administered AM (09:00) and PM (16:00) and the body weight is measured in the morning before dosing. There are typically 8 animals per group. Figures 2 to 4 show the cumulative body weight change (%) observed in a 4 day study in DIO rats for Examples 7, 20 and 30, respectively.

Leptin assay in non-recombinant system

Although well-characterised in recombinant systems (e.g. ObRb-transfected HEK293 cells), where leptin elicits a very marked increase in STAT3 phosphorylation, these systems have often failed to provide an accurate measure of activity of a test compound towards the leptin receptor. It seems that overexpression of the receptor (as well as the possibility for different drugs to act on different parts of the signaling pathway triggered by leptin association with its receptor) results in most cases in the absence of activity of the drugs tested.

The leptin receptor expression in non-recombinant system is often fluctuating and care must be given to identify a system where signal stability remains within experiments. Using such a system, leptin receptor antagonist mimetics could be identified by evaluating their action vs. leptin (see below).

Leptin is produced chiefly in adipose cells, but in humans, mRNA encoding leptin is also present in the placenta. Here, leptin might play an important proliferative role in the microvasculature. The possibility to use this hypothesis in a native cell line was evaluated.

JEG-3 protocol

In JEG-3 cells (choriocarcinoma cell line) leptin is able to stimulate proliferation up to 3 fold (Biol. Reprod. (2007) 76: 203-10). Leptin also causes a concentration-dependent increase in [³H]-thymidine incorporation in JEG-3 cells (Figure 5, maximal effect at 100 nM (EC₅₀ = 2.1 nM)). The radioactivity incorporated by the cells is an index of their

proliferative activity and is measured in counts per minute (CPM) with a liquid scintillation beta counter.

This finding can be applied to test whether a compound is able to either reproduce the effect of leptin on cell proliferation (leptin receptor agonist mimetic) (i.e., a given
5 compound will cause an increase in incorporated [³H]-Thymidine by the cells) or to inhibit the effect of leptin (antagonistic effect) by preventing the leptin-mediated increase in [³H]-thymidine incorporation.

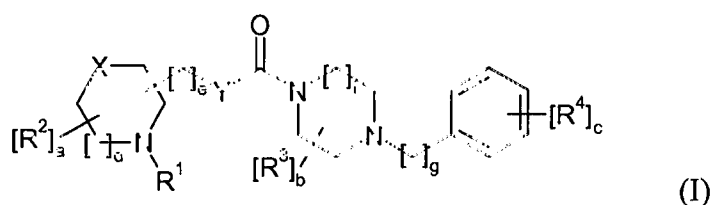
This approach has the advantage of using a non-recombinant system and has reasonable
10 reproducibility and robustness.

Measurement of brain penetration

The test species (rodent) is given a bolus dose of the substrate under investigation, usually
15 via intravenous (IV) or oral (PO) routes. At appropriate time points, blood samples are taken and the resultant plasma extracted and analysed for substrate concentration and, where appropriate, metabolite concentration. At similar time points, animals from another group are sacrificed, brains isolated and the brain surface cleaned. Brain samples are then
homogenised, extracted and analysed for substrate concentration and, where appropriate,
20 metabolite concentration. Alternatively, microdialysis probes are implanted into one or more brain regions of the test species and samples collected at appropriate time points for subsequent analysis. This method has the advantage of measuring only extra-cellular substrate concentration. Plasma and brain concentrations are then compared and ratios calculated, either by comparison of averaged concentrations at individual time points, or by
25 calculation of the area-under-the-curve (AUC) of the concentration-time plots.

CLAIMS

1. A compound of formula (I)



or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, hydrate, geometrical isomer, tautomer, optical isomer or *N*-oxide thereof, wherein:

- 10 X is selected from O, S, N(R¹) and CH(R²), provided that the ring containing X is not 3-pyrrolidine;

Y is CH₂, O or N(R⁵);

- 15 R¹ is independently selected from hydrogen, C₁₋₆-alkyl (unsubstituted or optionally substituted with one or more substituents independently selected from halogen, hydroxy, cyano and C₁₋₆-alkoxy) and C₁₋₆-acyl (unsubstituted or optionally substituted with one or more substituents independently selected from halogen, hydroxy and C₁₋₆-alkoxy);

- 20 R² and R³ are independently selected from hydrogen, halogen, hydroxy, C₁₋₆-alkyl (unsubstituted or optionally substituted with one or more substituents independently selected from halogen, hydroxy and C₁₋₆-alkoxy) and C₁₋₆-alkoxy (unsubstituted or optionally substituted with one or more substituents independently selected from halogen, hydroxy and C₁₋₆-alkoxy);
- 25

R⁴ is independently selected from hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, nitro, CF₃, C₁₋₆-alkyl and C₁₋₆-alkoxy;

- 30 R⁵ is hydrogen or C₁₋₄-alkyl;

a, b and c are each independently 1, 2 or 3;

d is 0, 1 or 2;

e is 1, 2 or 3; and

5 f and g are each independently 0, 1 or 2.

2. A compound according to claim 1, wherein Y is O.

3. A compound according to claim 1 or 2, wherein X is O, N(R¹) or CH(R²).

10

4. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein R¹ is hydrogen, methyl, ethyl or acetyl.

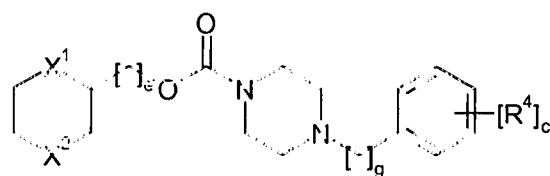
5. A compound according to any one of claims 1 to 4, wherein R² and R³ are independently selected from hydrogen, methyl and ethyl.

15

6. A compound according to any one of claims 1 to 5, wherein R⁴ is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, methyl and ethyl.

7. A compound according to any one of claims 1 to 6, wherein the compound is of formula (I')

20



(I')

25 wherein:

X¹ and X² are each independently selected from O, N(R¹) and CH(R²), provided that at least one of X¹ and X² is N(R¹);

R¹, R² and R⁴ are as defined in claim 1;

c is 1, 2 or 3;

30

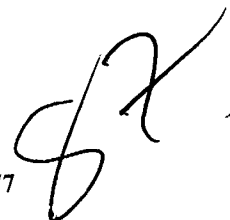
e is 1 or 2; and

g is 0 or 1.

8. A compound according to claim 1, which is selected from:

- 5 • [(3R)-1-methylpiperidin-3-yl]methyl 4-(4-methylphenyl)piperazine-1-carboxylate;
- [(3S)-1-methylpiperidin-3-yl]methyl 4-(4-methylphenyl)piperazine-1-carboxylate;
- [(2S)-1,4-dimethylpiperazin-2-yl]methyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate;
- [(2R)-1,4-dimethylpiperazin-2-yl]methyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate;
- 10 • [(2S)-1,4-dimethylpiperazin-2-yl]methyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
- [(2R)-1,4-dimethylpiperazin-2-yl]methyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
- 4-phenylpiperazine-1-carboxylic acid 2-(1,4-dimethylpiperazin-2-yl)ethyl ester;
- 15 • [(2S)-1,4-dimethylpiperazin-2-yl]methyl 4-(2,4-difluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
- [(2S)-4-methylpiperazin-2-yl]methyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate;
- (1,4-dimethylpiperazin-2-yl)methyl 4-benzylpiperazine-1-carboxylate;
- morpholin-2-ylmethyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate;
- 20 • (2S)-morpholin-2-ylmethyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate;
- (2R)-morpholin-2-ylmethyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate;
- (4-methylmorpholin-2-yl)methyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate;
- [(2S)-4-methylmorpholin-2-yl]methyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate;
- [(2R)-4-methylmorpholin-2-yl]methyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate;
- 25 • [(2S)-4-methylmorpholin-2-yl]methyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
- [(2R)-4-methylmorpholin-2-yl]methyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
- [(2S)-4-methylmorpholin-2-yl]methyl 4-(2,4-difluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
- 30 • [(2R)-4-methylmorpholin-2-yl]methyl 4-(2,4-difluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
- morpholin-2-ylmethyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;

- (2S)-morpholin-2-ylmethyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
 - (2R)-morpholin-2-ylmethyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
 - (4-methylmorpholin-2-yl)methyl 4-(4-chlorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
 - (4-methylmorpholin-2-yl)methyl 4-(4-fluorobenzyl)piperazine-1-carboxylate;
 - 5 • (4-acetylmorpholin-2-yl)methyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate;
 - morpholin-3-ylmethyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
 - (3S)-morpholin-3-ylmethyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
 - (3R)-morpholin-3-ylmethyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
 - (4-methylmorpholin-3-yl)methyl 4-(4-fluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
 - 10 • morpholin-3-ylmethyl 4-phenylpiperazine-1-carboxylate;
 - morpholin-3-ylmethyl 4-(2,4-difluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
 - (4-methylmorpholin-3-yl)methyl 4-(2,4-difluorophenyl)piperazine-1-carboxylate;
 - (2S)-morpholin-2-ylmethyl 4-(2,4-difluorophenyl)piperazine-1-carboxylate; and
 - (2R)-morpholin-2-ylmethyl 4-(2,4-difluorophenyl)piperazine-1-carboxylate.
 - 15
9. A pharmaceutical formulation comprising a compound according to any one of claims 1 to 8 as an active ingredient, in combination with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier.
- 20 10. A compound according to any one of claims 1 to 8 for use in therapy.
11. A compound according to any one of claims 1 to 8 for use in the treatment or prevention of conditions or diseases associated with weight gain.
- 25 12. The compound according to claim 11, wherein the condition or disease is obesity, type 2 diabetes, lipodystrophy, insulin resistance, metabolic syndrome, hyperglycemia, hyperinsulinemia, dyslipidemia, hepatic steatosis, hyperphagia, hypertension, hypertriglyceridemia, infertility, a skin disorder associated with weight gain or macular degeneration.
- 30 13. A compound according to any one of claims 1 to 8 for use in the treatment or prevention of severe weight loss, dysmenorrhea, amenorrhea, female infertility or immunodeficiency, or in the treatment of wound healing.



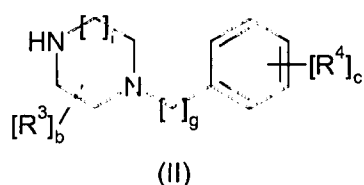
14. A compound according to any one of claims 1 to 8 for use in the treatment or prevention of inflammatory conditions or diseases, low level inflammation associated with obesity and excess plasma leptin, atherosclerosis, macro or micro
5 vascular complications of type 1 or 2 diabetes, retinopathy, nephropathy, autonomic neuropathy, or blood vessel damage caused by ischaemia or atherosclerosis.
15. A compound according to any one of claims 1 to 8 for use in the inhibition of angiogenesis.
10
16. Use of a compound according to any one of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of conditions or diseases associated with weight gain.
- 15 17. The use according to claim 16, wherein the condition or disease is obesity, type 2 diabetes, lipodystrophy, insulin resistance, metabolic syndrome, hyperglycemia, hyperinsulinemia, dyslipidemia, hepatic steatosis, hyperphagia, hypertension, hypertriglyceridemia, infertility, a skin disorder associated with weight gain or macular degeneration.
20
18. Use of a compound according to any one of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of severe weight loss, dysmenorrhea, amenorrhea, female infertility or immunodeficiency, or the treatment of wound healing.
25
19. Use of a compound according to any one of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for the treatment or prevention of inflammatory conditions or diseases, low level inflammation associated with obesity and excess plasma leptin, atherosclerosis, macro or micro vascular complications of type 1 or 2 diabetes, retinopathy, nephropathy, autonomic neuropathy, or blood vessel damage caused by
30 ischaemia or atherosclerosis.



20. Use of a compound according to any one of claims 1 to 8 for the manufacture of a medicament for use in the inhibition of angiogenesis.
- 5 21. A method for treatment or prevention of conditions or diseases associated with weight gain, which comprises administering to a mammal, including man, in need of such treatment an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 8.
- 10 22. The method according to claim 21, wherein the disease or condition is obesity, type 2 diabetes, lipodystrophy, insulin resistance, metabolic syndrome, hyperglycemia, hyperinsulinemia, dyslipidemia, hepatic steatosis, hyperphagia, hypertension, hypertriglyceridemia, infertility, a skin disorder associated with weight gain or macular degeneration.
- 15 23. A method for treatment or prevention of severe weight loss, dysmenorrhea, amenorrhea, female infertility or immunodeficiency, or the treatment of wound healing, which comprises administering to a mammal, including man, in need of such treatment an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 8.
- 20 24. A method for treatment or prevention of inflammatory conditions or diseases, low level inflammation associated with obesity and excess plasma leptin, atherosclerosis, macro or micro vascular complications of type 1 or 2 diabetes, retinopathy, nephropathy, autonomic neuropathy, or blood vessel damage caused by ischaemia or atherosclerosis, which comprises administering to a mammal, including man, in need of such treatment an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 8.
- 25 25. A method for inhibition of angiogenesis, which comprises administering to a mammal, including man, in need of such treatment an effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 8.
- 30

26. A process for the preparation of a compound of claim 1, comprising:

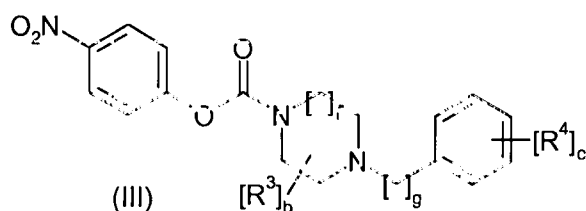
(a) reacting a compound of formula (II):



wherein R^3 , R^4 , b , c , f and g are as defined in claim 1,

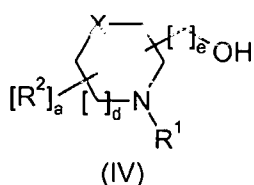
5

with 4-nitrophenyl chloroformate or *bis*-(4-nitrophenyl)carbonate in the presence of a suitable base (such as DIPEA or NEt_3) in a suitable solvent (such as DCM or THF), at -10 to 40 °C, to form a compound of formula (III):



10

(b) reacting the compound of formula (III) with a compound of formula (IV):



wherein X , R^1 , R^2 , a , d and e are as defined in claim 1,

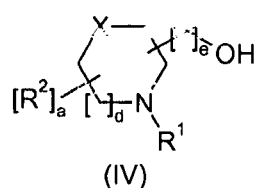
in the presence of a suitable base, (such as NaH or NMM), in a suitable solvent (such as THF or DCM), at -10 to 40 °C, to obtain a compound of formula (I); and

15

(c) optionally, in one or several steps transforming a compound of formula (I) into another compound of formula (I).

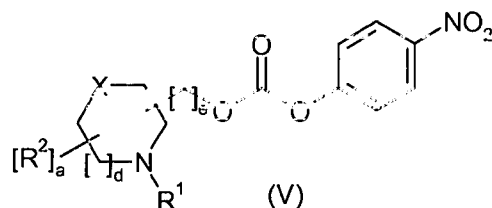
27. A process for the preparation of a compound of claim 1, comprising:

(a) reacting a compound of formula (IV):

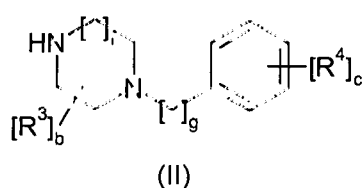


Wherein X, R¹, R², a, d and e are as defined in claim 1,

with 4-nitrophenyl chloroformate or *bis*-(4-nitrophenyl)carbonate in the presence of a suitable base (such as DIPEA or NMM) in a suitable solvent (such as DCM), at -10 to 40 °C, to form a compound of formula (V):



(b) reacting the compound of formula (V) with a compound of formula (II):



wherein R³, R⁴, b, c, f and g are as defined in claim 1,

in the presence of a suitable base, (such as DIPEA), in a suitable solvent (such as DCM or DMF), at -10 to 40 °C, to obtain a compound of formula (I); and

(c) optionally, in one or several steps transforming a compound of formula (I) into another compound of formula (I).

91

Figure 1

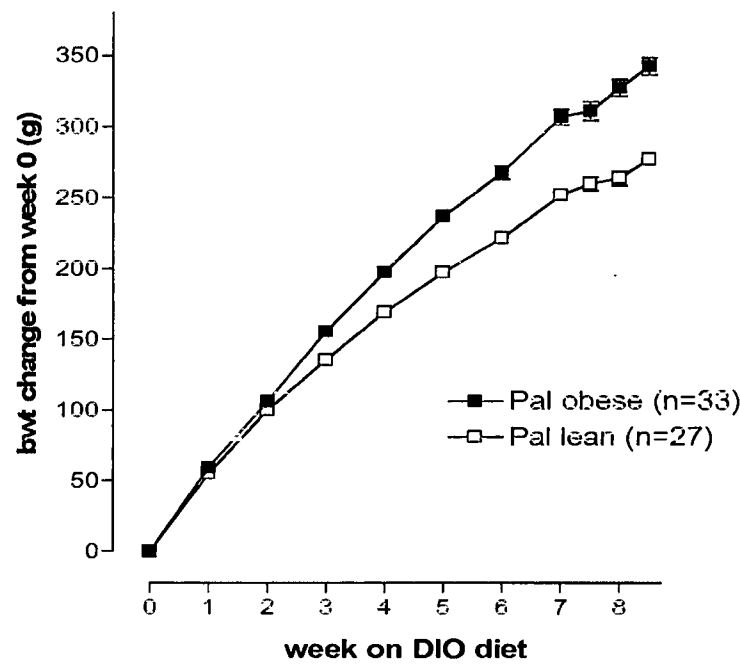
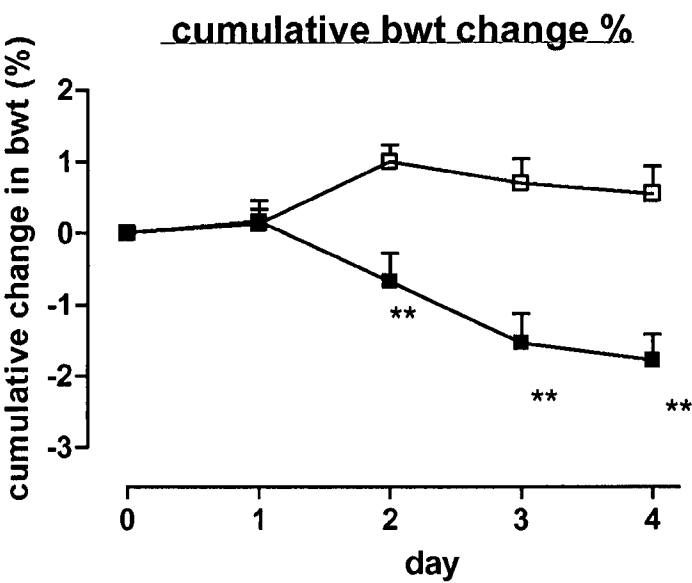


Figure 2

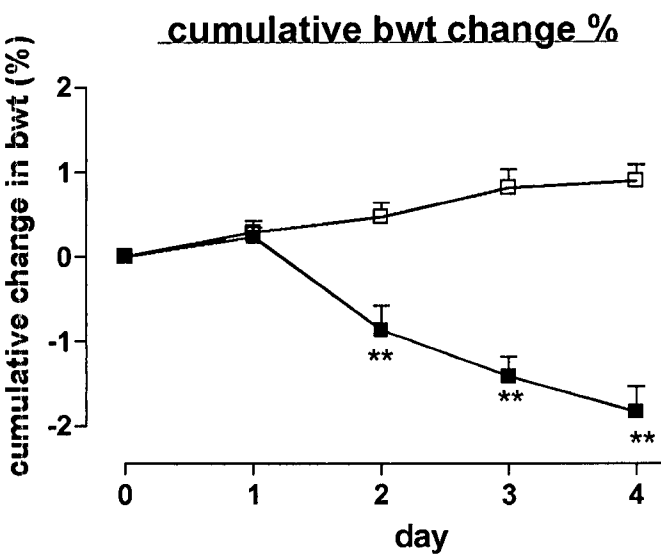


**P<0.01, 1-Way ANOVA Dunnett's (vs respective veh)

- Vehicle 0.9% saline 2x/day(7)
- Example 7: 10mg/kg 2x/day(7)

Handwritten signature or initials.

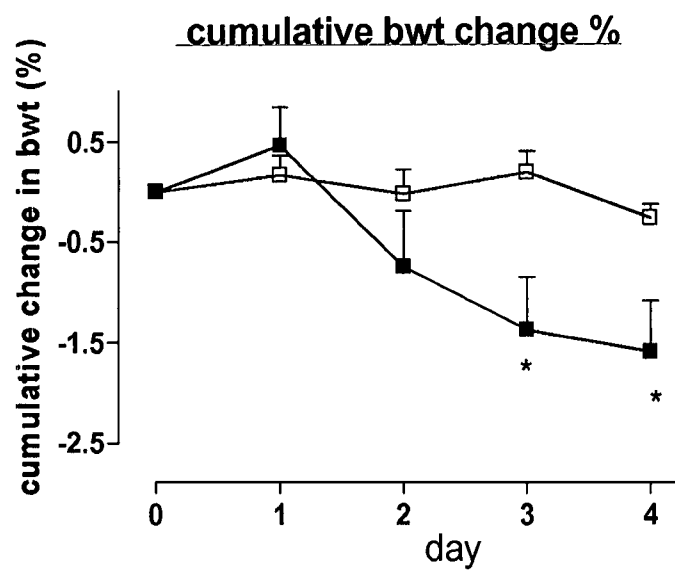
Figure 3



*P<0.05, **p<0.01, 1-Way ANOVA Dunnett's (vs respective veh)

- Vehicle 0.9% saline 2x/day(8)
- Example 20: 10mg/kg PO 2x/day(8)

Figure 4



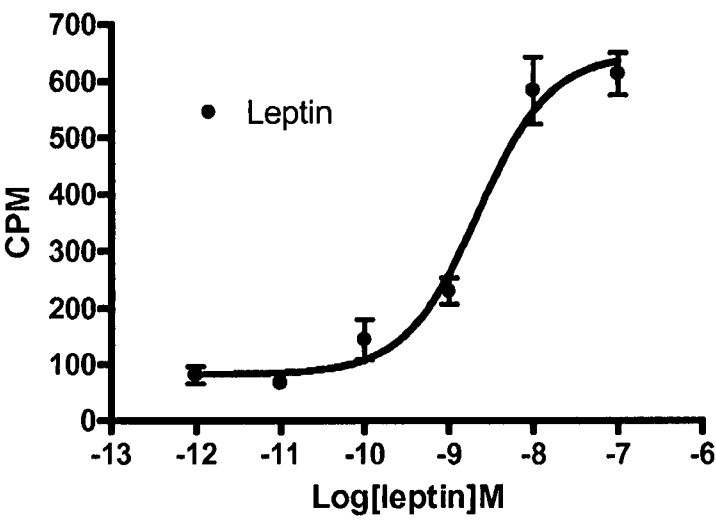
*P<0.05, **P<0.01, 1-way ANOVA Dunnett's (vs respective veh)

—□— Vehicle 0.9% saline PO 2x/day (7)

—■— Example 30: 10mg/kg PO 2x/day (7)



Figure 5



(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2009/071658 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 211/22 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

C07D 265/30 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)

C07D 241/04 (2006.01) A61K 31/495 (2006.01)

Cross, Highfields Caldecote, Cambridgeshire CB23 7ZL (GB).

(74) Mandatario: VERBOOM, Renzo; Biovitrum AB (publ), S-112 76 Stockholm (SE).

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/EP2008/066377

(22) Fecha de presentación internacional:

5 de Diciembre de 2008 (05.12.2008)

(25) Idioma de presentación:

Inglés

(26) Idioma de publicación:

Inglés

(30) Datos relativos a la prioridad:

0702696-6 5 de Diciembre de 2007 (05.12.2007) SE

61/022,983 23 de Enero de 2008 (23.01.2008) US

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):

BIOVITRUM AB (PUBL) [SE/SE]; S-112 76 Stockholm (SE).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/solicitantes (sólo para US): BOYD, Joseph W. [GB/GB]; 77 Limes Road, Hardwick, Cambridge, Cambridgeshire CB23 7XN (GB). BROWN, Giles A. [GB/GB]; 7 Elmda Road, Cambridge, Cambridgeshire CB5 8LZ (GB). HIGGINBOTTOM, Michael [GB/GB]; 6, Goose

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BE, BG, BH, BF, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CP, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HP, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LF, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, ML, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, PQ, PS, PU, SC, SD, SE, SG, SI, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

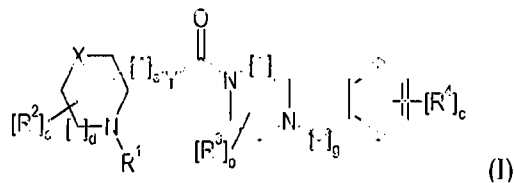
(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): APIPO (BW, GH, GM, HE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, EG, KZ, MD, PU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GE, GR, HP, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, PQ, SE, SI, SL, TP), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GI, GQ, GW, ML, MP, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional

(54) Title: PIPERAZINES AS ANTI-OBESITY AGENTS

(54) Título: PIPERAZINAS COMO AGENTES ANTIOBESIDAD



(57) Abstract: The present invention relates to new compounds of formula (I), to pharmaceutical compositions comprising these compounds, to processes for their preparation, and to the use of these compounds as leptin receptor modulator mimetics in the preparation of medicaments against conditions associated with weight gain, type 2 diabetes and dyslipidemias.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I), a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, a procesos para su preparación y al uso de estos compuestos como miméticos moduladores del receptor de leptina en la preparación de medicamentos para afecciones asociadas con el aumento de peso, la diabetes tipo 2 y las dislipidemias.



PIPERAZINAS COMO AGENTES ANTI OBESIDAD

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a nuevos derivados de piperazina, a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, a procesos para su preparación y al uso de estos compuestos como miméticos moduladores del receptor de leptina, en la preparación de medicamentos para afecciones asociadas al aumento de peso, la diabetes tipo 2 y las dislipidemias.

10

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

- La prevalencia de la obesidad está aumentando en el mundo industrializado. Generalmente, la primera línea de tratamiento es ofrecer a los pacientes consejos sobre dieta y estilo de vida, como reducir los contenidos de grasa de sus dietas y aumentar su actividad física. Sin embargo, algunos pacientes también pueden necesitar someterse a terapias con fármacos para mantener los resultados beneficiosos obtenidos de adaptar la dieta mencionada anteriormente y los cambios de estilo de vida.

- 15 La leptina es una hormona sintetizada en las células de grasa, que se cree que actúa en el hipotálamo para reducir la absorción de los alimentos y el peso corporal (ver, por ejemplo, Bryson, J. M. (2000) Diabetes, Obesity and Metabolism 2: 83-89).

- Se ha demostrado que en seres humanos obesos se reduce la proporción de la leptina en el fluido cerebroespinal con respecto a la leptina en circulación (Koistinen *et al.*, (1998) Eur. J. Clin. Invest. 28: 894-897). Esto sugiere que la capacidad de transportar leptina al cerebro es deficiente en el estado de obesidad. De hecho, en modelos animales de obesidad (ratones NZO y ratas Koletsky), se ha demostrado que los defectos en el transporte de leptina dan como resultado un menor contenido de leptina en el cerebro (Kastin, A. J. (1999) Peptides 20: 1449-1453; Banks, W. A. *et al.*, (2002) Brain Res. 950: 130-136). En estudios de roedores con obesidad inducida mediante la dieta (un modelo de roedor que se cree bastante similar a la obesidad humana, ver, por ejemplo, Van Heek *et al.* (1997) J. Clin. Invest. 99: 385-390), se mostró que la leptina en exceso administrada periféricamente no era efectiva para reducir la absorción de alimento y el peso corporal, mientras que la leptina inyectada directamente al cerebro era efectiva para reducir la absorción de alimento

25
30

y el peso corporal. También se ha demostrado que en seres humanos obesos con exceso de leptina en circulación, el sistema de señales se vuelve insensible a la estimulación continua de los receptores de leptina (Mantzoros, C. S. (1999) *Ann. Intern. Med.* 130: 671-680).

Amgen ha realizado pruebas clínicas con metionil leptina humana recombinante. Los resultados de estas pruebas fueron mixtos, puesto que aun en presencia de altas concentraciones de leptina en plasma la pérdida de peso era variable y el promedio de reducción de peso en el grupo de pacientes evaluados era relativamente pequeño (*Obesity Strategic Perspective, Datamonitor, 2001*).

Desde el descubrimiento de la secuencia codificante del gen de la leptina, en la bibliografía se han incluido varios intentos de hallar fragmentos activos. Un ejemplo es el de Samson et al. (1996) *Endocrinol.* 137: 5182-5185 que describe un fragmento activo en el extremo N-terminal (22 a 56). Se demostró que esta secuencia reduce la absorción de alimento cuando se la inyecta ICV, mientras que una secuencia tomada en el extremo C-terminal no demostró tener ningún efecto. Los fragmentos de leptina también se divulgan en la solicitud de patente internacional WO 97/46585.

Otros informes que apuntan a la parte del extremo C-terminal de la secuencia, informan de una posible estimulación de la producción de la hormona luteinizante mediante un fragmento 116-130 (Gonzalez et al., (1999) *Neuroendocrinology* 70:213-220) y un efecto en la producción de GH después de la administración de GHRH (fragmento 126-140) (Hanew (2003) *Eur. J. Endocrin.* 149: 407-412).

La leptina ha sido asociada recientemente con la inflamación. Se ha informado que los niveles de leptina en circulación se elevan durante la infección bacteriana y en la inflamación (ver Otero, M et al. (2005) *FEBS Lett.* 579: 295-301 y las referencias en el mismo). La leptina también puede actuar para incrementar la inflamación mediante el aumento de la liberación de citoquinas pro inflamatorias TNF e IL-6 de células inflamatorias (Zarkesh-Esfahani, H. et al. (2001) *J. Immunol.* 167: 4593-4599). Estos agentes, a su vez, pueden contribuir a la resistencia a la insulina que se ve comúnmente en los pacientes obesos, reduciendo la eficacia de las señales del receptor de insulina (Lyon, C.J. et al. (2003) *Endocrinol.* 44: 2195-2200). Se cree que la inflamación continua en bajo grado se asocia a la obesidad (en presencia y ausencia de resistencia a la insulina y de diabetes tipo II) (Browning et al. (2004) *Metabolism* 53: 899-903, *Inflammatory markers elevated in blood of obese women*; Mangge et al. (2004) *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 112: 378-382, *Juvenile obesity correlates with serum inflammatory marker C-reactive*

protein; Maachi et al. (2004) *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 28: 993-997, Systemic low grade inflammation in obese people). La leptina también se ha relacionado con el proceso de aterogénesis, promoviendo la absorción de lípidos en macrófagos y disfunción endotelial, promoviendo así la formación de placas ateroscleróticas (ver Lyon, C.J. et. al.

5 (2003) *Endocrinol.* 144: 2195-2200).

También se ha mostrado que la leptina promueve la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis), un proceso asociado con el crecimiento del tejido adiposo (Bouloumie A, et al. (1998) *Circ. Res.* 83: 1059-1066). La angiogénesis también está involucrada en la retinopatía diabética (Suganami, E. et al. (2004) *Diabetes.* 53: 2443-2448).

10 También se cree que la angiogénesis participa en el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos que alimentan a las células tumorales anormales. Los niveles elevados de leptina se han asociado con varios cánceres, en particular cáncer de mama, de próstata y gastrointestinal en seres humanos (Somasundar P. et al. (2004) *J. Surg. Res.* 116: 337-349). Los agonistas de los receptores de leptina también se pueden utilizar en la elaboración de
15 un medicamento para promover la cicatrización de heridas (Gorden, P. and Gavrilova, O. (2003) *Current Opinion in Pharmacology* 3: 655-659).

Además, se ha mostrado que elevar las señales de leptina en el cerebro puede ser un abordaje para el tratamiento de trastornos depresivos (Lu, Xin-Yun et al. (2006) *PNAS* 103: 1593-1598).

20

DIVULGACIÓN DE LA INVENCION

Sorprendentemente se ha hallado que los compuestos de fórmula (I) son efectivos para reducir el peso corporal y la absorción de alimentos en roedores. Sin ánimo de limitarse a
25 la teoría, se propone que los compuestos de fórmula I modulan la senda de señal del receptor de leptina.

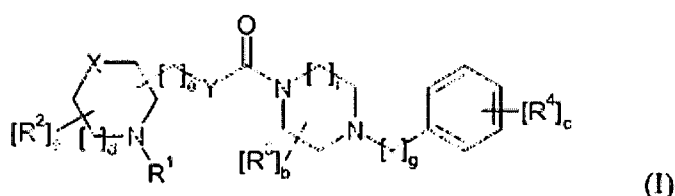
En algunas realizaciones, los compuestos con propiedades del tipo agonistas del receptor de leptina pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos relacionados con la señal de leptina, así como de afecciones asociadas con el aumento de peso, como la obesidad. La
30 hipótesis de los inventores es que los miméticos de leptina que penetran en pequeñas moléculas del SNC serían capaces de superar el sistema de limitación de la absorción para acceder al cerebro. Además, suponiendo que esta situación es un reflujo de la afección de

la obesidad en seres humanos, los inventores creen que un leptinoide activo en el SNC, con una duración relativamente larga de acción, sería una terapia efectiva para el estado de obesidad y sus complicaciones concomitantes, en particular (aunque no taxativamente) la diabetes.

5

En otras realizaciones, los compuestos con propiedades del tipo antagonista del receptor de leptina podrían ser útiles para el tratamiento de inflamación, aterosclerosis, retinopatía diabética y nefropatía.

10 En un primer aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



15 o una sal, solvato, hidrato, isómero geométrico, tautómero, isómero óptico o *N*-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

X se selecciona de O, S, N(R¹) y CH(R²), siempre que el anillo que contiene X no sea 3-pirrolidina;

20

Y es CH₂, O o N(R⁵);

R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquiloC₁₋₆ (no sustituido o sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano y alcoxiC₁₋₆) y aciloC₁₋₆ (no sustituido o sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y alcoxiC₁₋₆);

25

R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquiloC₁₋₆ (no sustituido o sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y alcoxiC₁₋₆) y alcoxiC₁₋₆ (no sustituido o sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y alcoxiC₁₋₆);

30

R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CF_3 , alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} ;

5 R^5 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

a, b y c son cada uno independientemente 1, 2 ó 3;

d es 0, 1, ó 2;

e es 1, 2 ó 3; y

10 f y g son cada uno independientemente 0, 1 ó 2.

En una realización preferida de la invención, Y es O.

En otra realización, X se selecciona preferentemente de O, $N(R^1)$ y $CH(R^2)$.

15 R^1 se selecciona preferentemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} y acilo C_{1-4} .

En una realización más preferida, R^1 es hidrógeno, metilo o acetilo.

R^2 y R^3 se seleccionan preferente e independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} .

En una realización más preferida, R^2 y R^3 son hidrógeno.

20

R^4 se selecciona preferente e independientemente de hidrógeno, halógeno, CF_3 y alquilo C_{1-4} .

En una realización más preferida, R^4 se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro o metilo.

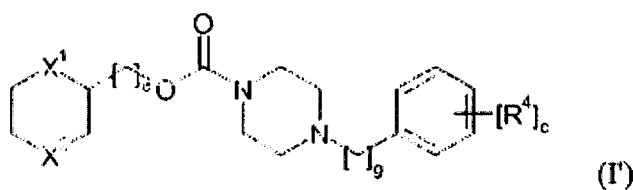
25

d y f son cada uno preferentemente 1.

e es preferentemente 1 ó 2;

g es preferentemente 0 ó 1 y más preferentemente 0.

30 Los compuestos de fórmula (I) particularmente preferidos son los compuestos de fórmula (I')



donde:

5 X^1 y X^2 se seleccionan cada uno independientemente de O, N(R^1) o CH(R^2), siempre que al menos uno de X^1 y X^2 sea N(R^1);

R^1 es como se definió en la fórmula (I), y preferentemente hidrógeno, metilo o acetilo;

R^2 es como se definió en la fórmula (I), y preferentemente hidrógeno;

R^4 es hidrógeno, flúor, cloro o metilo.

c es 1, 2 ó 3;

10 e es 1 ó 2; y

g es 0 ó 1.

Los compuestos específicos preferidos de fórmula (I) son los seleccionados del grupo conformado por:

- 15 • 4-(4-metilfenil)piperazina-1-carboxilato de [(3R)-1-metilpiperidin-3-il]metilo;
- 4-(4-metilfenil)piperazina-1-carboxilato de [(3S)-1-metilpiperidin-3-il]metilo;
- 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de [(2S)-1,4-dimetilpiperidin-2-il]metilo;
- 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de [(2R)-1,4-dimetilpiperidin-2-il]metilo;
- 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de [(2S)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metilo;
- 20 • 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de [(2R)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metilo;
- 2-(1,4-dimetilpiperazin-2-il)etil éster del ácido 4-fenilpiperazina-1-carboxílico;
- 4-(2,4-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de [(2S)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metilo;
- 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de [(2S)-4-metilpiperazin-2-il]metilo;
- 4-bencilpiperazina-1-carboxilato de (1,4-dimetilpiperazin-2-il)metilo;
- 25 • 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de morfolin-2-ilmetilo;
- 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de (2S)-morfolin-2-ilmetilo;
- 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de (2R)-morfolin-2-ilmetilo;
- 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de (4-metilmorfolin-2-il)metilo;
- 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de [(2S)-4-metilmorfolin-2-il]metilo;
- 30 • 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de [(2R)-4-metilmorfolin-2-il]metilo;
- 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de [(2S)-4-metilmorfolin-2-il]metilo;
- 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de [(2R)-4-metilmorfolin-2-il]metilo;
- 4-(2,4-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de [(2S)-4-metilmorfolin-2-il]metilo;

V03

- 4-(2,4-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de [(2R)-4-metilmorfolin-2-il]metilo;
- 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de morfolin-2-ilmetilo;
- 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (2S)-morfolin-2-ilmetilo;
- 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (2R)-morfolin-2-ilmetilo;
- 5 • 4-(4-clorofenil)piperazina-1-carboxilato de (4-metilmorfolin-2-il)metilo;
- 4-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxilato de (4-metilmorfolin-2-il)metilo;
- 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de (4-acetilmorfolin-2-il)metilo;
- 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de morfolin-3-ilmetilo;
- 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (3S)-morfolin-3-ilmetilo;
- 10 • 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (3R)-morfolin-3-ilmetilo;
- 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (4-metilmorfolin-3-il)metilo;
- 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de morfolin-3-ilmetilo;
- 4-(2,4-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de morfolin-3-ilmetilo;
- 4-(2,4-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (4-metilmorfolin-3-il)metilo;
- 15 • 4-(2,4-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (2S)-morfolin-2-ilmetilo; y
- 4-(2,4-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (2R)-morfolin-2-ilmetilo.

Otro aspecto de la presente invención es un compuesto de fórmula (I) para utilizar en una terapia.

20

En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para utilizar en el tratamiento o prevención de cualquiera de los trastornos o afecciones que se describen en la presente.

25

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de cualquiera de los trastornos o afecciones que se describen en la presente.

30

En algunas realizaciones, dichos compuestos se pueden utilizar en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una afección que se previene, trata o mejora mediante una acción selectiva en el receptor de leptina.

En algunas realizaciones, dichos compuestos se pueden utilizar en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de afecciones (en particular, afecciones metabólicas) asociadas al aumento de peso. Las afecciones asociadas al aumento de peso incluyen enfermedades, trastornos, u otras afecciones que tienen una incidencia mayor en individuos obesos o con sobrepeso. Los ejemplos incluyen: lipodistrofia, lipodistrofia del VIH, diabetes (tipo 2), resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglicemia, hiperinsulinemia, dislipidemia, esteatosis hepática, hiperfagia, hipertensión, hipertrigliceridemia, infertilidad, un trastorno cutáneo asociado con el aumento de peso, degeneración macular. En algunas realizaciones, los compuestos también se pueden utilizar en la elaboración de un medicamento para mantener la pérdida de peso de un individuo.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) que son miméticos agonistas del receptor de leptina también se pueden utilizar en la elaboración de un medicamento para promover la cicatrización de heridas.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) que son miméticos agonistas del receptor de leptina también se pueden utilizar en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de afecciones que provocan una disminución de las concentraciones de leptina en circulación y el consiguiente malfuncionamiento de los sistemas inmune y reproductivo. Los ejemplos de tales afecciones y malos funcionamientos incluyen pérdida de peso severa, dismenorrea, amenorrea, infertilidad femenina, inmunodeficiencia y afecciones asociadas a niveles bajos de testosterona.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) que son miméticos agonistas del receptor de leptina también se pueden utilizar en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de afecciones provocadas como resultado de la deficiencia de leptina o una mutación de la leptina o del receptor de leptina.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) que son miméticos antagonistas del receptor de leptina se pueden utilizar en el tratamiento o prevención de afecciones inflamatorias o enfermedades, inflamaciones de bajo nivel asociadas a la obesidad y exceso de leptina en plasma; y para reducir otras complicaciones asociadas con la obesidad

incluida la aterosclerosis y para la corrección de la resistencia a la insulina que se ve en el síndrome metabólico y la diabetes.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) que son miméticos antagonistas del receptor de leptina se pueden utilizar en el tratamiento o la prevención de inflamación provocada por o asociada con: cáncer (como leucemias, linfomas, carcinomas, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, carcinoma hepatocelular, cáncer de riñón, melanoma, metástasis hepática, de pulmón, de mama y de próstata, etc.); enfermedades autoinmunes (como rechazo de trasplantes de órganos, lupus eritematoso, rechazo injerto contra huésped, rechazo al alotrasplante, esclerosis múltiple, artritis reumatoidea, diabetes mellitus tipo I incluida la destrucción de islotes pancreáticos que conduce a la diabetes y las consecuencias inflamatorias de la diabetes); daño autoinmune (incluido esclerosis múltiple, síndrome de Guillam Barre, miastenia gravis); afecciones cardiovasculares asociadas a la perfusión insuficiente de los tejidos e inflamación (como ateromas, aterosclerosis, accidente cerebrovascular, lesión por isquemia-reperfusión, claudicación, lesión de la médula espinal, falla cardíaca congénita, vasculitis, shock hemorrágico, vasoespasmo después de una hemorragia subaracnoide, vasoespasmo después de un accidente cerebrovascular, pleuritis, pericarditis, las complicaciones cardiovasculares de la diabetes); lesión por isquemia-reperfusión, isquemia e inflamación asociada, restenosis después de una angioplastia y aneurismas inflamatorios; epilepsia, neurodegeneración (incluida la enfermedad de Alzheimer), artritis (como artritis reumatoide, osteoartritis, espondilitis reumatoide, artritis gotosa), fibrosis (por ejemplo del pulmón, la piel y el hígado), esclerosis múltiple, sepsis, shock séptico, encefalitis, artritis infecciosa, reacción de Jarisch-Herxheimer, culebrilla, shock tóxico, malaria cerebral, enfermedad de Lyme, shock endotóxico, shock gram negativo, shock hemorrágico, hepatitis (proveniente tanto del daño de tejido como de la infección viral), trombosis venosa profunda, gota; afecciones asociadas a dificultades respiratorias (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, vías respiratorias obstruidas y bloqueadas, broncoconstricción, vasoconstricción pulmonar, respiración bloqueada, enfermedad pulmonar inflamatoria crónica, silicosis, sarcosis pulmonar, fibrosis cística, hipertensión pulmonar, vasoconstricción pulmonar, enfisema, alergia bronquial y/o inflamación, asma, fiebre del heno, rinitis, conjuntivitis vernal y síndrome de distrés respiratorio del adulto); afecciones asociadas a inflamaciones de la piel (incluidas psoriasis, eczema, úlceras,

dermatitis de contacto); afecciones asociadas con inflamación del intestino (incluidas enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y piresis, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal); VIH (particularmente infección por VIH), malaria cerebral, meningitis bacteriana, osteoporosis y otras enfermedades de la resorción ósea, osteoartritis, infertilidad por endometriosis, fiebre y mialgia debidas a infección y otras afecciones provocadas por una actividad celular anti-inflamatoria excesiva (incluida la actividad neutrófila, eosinófila, de macrófago y células T).

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) que son miméticos antagonistas del receptor de leptina se pueden utilizar para el tratamiento o la prevención de macro o micro complicaciones vasculares de la diabetes tipo 1 ó 2, retinopatía, nefropatía, neuropatía autonómica o daño de vasos sanguíneos provocado por isquemia o aterosclerosis.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) que son miméticos antagonistas del receptor de leptina se pueden utilizar para inhibir la angiogénesis. Los compuestos de la invención que inhiben la angiogénesis se pueden utilizar para el tratamiento o prevención de la obesidad o complicaciones asociadas con la obesidad. Los compuestos de la invención que inhiben la angiogénesis se pueden utilizar para el tratamiento o prevención de complicaciones asociadas con la inflamación por retinopatía diabética o crecimiento tumoral particularmente en el cáncer de mama, próstata o gastrointestinal.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para el tratamiento o la prevención de cualquiera de los trastornos o afecciones descritos en la presente, que incluye administrar a un individuo (por ejemplo, un individuo que lo necesite, por ejemplo, un mamífero), una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I.

Los métodos aquí establecidos incluyen aquellos donde se identifica que el individuo necesita un tratamiento particular establecido. La identificación de un individuo que necesite tal tratamiento puede realizarse según el juicio de un individuo o de un profesional de la salud y puede ser subjetivo (por ejemplo, opinión) u objetivo (por ejemplo, medible mediante una prueba o un método diagnóstico).

En otros aspectos, los métodos incluidos en la presente incluyen otros que comprenden monitorear la respuesta del individuo a las administraciones del tratamiento. Dicho monitoreo puede incluir el muestreo periódico de tejidos, fluidos, muestras, células, proteínas, marcadores químicos, materiales genéticos, etc. del individuo, como marcadores o indicadores del régimen de tratamiento. En otros métodos, se preselecciona o identifica el individuo que necesita tal tratamiento mediante la evaluación de un marcador relevante o indicador pertinentes de que tal tratamiento es apropiado.

En una realización, la invención proporciona un método para monitorear el progreso del tratamiento. El método incluye la etapa de determinar el nivel de marcador diagnóstico (marcador) (por ejemplo, cualquier objetivo o tipo de célula establecido en la presente, modulado mediante un compuesto de la presente) o medida diagnóstica (por ejemplo, análisis, ensayo) en un individuo que sufre o es susceptible de sufrir un trastorno o síntomas del mismo, establecido en la presente, en el cual se le ha administrado al individuo una cantidad terapéutica de un compuesto de la presente, suficiente como para tratar el trastorno o los síntomas del mismo. El nivel de marcador determinado en el método se puede comparar con los niveles conocidos de marcador, ya sea en individuos de control con salud normal o en otros pacientes afectados para establecer el estado de enfermedad del individuo. En realizaciones preferidas, se determina un segundo nivel de marcador en el individuo en un momento posterior a la determinación del primer nivel y se comparan los dos niveles para monitorear el curso de la enfermedad o la eficacia de la terapia. En ciertas realizaciones preferidas, se determina un nivel del marcador previo al tratamiento en el individuo antes de empezar el tratamiento de conformidad con la invención; este nivel de marcador previo al tratamiento se puede comparar entonces con el nivel de marcador en el individuo después de comenzado el tratamiento, para determinar la eficacia del tratamiento.

En ciertas realizaciones de método, se determina un nivel de marcador o de actividad del marcador en un individuo al menos una vez. La comparación de niveles de marcador, por ejemplo, con otra medida del nivel de marcador obtenida antes o después del mismo paciente, de otro paciente, o de un individuo normal, puede ser útil para determinar si la terapia de conformidad con la invención está teniendo el efecto deseado, permitiendo así ajustar los niveles de dosis según corresponda. La determinación de los niveles de marcadores se puede realizar utilizando cualquier método de ensayo de muestreo/expresión conocido en la técnica o descrito en la presente. Preferentemente, primero se retira una

- muestra de tejido o fluido del individuo. Los ejemplos de muestras apropiadas incluyen sangre, orina, tejido, células de la boca o mejilla y muestras de cabellos que contengan raíces. Los entendidos en la técnica sabrán de otras muestras apropiadas. La determinación de niveles de proteína y/o niveles de ARNm (por ejemplo, niveles de marcador) en la muestra se pueden realizar utilizando cualquier técnica apropiada conocida en la técnica, incluida, aunque no taxativamente, inmunoensayo de enzimas, ELISA, técnicas de marcado/ensayo radioactivo, métodos de transferencia/quimioluminiscencia, PCR en tiempo real y similares.
- 10 En algunas realizaciones, puede ser ventajoso si un compuesto de la fórmula (I) es capaz de penetrar el sistema nervioso central. En otras realizaciones, puede ser ventajoso si un compuesto de la fórmula (I) no es capaz de penetrar el SNC. En general, se espera que los compuestos que son miméticos agonistas del receptor de leptina sean particularmente útiles en el tratamiento o prevención de la obesidad, la resistencia a la insulina, o diabetes
- 15 (particularmente intolerancia a la glucosa) si estos compuestos pueden penetrar el SNC. Una persona entendida en la técnica podrá determinar fácilmente si un compuesto puede penetrar el SNC. En la sección de métodos biológicos se describe un método apropiado que se puede utilizar.
- 20 Una respuesta del receptor de leptina se puede medir de cualquier forma apropiada. *In vitro*, se puede realizar midiendo la señal del receptor de leptina. Por ejemplo, se puede medir la fosforilación de Akt, STAT3, STAT5, MAPK, shp2 o se puede medir el receptor de leptina en respuesta a la unión de la leptina o un compuesto de la invención al receptor de leptina. El alcance de la fosforilación de Akt, STAT3, STAT5, MAPK, shp2 o del
- 25 receptor de leptina se puede determinar por ejemplo mediante Western blotting o mediante ELISA. Alternativamente, se puede utilizar un ensayo reportero STAT, por ejemplo expresión de luciferasa conducida por STAT. Para dichos ensayos se puede utilizar una línea celular que exprese el receptor de leptina. *In vivo*, la respuesta del receptor de leptina se puede medir determinando la reducción en la absorción de alimentos y el peso corporal
- 30 después de la administración de leptina o un compuesto de la invención.

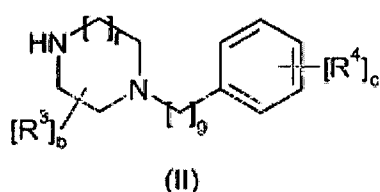
Los métodos biológicos a continuación describen ensayos y métodos que se pueden utilizar para determinar si un compuesto de la invención es un mimético agonista del receptor de leptina o un mimético antagonista del receptor de leptina.

- 5 Se puede administrar un compuesto de la fórmula (I) con o sin agentes terapéuticos. Por ejemplo, cuando se desea reducir la inflamación, el compuesto se puede administrar con un agente anti-inflamatorio (por ejemplo, fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad como metotrexato, sulfasalazina y agentes inactivantes de la citoquina, esteroides, fármacos anti-inflamatorios no esteroides, cannabinoides, moduladores de taquicinina, o moduladores de bradiquinina). Cuando se desea proporcionar un efecto antitumoral, se puede administrar un compuesto de la fórmula (I) con un agente citotóxico (por ejemplo, metotrexato, ciclofosfamida) u otro fármaco antitumoral.

- 15 Los compuestos de fórmula (I) se pueden marcar radiactivamente (por ejemplo con tritio o yodo radioactivo) para aplicaciones *in vitro* o *in vivo*, como estudios de desplazamiento del receptor o imagen del receptor.

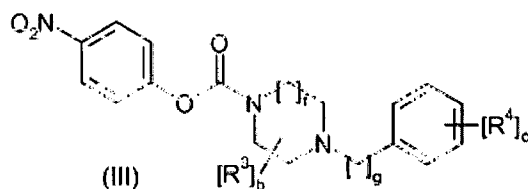
- Otro aspecto de la presente invención se refiere a procesos para la elaboración de compuestos de fórmula (I) como se definió anteriormente. En una realización, el proceso comprende:

- (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



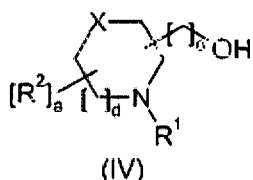
donde R^3 , R^4 , b, c, f y g son como se definió en la fórmula (I),

- 25 con 4-nitrofenil cloroformato o *bis*-(4-nitrofenil)carbonato en presencia de una base apropiada (como DIPEA o NEt_3) en un solvente apropiado (como DCM o THF), de -10 a 40 °C, para formar un compuesto de fórmula (III):



110

(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV):



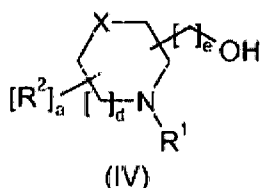
donde X, R¹, R², a, d y e son como se definió en la fórmula (I),

5 en presencia de una base apropiada, (como NaH o NMM), en un solvente apropiado (como THF o DCM), de -10 a 40 °C, para obtener un compuesto de fórmula (I); y

(c) opcionalmente, transformar en una o varias etapas un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I).

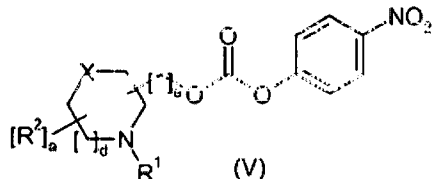
10 En otra realización, el proceso comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV):

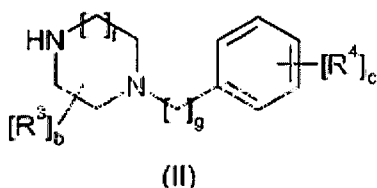


donde X, R¹, R², a, d y e son como se definió en la fórmula (I),

15 con 4-nitrofenil cloroformato o *bis*-(4-nitrofenil)carbonato en presencia de una base apropiada (como DIPEA o NMM) en un solvente apropiado (como DCM), de -10 a 40°C, para formar un compuesto de fórmula (V):



20 (b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (II):



donde R³, R⁴, b, c, f y g son como se definió en la fórmula (I),

en presencia de una base apropiada, (como DIPEA), en un solvente apropiado (como DCM o DMF), de -10 a 40 °C, para obtener un compuesto de fórmula (I); y

(c) opcionalmente, transformar en una o varias etapas un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I).

DEFINICIONES

5

Se deben aplicar las siguientes definiciones a lo largo de toda la memoria descriptiva y las reivindicaciones anexas.

A menos que se indique o establezca lo contrario, el término “alquiloC₁₋₆” se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos de dicho alquiloC₁₋₆ incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo y cadenas lineales y ramificadas de pentilo y hexilo. Para partes del espectro “alquiloC₁₋₆” todos los subgrupos del mismo se contemplan como alquiloC₁₋₅, alquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₃, alquiloC₁₋₂, alquiloC₂₋₆, alquiloC₂₋₅, alquiloC₂₋₄, alquiloC₂₋₃, alquiloC₃₋₆, alquiloC₄₋₅, etc.

15 A menos que se indique o establezca lo contrario, el término aciloC₁₋₆ se refiere a un grupo carbonilo que está unido a través de su átomo de carbono a un átomo de hidrógeno (es decir, un grupo formilo), o a un grupo alquiloC₁₋₅ lineal o ramificado, donde alquilo es como se definió anteriormente. Los ejemplos de dicho aciloC₁₋₆ incluyen formilo, acetilo, propionilo, n-butilo, 2-metilpropionilo y n-pentilo. Para partes del espectro “aciloC₁₋₆” todos los subgrupos del mismo se contemplan como aciloC₁₋₅, aciloC₁₋₄, aciloC₁₋₃, aciloC₁₋₂, aciloC₂₋₆, aciloC₂₋₅, aciloC₂₋₄, aciloC₂₋₃, aciloC₃₋₆, aciloC₄₋₅, etc. Si se sustituye opcionalmente un grupo aciloC₁₋₆ por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y alcoxiC₁₋₆, dicho sustituyente no puede estar unido al átomo de carbono carbonilo.

25 A menos que se indique o establezca lo contrario, el término “alcoxiC₁₋₆” se refiere a un grupo alcoxi lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos de dicho alcoxiC₁₋₆ incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, t-butoxi y cadenas lineales y ramificadas de pentoxi y hexoxi. Para las partes del espectro “alcoxiC₁₋₆” todos los subgrupos del mismo se contemplan como alcoxiC₁₋₅, alcoxiC₁₋₄, alcoxiC₁₋₃, alcoxiC₁₋₂, alcoxiC₂₋₆, alcoxiC₂₋₅, alcoxiC₂₋₄, alcoxiC₂₋₃, alcoxiC₃₋₆, alcoxiC₄₋₅, etc.

“Halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

“Hidroxilo” se refiere al radical -OH.

112

“Nitro” se refiere al radical -NO₂.

“Ciano” se refiere al radical -CN.

“Opcional” u “opcionalmente” significa que la circunstancia o evento descrito a continuación puede ocurrir o no, de modo que la descripción incluye instancias en las que el evento o la circunstancia ocurre e instancias en las que no.

El término “mamífero” incluye organismos, que incluyen ratones, ratas, vacas, ovejas, cerdos, conejos, cabras, y caballos, monos, perros, gatos y preferentemente seres humanos. El individuo puede ser un ser humano o un animal no humano, particularmente un animal domesticado, como un perro.

10 “Farmacéuticamente aceptable” significa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica, no es indeseable biológicamente ni de ningún otro modo e incluye ser útil tanto para uso veterinario como para uso farmacéutico humano.

15 “Tratamiento” como se utiliza en la presente incluye la profilaxis del trastorno o afección nombrado o la mejora o eliminación del trastorno una vez establecido.

“Una cantidad efectiva” se refiere a una cantidad de un compuesto que confiere un efecto terapéutico (por ejemplo, trata, controla, mejora, previene, demora el comienzo, o reduce los riesgos de desarrollar una enfermedad, trastorno o afección, o los síntomas de los mismos) en el individuo tratado. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medible mediante alguna prueba o marcador) o subjetivo (es decir, el individuo da indicios o siente un efecto).

20 “Profármaco” se refiere a compuestos que se pueden convertir, bajo condiciones fisiológicas o mediante solvólisis, en un compuesto biológicamente activo de fórmula (I). Un profármaco puede estar inactivo cuando se administra a un individuo que lo necesita, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo de fórmula (I). Los profármacos generalmente se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto madre, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre. El compuesto profármaco generalmente ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad de tejido o liberación retardada en un organismo mamífero (ver Silverman, R. B., *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2nd Ed., Elsevier Academic Press (2004), pp. 498-549). Los profármacos se pueden preparar modificando grupos funcionales, como grupos hidroxilo, amino o mercapto, presentes en un compuesto de fórmula (I) de tal modo que las modificaciones se separen, ya sea en la manipulación de rutina o *in vivo*, del compuesto madre. Los ejemplos de

113

profármacos incluyen, aunque no taxativamente, derivados de acetato, formato y succinato de grupos funcionales hidroxilo o derivados de carbamato fenilo de grupos funcionales amino.

- 5 En el correr de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones adjuntas, una fórmula química o nombre determinado también abarcará todas las sales, hidratos, solvatos, N-óxidos y formas de profármacos del mismo. Además, una fórmula química o nombre determinado también abarcará todas las formas tautoméricas y estereoisoméricas de esta. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereoisómeros. Los enantiómeros pueden
- 10 estar presentes en sus formas puras, o como mezclas racémicas (iguales) o desiguales de dos enantiómeros. Los diastereoisómeros pueden estar presentes en sus formas puras, o como mezclas de diastereoisómeros. Los diastereoisómeros también incluyen isómeros geométricos, que pueden estar presentes en sus formas puras *cis* o *trans* o como mezclas de estos.
- 15 Los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar como tales o, cuando corresponda, como sales farmacológicamente aceptables (sales de adición de ácido o base) de los mismos. Las sales de adición farmacológicamente aceptables mencionadas a continuación son las que comprenden las formas de sales de adición de ácido y base, terapéuticamente activas, no tóxicas, que los compuestos son capaces de formar. Los compuestos que tienen
- 20 propiedades básicas se pueden convertir en sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, tratando la forma base con un ácido apropiado. Los ejemplos de ácidos incluyen ácidos inorgánicos, como cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, yoduro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido fosfórico; y ácidos orgánicos como ácido fórmico, ácido acético, ácido propanoico, ácido hidroxiacético, ácido láctico, ácido
- 25 pirúvico, ácido glicólico, ácido maleico, ácido malónico, ácido oxálico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido salicílico, ácido *p*-aminosalicílico, ácido pantoico, ácido benzoico, ácido ascórbico y similares. Los ejemplos de formas de sal de adición de base son las sales de sodio, potasio,
- 30 calcio, y sales con aminas farmacéuticamente aceptables como, por ejemplo, amoníaco, alquilaminas, benzatina, y aminoácidos, como, por ejemplo, arginina y lisina. Según se utiliza en la presente, el término sal de adición comprende también los solvatos que los

compuestos y sus sales son capaces de formar, como, por ejemplo, hidratos, alcoholatos, y similares.

COMPOSICIONES

5

Para uso clínico, los compuestos de la invención se formulan en formulaciones farmacéuticas para varios modos de administración. Se apreciará que los compuestos de la invención se pueden administrar junto con un vehículo, excipiente o diluyente fisiológicamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden

10

administrar por cualquier vía apropiada, preferentemente mediante administración oral, rectal, nasal, tópica (incluida bucal y sublingual), sublingual, transdérmica, intratecal, transmucosal o parenteral (incluida subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradermal). Otras formulaciones pueden presentarse convenientemente en formas de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimidos y cápsulas de liberación sostenida, y en liposomas, y se

15 las puede preparar mediante cualquier método conocido en la farmacéutica. Las formulaciones farmacéuticas generalmente se preparan mezclando la sustancia activa, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con vehículos, diluyentes o excipientes convencionales, farmacéuticamente aceptables. Son ejemplos de excipientes el agua, la gelatina, la goma arábiga, la lactosa, la celulosa microcristalina, el almidón, el glicolato

20 sódico de almidón, el fosfato hidrógeno cálcico, el estearato de magnesio, el talco, el dióxido de silicona coloidal, y similares. Tales formulaciones también pueden contener otros agentes activos farmacológicamente y aditivos convencionales, como estabilizadores, agentes humedecedores, emulsionantes, agentes saborizantes, tampones y similares. Generalmente, la cantidad de compuestos activos está entre un 0,1- 95% por peso de la

25 preparación, preferentemente entre un 0,2-20% por peso en preparaciones para uso parenteral y más preferentemente entre un 1-50% por peso en preparaciones para administración oral.

Las formulaciones se pueden preparar además mediante métodos conocidos como granulación, compresión, microencapsulación, recubrimiento en aerosol, etc. Las

30 formulaciones se pueden preparar mediante métodos convencionales en la forma de dosificación de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, jarabes, suspensiones, supositorios o inyecciones. Las formulaciones líquidas se pueden preparar disolviendo o suspendiendo la sustancia activa en agua u otros vehículos apropiados. Los comprimidos y

115

gránulos se pueden recubrir de modo convencional. A los efectos de mantener las concentraciones en plasma terapéuticamente efectivas por períodos de tiempo prolongados, los compuestos de la invención se pueden incorporar a formulaciones de liberación lenta.

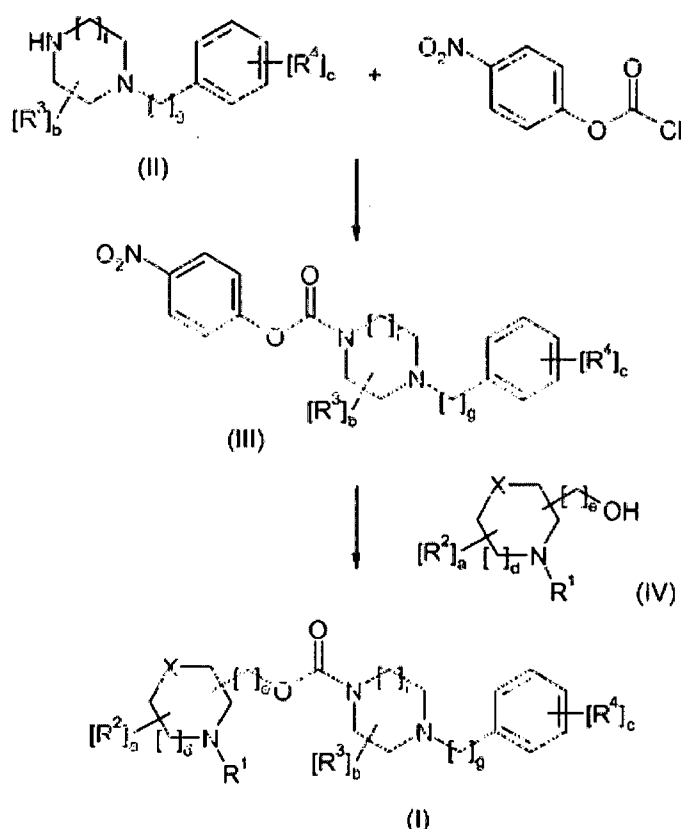
- El nivel de dosis y la frecuencia de la dosificación del compuesto específico variarán en función de varios factores incluidos la potencia del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y longitud de acción de ese compuesto, la edad del paciente, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección que se está tratando, y del paciente que está siendo sometido a la terapia. La dosis diaria puede estar, por ejemplo, entre 0,001 mg aproximadamente y 100 mg aproximadamente por kilo de peso corporal, administrado en una dosis única o en múltiples dosis, por ejemplo, de 0,01 mg aproximadamente a 25 mg aproximadamente cada una. Normalmente, dicha dosificación se administra oralmente pero también puede elegirse la administración parenteral.

26

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION

Los compuestos de la fórmula (I) anterior pueden prepararse mediante métodos convencionales o análogos. La formación del uretano central o el enlazador de urea es la etapa sintética clave para preparar los compuestos de fórmula (I). Se puede utilizar un gran número de reactivos de activación para la formación de un enlazador uretano o de urea, por ejemplo, fosgeno para formar cloroformato de alcoholes, o carbonildiimidazolo (CDI), para formar carboxilatos de imidazol. Generalmente los enlazadores de uretano incorporados a los compuestos de fórmula (I) han sido sintetizados utilizando 4-nitrofenil cloroformato o *bis*-(4-nitrofenil)carbonato como el agente de activación. La preparación de intermedios y compuestos de conformidad con los ejemplos de la presente invención pueden esclarecerse en particular mediante los siguientes esquemas 1 y 2. Las definiciones de variables en las estructuras en los presentes esquemas son equivalentes con aquellos con posiciones correspondientes en la fórmula establecida en la presente.

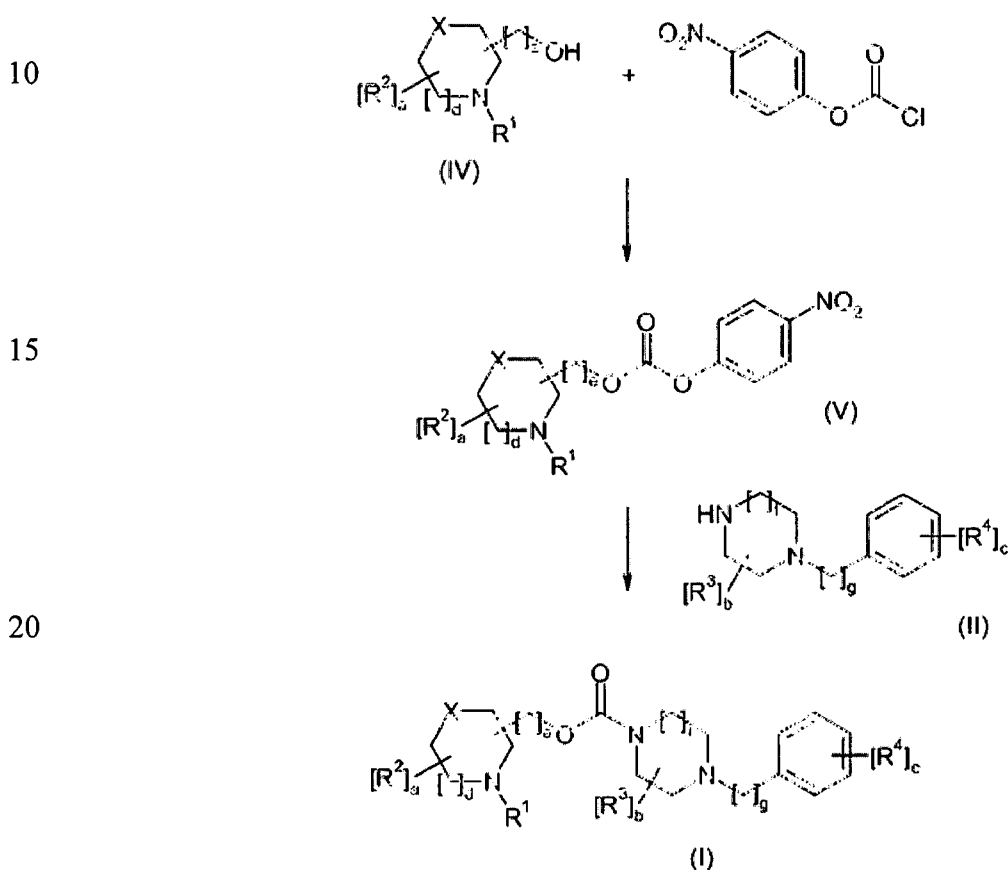
Esquema 1. Preparación mediante activación de la porción de piperazina.



donde X, R¹-R⁴ y a-g son como se definió en la fórmula 1.

En un procedimiento, según se representa en forma general en el esquema 1, la porción de piperazina es activada tratando los derivados de piperazina (II) con 4-nitrofenil cloroformato o *bis*-(4-nitrofenil)carbonato en presencia de una base (como DIPEA) para formar los derivados de carbamatos (III) correspondientes. El tratamiento de este intermedio activado con la porción de alcohol (IV) apropiada, en presencia de una base (como NaH) produce la formación del compuesto deseado de fórmula (I).

Esquema 2. Preparación mediante activación de la porción de alcohol.



donde X, R^1 - R^4 y a-g son como se definió en la fórmula 1.

En un procedimiento alternativo, la porción de alcohol es activada tratando el alcohol (IV) con 4-nitrofenil cloroformato o *bis*-(4-nitrofenil)carbonato en presencia de una base (como DIPEA) para formar los correspondientes derivados de 4-nitrofenil carbonato (V). En la siguiente etapa, se trata el carbonato activado (V) con la porción de piperazina (II) apropiada, en presencia de una base (como DIPEA), lo que produce la formación del compuesto deseado de fórmula (I). Esto se representa en forma general en el Esquema 2.

118

La formación del uretano generalmente es un proceso de dos etapas pero también se lo puede realizar en una sola reacción mediante la formación del intermedio activado *in situ*. La sección experimental a continuación proporciona ejemplos de todas estas alternativas sintéticas.

5

Los materiales de partida necesarios para preparar los compuestos de fórmula (I) se encuentran disponibles comercialmente, o se los puede preparar mediante métodos conocidos en la técnica.

10

Los procesos descritos a continuación en la sección experimental se pueden realizar para producir un compuesto en la forma de una base libre o como una sal de adición de ácido.

Se puede obtener una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un solvente orgánico apropiado y tratando la solución con un ácido, de conformidad con procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido a partir de compuestos básicos. Anteriormente se mencionaron ejemplos de ácidos

15

formadores de sales de adición.

20

Los compuestos de fórmula (I) pueden poseer uno o más átomo de carbono quirales, y por lo tanto, se los puede obtener en forma de isómeros ópticos, por ejemplo, como un enantiómero puro, o como una mezcla de enantiómeros (racematos) o como una mezcla que contiene diastereoisómeros. La separación de mezclas de isómeros ópticos para obtener enantiómeros puros es conocida en la técnica, y por ejemplo, se puede lograr mediante cristalización fraccional de sales con ácidos ópticamente activos (quirales) o mediante separación cromatográfica en columnas quirales.

25

Los productos químicos utilizados en las vías sintéticas establecidas en la presente pueden incluir, por ejemplo, solventes, reactivos, catalizadores, y reactivos de grupos protectores y grupos desprotectores. Son ejemplos de grupos protectores el t-butoxicarbonilo (Boc), bencilo y tritilo (trifenilmetilo). Los métodos descritos anteriormente también pueden incluir etapas adicionalmente, ya sea antes o después de las etapas específicamente descritas en la presente, para agregar o retirar grupos protectores apropiados, a los efectos de permitir, en última instancia, la síntesis de los compuestos. Además, se pueden realizar

30 varias etapas sintéticas en una secuencia alternativa u orden, para producir los compuestos deseados. Las transformaciones químicas sintéticas y las metodologías de los grupos protectores (protección y desprotección) útiles en compuestos en los que la síntesis es aplicable, son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, aquellas descritas en R.

119

Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y las siguientes ediciones del mismo.

Se utilizaron las siguientes abreviaturas:

	<i>t</i> -AmOH	<i>terc</i> -Amilalcohol
	Boc	<i>terc</i> -Butoxicarbonilo
10	<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -Butilo
	DCM	Diclorometano
	DIPEA	<i>N,N</i> - Diisopropiletilamina
	DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
	ES ⁺	Electrospray
15	Et ₂ O	Dietil éter
	EtOAc	Acetato de etilo
	VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	ICV	Intracerebroventricular
20	LCMS	Cromatografía líquida Espectrometría de masa
	M	Molar
	[MH] ⁺	Ión molecular protonado
	NEt ₃	Trietilamina
	NMM	N-metilo morfolino
25	RP	Fase inversa
	<i>terc</i>	Terciario
	TFA	Ácido trifluoracético.
	THF	Tetrahidrofurano

30 En los siguientes ejemplos se describen realizaciones de la invención en referencia a los dibujos adjuntos, en los cuales:

La figura 1 muestra un ejemplo de separación de peso corporal entre animales alimentados con una dieta alta en carbohidratos. Las barras de error representan $\pm$ -SEM media.

5 La figura 2 muestra el cambio de peso corporal (%) acumulado, observado en un estudio de 4 días en ratas DIO para el ejemplo 7.

La figura 3 muestra el cambio de peso corporal (%) acumulado, observado en un estudio de 4 días en ratas DIO para el ejemplo 20.

10 La figura 4 muestra el cambio de peso corporal (%) acumulado, observado en un estudio de 4 días en ratas DIO para el ejemplo 30.

La figura 5 muestra el aumento en función de la concentración en la incorporación de [3 H]-timidina mediante células JEG-3 para la leptina.

15

La enumeración de una lista de grupos químicos en cualquier definición de una variable de la presente incluye las definiciones de esa variable como cualquier grupo único o cualquier combinación de grupos enumerados. La enumeración de una realización de la presente incluye esa realización como cualquier realización única o en combinación con cualquier
20 otra realización o porción de esta.

20

A continuación se ilustrará en mayor detalle la invención mediante los siguientes ejemplos no taxativos. Los ejemplos específicos a continuación deben interpretarse meramente como ilustrativos y de ningún modo como limitantes del resto de la divulgación. Sin más
25 elaboración, se cree que un entendido en la técnica, basado en la descripción de la presente, podrá utilizar la presente invención en su alcance más completo. Todas las referencias y publicaciones citadas en la presente se incorporan a la presente, en su totalidad, a modo de referencia.

25

EJEMPLOS Y COMPUESTOS INTERMEDIOS

Métodos experimentales

- 5 Todos los reactivos fueron de categoría comercial y se los utilizó tal como se los recibió, sin mayor purificación, a menos que se indique lo contrario. Se utilizaron solventes anhidros disponibles comercialmente para las reacciones realizadas en atmósfera inerte. Se utilizaron solventes con categoría de reactivos en todos los demás casos, a menos que se indique lo contrario. La resina metilo isocianato fue suministrada por NovaBiochem (Cat. 10 No. 01-64-0169). La LCMS analítica se realizó en un espectrómetro de masa Waters ZQ conectado a un sistema HPLC Agilent 1100. La HPLC analítica se realizó en un sistema Agilent 1100. El espectro de masa de alta resolución (HRMS) se obtuvo en un Agilent MSD-TOF conectado a un sistema HPLC Agilent 1100. Durante los análisis la calibración se verificó mediante dos masas y se corrigió automáticamente cuando fue necesario. Los 15 espectros se obtuvieron en modo de electrospray positivo. El espectro de masa obtenido fue de m/z 100-1100. Se utilizó detección de perfil de los picos de masa. La cromatografía ultrarrápida se realizó en un sistema Flash Master Personal equipado con giga tubos de sílice Strata SI-1. La cromatografía de fase inversa se realizó en un sistema Gilson equipado con Merck LiChoprep® RP-18 (40-63 μ m) columna de 460 x 26mm, 30 mL/min, 20 gradiente de metanol en agua. La HPLC preparativa se realizó en un sistema Gilson 20 equipado con Phenomenex Hydro RP 15 0x 20mm, 20 mL/min, gradiente de acetonitrilo en agua. Los compuestos se nombraron automáticamente utilizando ACD 6.0 ó 8.0.

Los datos de la HPLC y el LCMS analíticas se obtuvieron con:

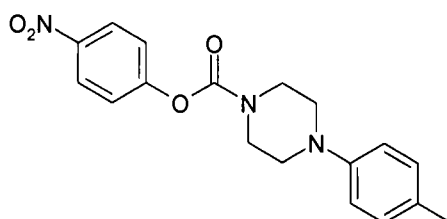
- 25 Sistema A: Phenomenex Synergi Hydro RP, (150 x 4,6mm, 4 μ m), gradiente de un 5-100% CH₃CN (+0,085% TFA) en H₂O (un +0,1% TFA), 1,5 mL/min, con un tiempo gradiente de 7 min, 200-300 nm, 30 °C; o
- Sistema B: Phenomenex Synergi Hydro RP, (150 x 4,6mm, 4 μ m), gradiente de un 5-95% CH₃CN (+0,085% TFA) en H₂O (un +0,1% TFA), 1 mL/min, con un tiempo gradiente de 30 15,5 min, 200-300 nm, 40 °C.

La información de la LCMS analítica se obtuvo también con:

Sistema C: Phenomenex Synergi Hydro RP, (30 x 4,6mm, 4µm), gradiente de un 5-100% CH₃CN (+0,085% TFA) en H₂O (un +0,1% TFA), 1,5 mL/min, con un tiempo gradiente de 1,75 min, 30 °C.

5 INTERMEDIARIO 1

4-(4-Metil)fenilpiperazina-1-carboxilato de 4-nitrofenilo

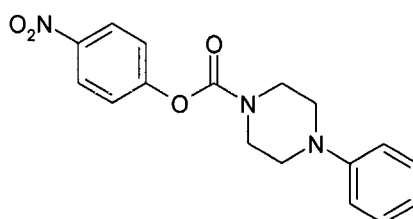


A una solución de dihidrocloruro de 1-(4-metilfenil)piperazina (10,65 g, 42,7 mmol) y DIPEA (22 mL, 133 mmol) en DCM (100 mL) a 0 °C se agregó cloroformato de 4-nitrofenilo (9,5 g, 47,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C y se lavó con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (3 x 200 mL), se secó (MgSO₄) y concentró al vacío para proporcionar 4-(4-metil)fenilpiperazina-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (17,84 g, cuantitativo) como un sólido amarillo que se utilizó sin purificación adicional.

LCMS analítica: pureza ~90% (Sistema C, R_T = 2,20 min), ES⁺: 342,1 [MH]⁺.

INTERMEDIARIO 2

4-Fenilpiperazina-1-carboxilato de 4-nitrofenilo

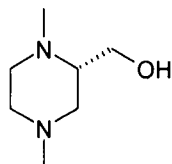


A una solución de fenilpiperazina (12,0 g, 74,0 mmol) y DIPEA (13,5 mL, 81,6 mmol) en DCM (70 mL) a 0 °C se agregó cloroformato de 4-nitrofenilo (16,5 g, 81,71 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C y se lavó con solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio (3 x 200 mL), se secó (MgSO₄) y concentró al vacío para proporcionar 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (24,8 g, 102%) como un sólido amarillo que se utilizó sin purificación adicional.

LCMS analítica: pureza ~90% (Sistema C, R_T = 2,40 min), ES⁺: 328,1 [MH]⁺.

23

INTERMEDIARIO 3

Piperazina de 1,4-dimetil-(S)-2-hidroximetilo

- 5 Se disolvió dihidrocloruro del ácido (S)-2-piperazina carboxílico (5,10 g, 25,1 mmol) en agua (10 mL) y dioxano (40 mL) y se enfrió a 0 °C. Se agregaron hidróxido de sodio (3,10 g, 77,5 mmol) en agua (6 mL) y dicarbonato de di-terc-butilo (11,5 g, 52,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en DCM (400 mL), se agitó durante 30 minutos a
- 10 temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar (S)-2-piperazina- 1,4-di-terc-butil éster del ácido 1,2,4-tricarboxílico (9,90 g, 119%) como un sólido blanco que se utilizó sin purificación adicional.

LCMS analítica: pureza 100% (Sistema C, $R_T = 2,28$ min), ES^+ : 331,1 $[MH]^+$.

- 15 Se disolvió 1,4-di-terc-butil éster del ácido (S)-2-piperazina-1,2,4-tricarboxílico (9,90 g, 30,0 mmol) en THF (14 mL). Se agregó borano 1M en THF (90 mL, 90,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 4 horas y se enfrió a 0 °C, se desactivó con la adición por goteo de metanol (100 mL) y se concentró al vacío para proporcionar di-terc-butil éster del ácido (S)-2-hidroximetil-piperazina-1,4-
- 20 dicarboxílico (12,07 g, 127%) como un sólido blanco que se utilizó sin purificación adicional.

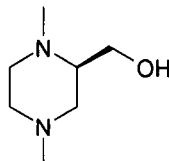
LCMS analítica: pureza 100% (Sistema C, $R_T = 2,08$ min), ES^+ : 339,4 $[MH]^+$.

- Se disolvió di-terc-butil éster del ácido (S)-2-hidroximetil-piperazina-1,4-dicarboxílico
- 25 (5,66 g, 17,9 mmol) en THF (10 mL) y se enfrió a 0 °C. Se agregó $LiAlH_4$ 2M en THF (28,5 mL, 57,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 4 horas y se enfrió a 0°C y se desactivó con la adición por goteo de solución de hidróxido de sodio 1M (20 mL). La mezcla de reacción se diluyó con THF (50 mL), se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 1,4-dimetil-(S)-2-hidroximetil piperazina (1,44 g, 56%) como
- 30 un aceite incoloro que se utilizó sin purificación adicional.

LCMS analítica: pureza ~90% (Sistema C, $R_T = 0,38$ min), ES^+ : 145,2 $[MH]^+$.

INTERMEDIARIO 4

1,4-Dimetil-(R)-2-hidroximetil piperazina



5

Se disolvió 1-terc-butil éster del ácido (R)-piperazina-1,3-dicarboxílico (4,94 g, 21,5 mmol) en agua (10 mL) y dioxano (20 mL) y se enfrió a 0 °C. Se agregaron hidróxido de sodio (1,72 g, 43,0 mmol) en agua (4 mL) y dicarbonato de di-terc-butilo (5,20 g, 23,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró al vacío. El residuo se suspendió en DCM (400 mL) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 1,4-di-terc-butil éster del ácido (R)-2-piperazina-1,2,4-tricarboxílico (9,78 g, 138%) como un aceite amarillo claro que se utilizó sin purificación adicional.

10

LCMS analítica: pureza ~90% (Sistema C, $R_T = 1,56$ min), ES^+ : 131,7 $[M+H-2Boc]^+$.

15

Se disolvió 1,4-di-terc-butil éster del ácido (R)-2-piperazina-1,2,4-tricarboxílico (2,16 g, 6,55 mmol) en THF (10 mL). Se agregó borano 1M en THF (20 mL, 20,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 4 horas y se enfrió a 0 °C y se desactivó con la adición por goteo de metanol (60 mL) y se concentró al vacío para proporcionar di-terc-butil éster del ácido (R)-2-hidroximetil-piperazina-1,4-dicarboxílico (2,60 g, 125%) como un sólido blanquecino que se utilizó sin purificación adicional.

20

LCMS analítica: pureza ~90% (Sistema C, $R_T = 2,06$ min), ES^+ : 116,9 $[M+H-2Boc]^+$.

25

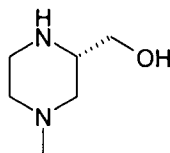
Se disolvió di-terc-butil éster del ácido (R)-2-hidroximetil-piperazina-1,4-dicarboxílico (6,24 g, 19,7 mmol) en THF (10 mL) y se enfrió a 0 °C. Se agregó $LiAlH_4$ 2M en THF (30,0 mL, 60,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 4 horas, se enfrió a 0 °C y se desactivó con la adición por goteo de solución de hidróxido de sodio 1M (20 mL). La mezcla de reacción se diluyó con THF (50 mL), se filtró y el filtrado se concentró

al vacío para proporcionar 1,4-dimetil-(R)-2-hidroximetil piperazina (1,77 g, 62%) como un aceite incoloro que se utilizó sin purificación adicional.

LCMS analítica: pureza 100% (Sistema C, $R_T = 0,44$ min), ES^+ : 145,2 $[MH]^+$.

5 INTERMEDIARIO 5

(S)-(4-Metil-piperazin-2-il)-metanol



A una suspensión agitada de 1-terc-butil éster del ácido (S)-piperazina-1,3-dicarboxílico (5,00 g, 21,7 mmol) en THF (40 mL) se agregó lentamente solución de de borano 1,0 M · complejo THF (32,6 mL, 32,6 mmol). La reacción se calentó hasta 90 °C y se agitó bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se retiró del calentamiento y se agregó 1,5 equivalentes de solución de borano 1,0 M · complejo THF (32,6 mL, 32,6 mmol). La reacción se volvió a calentar hasta 90 °C y se agitó bajo reflujo durante 2 horas adicionales. La reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición lenta de MeOH.

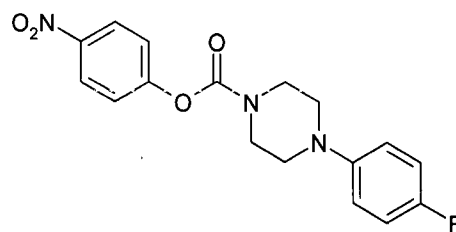
La mezcla de reacción se concentró al vacío. El sólido blanco que se obtuvo se disolvió en THF (30 mL), se enfrió a 0 °C y se agregó lentamente una solución 2,0M de $LiAlH_4$ en THF (27 mL, 54,0 mmol). La reacción se calentó hasta 90 °C y se agitó bajo reflujo durante 2h. Se agregó una porción adicional de solución 2,0M de $LiAlH_4$ en THF (27 mL, 54,0mmol) y la reacción se agitó bajo reflujo durante 4h y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se inactivó mediante la adición lenta de solución de NaOH 1,0M ac. hasta que la finalizó la reacción exotérmica. El gel resultante se diluyó con THF y los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar (S)-(4-metil-piperazin-2-il)-metanol (2,84 g, 101% de rendimiento bruto) como un aceite incoloro.

25

INTERMEDIARIO 6

4-Nitrofenil éster del ácido 4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carboxílico

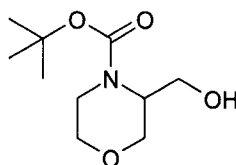
- 30 -



Se disolvieron 1-(4-fluoro-fenil)-piperazina (12,2 g, 67,7 mmol) y trietilamina (4,63 mL, 67,7 mmol) en THF anhidro (150 mL) bajo nitrógeno y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se agregó clorofornato de 4-nitrofenilo (13,4 g, 67,7 mmol) disuelto en THF anhidro (150 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se suspendió entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de EtOAc, las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se secaron al vacío y se recrystalizaron a partir de tolueno (50 mL) / hexano (60 mL) para proporcionar 4-nitrofenil éster del ácido 4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carboxílico (15,8 g, 67%) como agujas finas amarillas.

INTERMEDIARIO 7

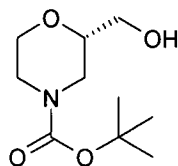
Terc-butil éster del ácido 3-hidroximetil-morfolina-4-carboxílico



Se disolvió 4-terc-butil éster del ácido morfolina-3,4-dicarboxílico (9,50 g, 41 mmol) en THF anhidro (50 mL) bajo nitrógeno y se enfrió a -10 °C. Se agregó por goteo una solución de borano 1M (82 mL, 82 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a -5 °C y se agregó con cuidado agua (10 mL) seguido de Na₂CO₃ (9,5 g) en agua (20 mL). Después de agitarse durante 30min a temperatura ambiente se eliminó el THF al vacío, se agregó agua y la mezcla de reacción se extrajo con dietiléter (x3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y el solvente se evaporó al vacío para proporcionar terc-butil éster del ácido 3-hidroximetil-morfolina-4-carboxílico (8,9 g, 100%) como un aceite incoloro.

INTERMEDIARIO 8

Terc-butil éster del ácido (S)-2-hidroximetil-morfolina-4-carboxílico



Se disolvió (S)-3-amino-1,2-propanodiol (16,8 g, 184 mmol) en MeOH (90 mL) a temperatura ambiente y la solución se diluyó con MeCN (550 mL). Se agregó NEt₃ (30,5 mL, 219 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a -10 °C. Se agregó por goteo cloruro de cloroacetilo (22,2 g, 15,6 mL, 197 mmol) a -10 °C durante 1,5h bajo nitrógeno. La temperatura se mantuvo a -10 °C durante una hora adicional y se permitió que la mezcla de reacción que alcanzara temperatura ambiente y se agitó durante la noche (16h). Los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, sílice Apollo Scientific, 40-60μ, 60Å, gradiente de 1% a 10% de MeOH en EtOAc). Las fracciones combinadas se evaporaron para proporcionar 2-cloro-N-[(S)-2,3-dihidroxipropil]acetamida (28,5 g, 92%) como un aceite incoloro que proporcionó un sólido blanco al reposar.

A una solución de *t*-BuOK (13,7 g, 122 mmol) en *t*-AmOH (175 mL) se agregó una solución de 2-cloro-N-[(S)-2,3-dihidroxipropil]acetamida (8,1 g, 48,3 mmol) en *t*-AmOH (325 mL) a temperatura ambiente durante 2h. La suspensión resultante se agitó durante 1h a temperatura ambiente. Se agregaron metanol (50 mL) y agua (5 mL) y la solución resultante se agitó durante 0,5h a temperatura ambiente antes de ajustar el pH a 5 mediante la adición de HCl conc. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con metanol. El filtrado se evaporó al vacío. El sólido resultante se agregó en metanol (50 mL) y se filtró para proporcionar (S)-6-(hidroximetil)morfolin-3-ona (1,3 g) como un sólido blanco. Se obtuvo una segunda partida mediante la adición de EtOAc (200 mL) al filtrado y mediante la filtración de la solución resultante a través una almohadilla de sílice (1 x 10 cm). El solvente se evaporó al vacío para proporcionar (S)-6-(hidroximetil)morfolin-3-ona (3,9 g, Rendimiento total 5,2 g, 82%) como un sólido blanco.

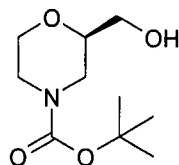
Se agregó BH₃ en THF (110 mL, 85,8 mmol) a una solución de (S)-6-(hidroximetil)morfolin-3-ona (7,50 g, 57,2 mmol) en THF anhidro (100 mL) a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente y se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se desactivó con una

mezcla de agua (5 mL) en THF (16 mL) seguido de amoníaco metanólico 7M (30 mL). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min, se enfrió y los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en metanol (15 mL), se cargó en una columna Isolute SCX-2 20 g, se lavó con MeOH (100 mL) y se eluyó con amoníaco metanólico. El solvente se eliminó al vacío para proporcionar (S)-morfolin-2-il-metanol (1,67 g, 24%) como un líquido marrón.

A una solución de (S)-morfolin-2-il-metanol (1,63 g, 13,9 mmol) en DCM (75 mL) se agregó una solución de NaOH (0,61 g, 15,3 mmol) en agua (2 mL). Se agregó di-terc-butildicarbonato (3,04 g, 13,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La fase acuosa se separó y se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal sílice, columna de 20 g Isolute-Si, gradiente de 1% a 10% de MeOH en DCM) y se secó al vacío para proporcionar terc-butil éster del ácido (S)-2-hidroximetil-morfolina-4-carboxílico (2,3 g, 71%) como un sólido blanco.

INTERMEDIARIO 9

Terc-butil éster del ácido (R)-2-hidroximetil-morfolina-4-carboxílico

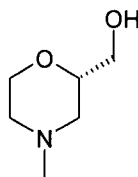


Se preparó terc-butil éster del ácido (R)-2-hidroximetil-morfolina-4-carboxílico de manera similar al procedimiento descrito para el Intermediario 8, pero utilizando (R)-3-amino-1,2-propanodiol en lugar de (S)-3-amino-1,2-propanodiol. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (10% de rendimiento total, 4 etapas)

INTERMEDIARIO 10

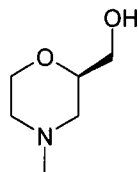
(S)-(4-Metilmorfolin-2-il)-metanol

- 33 -



Se agregó terc-butil éster del ácido (S)-2-hidroximetil-morfolina-4-carboxílico (Intermediario 8; 1,20 g, 5,52 mmol) en THF (5 mL) una suspensión de LiAlH_4 (1,30 g, 34,3 mmol) en THF anhidro (15 mL) a -10°C y se agitó bajo nitrógeno durante 15 min. El
5 baño de enfriamiento se eliminó y la mezcla de reacción se calentó cuidadosamente a reflujo durante 4h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de una mezcla de agua (4 mL) en THF (25 mL) con baño de enfriamiento de hielo. Se agregó THF (50 mL) a la mezcla de reacción, se agitó durante 15 min, se filtró y el sólido se lavó con THF (50 mL). Los filtrados combinados se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en
10 DCM (50 mL), se secaron (MgSO_4) y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar (S)-(4-metilmorfolin-2-il)-metanol (490 mg, 67%) como un aceite incoloro.

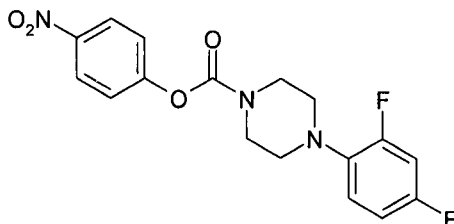
INTERMEDIARIO 11

(R)-(4-Metilmorfolin-2-il)-metanol

15

Se preparó (R)-(4-metilmorfolin-2-il)-metanol de manera similar al procedimiento descrito para el Intermediario 10, pero utilizando terc-butil éster del ácido (R)-2-hidroximetil-morfolina-4-carboxílico (Intermediario 9) en lugar de terc-butil éster del ácido (S)-2-hidroximetil-morfolina-4-carboxílico (Intermediario 8). El compuesto del título se obtuvo
20 como un aceite incoloro (560 mg, 77%).

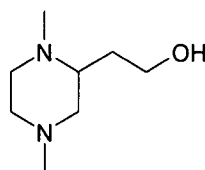
INTERMEDIARIO 12

4-Nitrofenil éster del ácido 4-(2,4-difluorofenil)-piperazina-1-carboxílico

Se disolvieron 1-(2,4-difluoro-fenil)-piperazina (3,70 g, 18,9 mmol) y trietilamina (2,8 mL, 19,8 mmol) en THF anhidro (30 mL) bajo nitrógeno y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se agregó por goteo clorofornato de 4-nitrofenilo (3,8 g, 18,9 mmol), se disolvió en THF anhidro (25 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se trituró con agua y se filtró. El sólido amarillo se recrystalizó de una mezcla de hexano y tolueno (3:7) utilizando carbón para proporcionar 4-nitrofenil éster del ácido 4-(2,4-difluorofenil)-piperazina-1-carboxílico (4,3 g, 63%) como un sólido cristalino amarillo.

10 INTERMEDIARIO 13

2-(1,4-Dimetilpiperazin-2-il)etanol

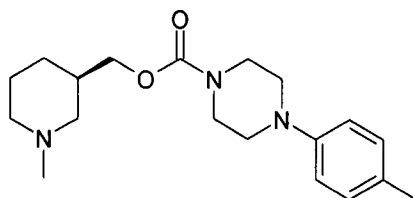


A una solución de dihidrocloruro de metil-2-piperazinaacetato (500 mg, 2,16 mmol) en dioxano (12 mL) y agua (6,0 mL) a 0 °C se agregó lentamente una solución de NaOH (182 g, 4,55 mmol) en agua (0,4 mL) seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (992 mg, 4,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se concentró al vacío. A las sales resultantes se agregó DCM (75 mL) y la suspensión se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Las sales se filtraron y se lavaron con DCM (50 mL). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar di-terc-butil éster del ácido 2-metoxicarbonilmetilpiperazina-1,4-dicarboxílico (662 mg, 85%) como un aceite amarillo claro.

A una solución agitada de di-terc-butil éster del ácido 2-metoxicarbonilmetilpiperazina-1,4-dicarboxílico (662 mg, 1,85 mmol) en THF anhidro (10 mL) a 0 °C se agregó lentamente una solución 1M de LiAlH₄ en THF (5,7 mL, 5,70 mmol). La mezcla de reacción agitada se dejó calentar a temperatura ambiente durante un período de 15 minutos antes de someterse a reflujo durante 2 horas. Después de este momento la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente mediante la adición por goteo de solución 1,0M acuosa de NaOH hasta que la efervescencia terminó. El gel resultante se

diluyó con THF (50 mL) y los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 2-(1,4-dimetilpiperazin-2-il)etanol (191 mg, 65%) como un aceite incoloro.

EJEMPLO 1

5 **4-(4-Metilfenil)piperazina-1-carboxilato de [(3R)-1-metilpiperidin-3-il]metilo**

Una solución 2M de LiAlH_4 en THF (14,0 mL, 28,0 mmol) se agregó por goteo a una solución de 3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (5,00 g, 23,2 mmol) en THF (30 mL) bajo argón a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 horas y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregó por goteo una solución de NaOH 1M ac. (4,0 mL). Se agregó agua (2 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido blanco se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar (R)-(1-metilpiperidin-3-il)metanol (3,19g, 106%) como un aceite incoloro que se utilizó sin purificación adicional.

LCMS analítica: pureza ~90% (Sistema C, $R_T = 0,46$ min), ES^+ : 130,1 $[\text{MH}]^+$.

Se suspendió hidruro de sodio (0,70 g, 60% de dispersión en aceite mineral, 17,5 mmol) en heptano (10 mL) bajo una atmósfera de argón. Se decantó el heptano y el recipiente se cargó con THF (20 mL) y se enfrió a 0 °C. Una solución de (R)-(1-metilpiperidin-3-il)metanol (0,75 g, 5,83 mmol) en THF (20 mL) se agregó por goteo, seguido de una solución de 4-(4-metilfenil)piperazina-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (Intermediario 1; 2,19 g, 6,42 mmol) en THF (20 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se desactivó con la adición por goteo de solución de NaHCO_3 sat ac. y concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 mL), se lavó con solución de NaHCO_3 sat ac. (4 x 50 mL), se secó (MgSO_4) y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente eluyendo con metanol en agua, con 1% de ácido fórmico en cada solvente, 0-25%). El residuo resultante se disolvió en DCM (50 mL) y se agitó con sólido

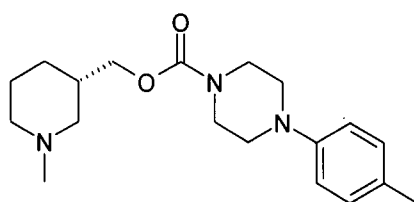
32

K₂CO₃ durante 20 min, se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de fase normal en columna (eluyendo con DCM, seguido de una mezcla 90:10 de DCM:MeOH) para proporcionar 4-(4-metilfenil) piperazina-1-carboxilato de [(3R)-1-metilpiperidin-3-il]metilo (619 mg, 32%) como un sólido marrón pálido.

- 5 HPLC analítica: pureza 99,9% (Sistema A, R_T = 4,07 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema A, R_T = 4,46 min), ES⁺: 332,5 [MH]⁺; HRMS calc. para C₁₉H₂₉N₃O₂: 331,2260, se encontró 331,2275.

EJEMPLO 2

10 4-(4-Metilfenil)piperazina-1-carboxilato de [(3S)-1-metilpiperidin-3-il]metilo



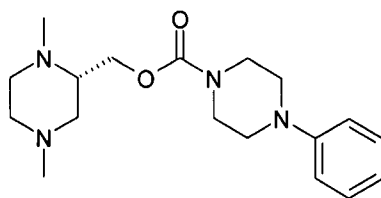
- Se disolvió (S)-(1-metilpiperidin-3-il)metanol (1,50 g, 11,6 mmol; que se preparó de conformidad con el Ejemplo 1 pero a partir de 3-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de (S)-terc-butilo en DCM (20 mL) y se enfrió a 0 °C. Se agregaron NMM (1,30 mL, 12,2 mmol) y cloroformato de nitrofenilo (2,46 g, 12,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y se agregó una solución de dihidrocloruro de 4-(4-metilfenil)piperazina (1,88 g, 7,5 mmol) y DIPEA (3,70 mL, 22,1 mmol) en DMF (40 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (300 mL) y se lavó secuencialmente con solución de Na₂CO₃ 1M ac. (5 x 200 mL), se secó (MgSO₄) y concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase normal en columna (eluyendo con DCM, seguido de una mezcla 85:15 de DCM:MeOH) seguido de HPLC de fase inversa (Advanced Chromatography Technologies ACE-122-1030 RP columna de sílice 100 x 30mm, con Ace 5 C8 (5µm), tamaño de poro 100Å, 30 mL/min, gradiente de CH₃CN en agua, con 0,1% de TFA en cada solvente, 8-38%). El residuo se disolvió en DCM (70 mL) y se agitó con K₂CO₃ sólido durante 20 min, se filtró y concentró al vacío para proporcionar aceite amarillo que se recrystalizó de heptano/EtOAc para proporcionar 4-(4-metilfenil) piperazina-1-carboxilato de [(3S)-1-metilpiperidin-3-il]metilo (521 mg, 13,5%) como un sólido blanco.

(B3)

HPLC analítica: pureza 100% (Sistema A, $R_T = 3,88$ min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema A, $R_T = 4,39$ min), ES^+ : 332,2 $[MH]^+$; HRMS calc. para $C_{19}H_{29}N_3O_2$: 331,2260, se encontró 331,2270.

5 EJEMPLO 3

4-Fenilpiperazina-1-carboxilato de [(2S)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metilo



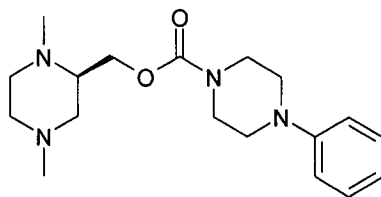
A una solución de 1,4-dimetil-(S)-2-hidroxiometil piperazina (Intermediario 3; 1,49 g, 10,3 mmol) en THF (20 mL) a 0 °C se agregó hidruro de sodio (1,24 g, 60% de dispersión en aceite mineral, 31,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante varios minutos a 0 °C y se agregó 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (Intermediario 2; 3,72 g, 11,4 mmol) en THF (20 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se desactivó con la adición por goteo de solución sat ac. de $NaHCO_3$. Se eliminó el THF al vacío, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (x3), las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con solución de $NaHCO_3$ sat ac. (x6), se secaron ($MgSO_4$) y concentraron al vacío. El residuo se suspendió en solución de agua:ácido fórmico[1:1] (20 mL), se filtró y el filtrado se purificó mediante cromatografía de fase inversa en columna (gradiente eluyendo con metanol en agua, con 1% de ácido fórmico en cada solvente, 0-15%). El residuo resultante se disolvió en DCM (50 mL) y se agitó con K_2CO_3 sólido durante 20 minutos, se filtró y concentró al vacío para proporcionar 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de [(2S)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metilo (1,25 g, 36%) como un sólido amarillo claro.

HPLC analítica: pureza 99,8% (Sistema A, $R_T = 3,50$ min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema A, $R_T = 3,86$ min), ES^+ : 333,6 $[MH]^+$; HRMS calc. para $C_{19}H_{29}N_4O_2$: 332,2212, se encontró 332,2227.

EJEMPLO 4

4-Fenilpiperazina-1-carboxilato de [(2R)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metilo

Bp.

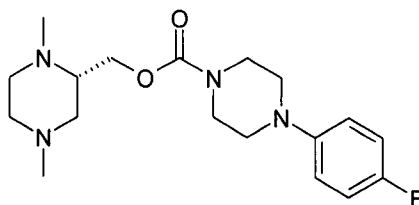


- Se suspendió hidruro de sodio (1,14 g, 60% de dispersión en aceite mineral, 28,6 mmol) en heptano (10 mL) bajo una atmósfera de argón. Se decantó el heptano y el recipiente se cargó con THF (20 mL) y se enfrió a 0 °C. Una solución de 1,4-dimetil-(R)-2-hidroximetil piperazina (Intermediario 4; 1,38 g, 9,5 mmol) en THF (20 mL) se agregó por goteo, seguido de una solución de 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (Intermediario 2; 4,06 g, 12,4 mmol) en THF (20 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 16 horas, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se desactivó con la adición por goteo de solución de NaHCO₃ sat ac. y se concentró al vacío.
- El residuo se disolvió en EtOAc (200 mL), se lavó con solución de NaHCO₃ sat ac. (4 x 50 mL), se secó (MgSO₄) y concentró al vacío. El residuo se suspendió en solución de agua:ácido fórmico[1:1] (20 mL), se filtró y el filtrado se purificó mediante cromatografía de fase inversa en columna (gradiente eluyendo con metanol en agua, con 1% de ácido fórmico en cada solvente, 0-15%). El residuo resultante se disolvió en DCM (50 mL) y se agitó con K₂CO₃ sólido durante 20 minutos, se filtró y concentró al vacío para proporcionar 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de [(2R)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metilo (1,93 g, 61%) como un sólido amarillo claro.

HPLC analítica: pureza 100% (Sistema A, R_T = 3,55 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema A, R_T = 3,90 min), ES⁺: 333,5 [MH]⁺; HRMS calc. para C₁₃H₂₈N₄O₂: 332,2212, se encontró 332,2225.

EJEMPLO 5

4-(4-Fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de [(2S)-1,4-Dimetilpiperazin-2-il]metilo



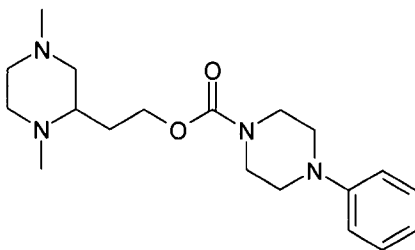
- Se disolvió cloroformato de 4-nitrofenilo (5,17 g, 25,7 mmol) en DCM (200 mL) a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregaron DIPEA (6,94

125

- g, 9,38 mL, 53,9 mmol) y 1,4-dimetil-(S)-2-hidroxiometil piperazina (Intermediario 3; 3,70 g, 25,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h y se dividió en tres volúmenes iguales. A una porción se agregó 1-(4-fluoro-fenil)-piperazina (1,53 g, 8,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 48h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (500 mL) y solución de NaOH 1,0M (200 mL). La capa orgánica se lavó con solución de NaOH 1,0M ac. (5 x 125 mL), salmuera (100 mL), se secó (MgSO₄) y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en DCM (100 mL) y se agregó resina de isocianato (3 g), la mezcla de reacción se agitó durante 14h, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en columna (LiChroprep RP-18, 40-63µm, 460 x 26mm (100 g), 30 mL/min, gradiente de 0% a 30% (durante 75 min) a 100% (durante 13 min) MeOH en agua con 1% de ácido fórmico). El residuo se desalinizó utilizando K₂CO₃ en DCM para proporcionar 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de [(2S)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metilo (1,78 g, 60,0%) como un una goma amarilla claro.
- 15 HPLC analítica: pureza 99,1% (Sistema A, R_T = 3,69 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema A, R_T = 4,10 min), ES⁺: 351,1 [MH]⁺.

EJEMPLO 6

2-(1,4-Dimetilpiperazin-2-il)etil éster del ácido 4-fenilpiperazina-1-carboxílico



20

- Se disolvió 2-(1,4-dimetilpiperazin-2-il)etanol (703 mg, 4,44 mmol) en THF anhidro (20 mL) y la solución agitada se enfrió a 0 °C antes de agregar NaH (60% de dispersión en aceite mineral; 550 mg, 13,8 mmol). La suspensión se dejó en agitación durante 10 minutos. Se agregó 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (Intermediario 2; 1,89 g, 5,77 mmol) a la mezcla de reacción, que se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de este momento la reacción se detuvo mediante el enfriamiento de la mezcla a 0 °C y desactivando cuidadosamente con solución de NaHCO₃ acuoso saturado (50 mL). El THF se eliminó al vacío y se transfirió a un embudo separador donde
- 25

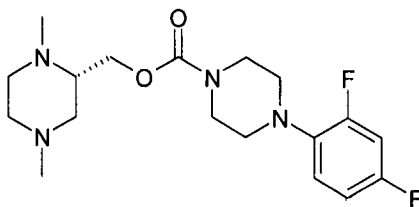
26

se extrajo el producto orgánico con EtOAc (3 x 75 mL). Los extractos orgánicos combinados se recogieron juntos y se lavaron con solución de NaHCO₃ acuoso saturado (3 x 75 mL). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y concentró al vacío para proporcionar una suspensión amarilla bruta. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en columna (LiChroprep RP-18, 40-63 µm, 460 x 26 mm (100g), 30 mL/min, gradiente de 0% a 15% (durante 70 min) a 100% (durante 5 min) MeOH en agua con 1% de ácido fórmico). La desalinización (utilizando K₂CO₃ en DCM), el filtrado y la concentración al vacío proporcionó 2-(1,4-dimetilpiperazin-2-il)etil éster del ácido 4-fenilpiperazina-1-carboxílico (236 mg, 13%) como un aceite amarillo oscuro.

- 10 HPLC analítica: pureza 100% (Sistema A, R_T = 3,50 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema A, R_T = 3,92 min), ES⁺: 347,6 [MH]⁺; HRMS calc. para C₁₉H₃₀N₄O₂: 346,2369, se encontró 346,2378.

EJEMPLO 7

- 15 **4-(2,4-Difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de [(2S)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metilo**



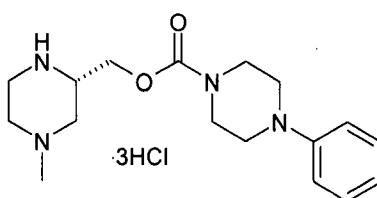
- 20 Se disolvió cloroformato de 4-nitrofenilo (5,17 g, 25,7 mmol) en DCM (200 mL) a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregaron DIPEA (6,94 g, 9,38 mL, 53,9 mmol) y 1,4-dimetil-(S)-2-hidroximetil piperazina (Intermediario 3; 3,70 g, 25,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h y se dividió en tres volúmenes iguales. A una porción se agregó 1-(2,4-difluoro-fenil)-piperazina (1,68 g, 8,5 mmol) y se agitó durante 48h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (500 mL) y solución de NaOH 1,0M ac. (200 mL). La capa orgánica se lavó con solución de NaOH 1,0M ac. (5 x 125 mL), salmuera (100 mL), se secó (MgSO₄) y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en DCM (100 mL) y se agregó resina de isocianato (3 g), la mezcla de reacción se agitó durante 14h, se filtró y los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en columna (LiChroprep RP-18, 40-63µm, 460 x 26mm (100 g), 30 mL/min, gradiente de 0% a 30% (durante 75 min) a 100% (durante 13 min) MeOH en agua

con 1% de ácido fórmico). El residuo se desalinizó utilizando K_2CO_3 en DCM para proporcionar 4-(2,4-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de [(2S)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metilo (1,23 g, 39,4%) como un una goma amarilla claro.

HPLC analítica: pureza 100% (Sistema A, $R_T = 4,12$ min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema A, $R_T = 4,53$ min), ES^+ : 369,1 $[MH]^+$; HRMS calc. para $C_{16}H_{26}F_2N_4O_2$: 368,2024, se encontró 368,2038.

EJEMPLO 8

Trihidrocloruro de 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de [(2S)-4-metilpiperazin-2-il]metilo



A una suspensión de (S)-(4-metil-piperazin-2-il)-metanol (Intermediario 5; 2,84 g, 21,7 mmol) en una mezcla de H_2O (20 mL) y dioxano (40 mL) a 0 °C se agregó solución 50% p/p ac. de NaOH (0,96 g, 24,0 mmol). Se agregó dicarbonato de di-terc-butilo (5,01 g, 22,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en THF anhidro (25 mL) y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó NaH (60% de dispersión en aceite; 4,05 g, 101 mmol) y la suspensión gris se agitó durante 10 minutos antes de agregar 4-nitro-fenil 4-fenil-piperazina-1-carboxilato (Intermediario 2; 11,2 g, 34,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se desactivó con solución de $NaHCO_3$ sat ac. (20 mL) antes de eliminar el THF al vacío. El producto orgánico se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de $NaHCO_3$ sat ac. (3 x 50 mL), se secaron ($MgSO_4$) y el solvente se eliminó al vacío. Se agregó MeOH la suspensión bruta. Los sólidos se filtraron y se lavaron con MeOH. El filtrado se concentró y se purificó en dos tandas mediante cromatografía de fase inversa en columna (LiChroprep RP-18, 40-63 μm , 460 x 26mm (100 g), 30 mL/min, gradiente de 0% a 50% (durante 75 min) MeOH en agua con 1% de ácido fórmico). El producto se desalinizó utilizando K_2CO_3 en DCM para proporcionar terc-butil éster del ácido (S)-4-metil-2-(4-fenil-piperazina-1-carboniloximetil)-piperazina-1-carboxílico (1,65 g, 18%) como un aceite marrón.

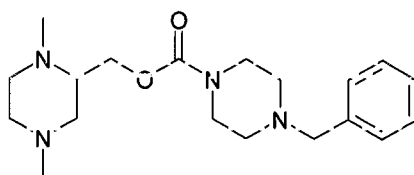
138

A una solución de terc-butil éster del ácido (S)-4-metil-2-(4-fenil-piperazina-1-carboniloximetil)-piperazina-1-carboxílico (1,65 g, 3,9 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó HCl 2M en solución de Et₂O (11,8 mL, 23,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en columna (LiChroprep RP-18, 40-63µm, 460 x 26mm (100 g), 30 mL/min, gradiente de 0% a 15% (durante 75 min) MeOH en agua con 0,1% de TFA. El material se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa (YMC ODS-A 100 x 20mm, 5µm, 25 mL/min, gradiente de 50% a 100% (durante 7 min) y de 100% (3 min) MeOH en 10% de MeOH/agua). El producto puro se agitó en solución de HCl 4M ac. (10 mL) durante 4 horas antes de concentrarse al vacío. El aceite resultante se lavó con heptano, se concentró al vacío y se secó en un horno de vacío durante la noche para proporcionar la trisal del hidrocloreuro de 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de [(2S)-4-metilpiperazin-2-il]metilo (1,63 g, 96%) como un sólido marrón pálido.

HPLC analítica: pureza 100% (Sistema A, R_T = 3,27 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema A, R_T = 3,71 min), ES⁺: 319,2 [MH]⁺; HRMS calc. para C₁₇H₂₆N₄O₂: 318,2056, se encontró 318,2071.

20 EJEMPLO 9

4-Bencilpiperazina-1-carboxilato de (1,4-dimetilpiperazin-2-il)metilo



Se disolvió 1,4-dimetil-2-hidroximetil piperazina (1,00 g, 6,94 mmol) en DCM (50 mL) a temperatura ambiente y se agregó NMM (0,74 g, 7,29 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregó 4-nitrofenilcloroformato (1,4 g, 6,94 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4h y se dividió en dos volúmenes iguales. A una porción se agregó DIPEA (1,35 g, 10,4 mmol) y 1-bencil piperazina (0,61 g, 3,47 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4h. Los solventes se eliminaron al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (300 mL) y solución de NaOH 1,0M ac. (100 mL). La capa orgánica se lavó con solución de NaOH 1,0M ac. (5 x 100 mL), salmuera (100 mL),

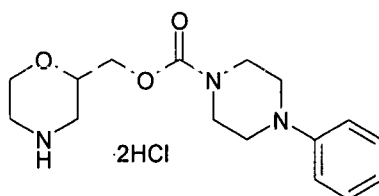
B4

se secó (MgSO_4) y los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en DCM (100 mL) y se agregó resina de isocianato, la mezcla de reacción se agitó durante 16h, se filtró y los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en columna (LiChroprep RP-18, 40-63 μm , 460 x 26mm (100 g), 30 mL/min, gradiente de 0% a 30% (durante 88 min) MeOH en agua con 1% de ácido fórmico). El residuo se desalinizó utilizando K_2CO_3 en DCM para proporcionar (1,4-dimetilpiperazin-2-il)metil 4-bencilpiperazina-1-carboxilato (0,32 g, 26,3%) como un aceite amarillo claro.

HPLC analítica: pureza 100% (Sistema A, $R_T = 2,94$ min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema A, $R_T = 3,40$ min), ES^+ : 347,2 $[\text{MH}]^+$; HRMS calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$: 346,2369, se encontró 346,2382.

EJEMPLO 10

Dihidrocloreuro de 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de morfolin-2-ilmetilo



Se disolvió *tert*-butil éster del ácido 2-hidroxiometil-morfolina-4-carboxílico (4,13 g, 19,0 mmol) en THF anhidro (20 mL) y la solución se enfrió a 0 °C. Se agregó NaH (60% de dispersión en aceite; 2,28 g, 57,0 mmol) y la suspensión gris se agitó durante 10 minutos antes de agregar 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (Intermediario 2; 7,46g, 22,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se agregó 1,5 equivalentes de NaH (60% de dispersión en aceite) (1,14 g, 28,5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se desactivó con solución de NaHCO_3 sat ac. (50 mL) antes de eliminar el THF al vacío. El producto orgánico se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de NaHCO_3 sat ac. (3 x 50 mL), se secaron (MgSO_4) y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en columna (LiChroprep RP-18, 40-63 μm , 460 x 36mm (200g), 30 mL/min, gradiente de 0% a 80% (durante 120 mins) MeOH en agua con 1% de ácido fórmico) para proporcionar *tert*-butil éster del ácido 2-(4-fenilpiperazina-1-carboniloximetil)-morfolina-4-carboxílico (6,67 g, 87% de rendimiento) como un aceite marrón oscuro.

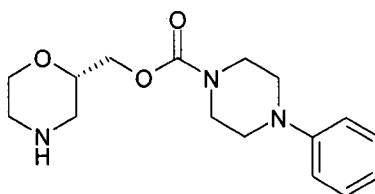
40

A una solución de terc-butil éster del ácido 2-(4-fenilpiperazina-1-carboniloximetil)-
morfolina-4-carboxílico (6,67 g, 16,5 mmol) en MeOH (10 mL) se agregó HCl 2M en
solución de Et₂O (16,5 mL, 32,9 mmol). La solución marrón se agitó a temperatura
5 ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se
purificó mediante cromatografía de fase inversa en columna (LiChroprep RP-18, 40-63µm,
460 x 26mm (100 g), 30 mL/min, gradiente de 0% a 15% (durante 75 min) MeOH en agua
con 0,1% de TFA). La muestra pura se agitó en una solución de HCl 4M ac. (20 mL)
durante la noche antes de concentrarse al vacío. El aceite amarillo resultante se lavó con
10 heptano, se concentró al vacío y se secó en un horno de vacío durante la noche para
proporcionar la sal del dihidrocloruro de 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de morfolin-2-
ilmetilo (4,72 g, 76%) como un sólido amarillo claro.

HPLC analítica: pureza 99,6% (Sistema A, R_T = 3,57 min); LCMS analítica: pureza 100%
(Sistema A, R_T = 3,90 min), ES⁺: 306,5 [MH]⁺; HRMS calc. para C₁₆H₂₃N₃O₃: 305,1739,
15 se encontró 305,1749.

EJEMPLO 11

4-fenilpiperazina-1-carboxilato de (2S)-morfolin-2-ilmetilo



20 Se agregó terc-butil éster del ácido (S)-2-hidroxiometil-morfolina-4-carboxílico
(Intermediario 8; 100 mg, 0,46 mmol) a una suspensión de NaH (60% de dispersión en
aceite; 55,0 mg, 1,38 mmol) en THF anhidro (5 mL) y se agitó bajo nitrógeno durante 30
min. Se agregaron 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (Intermediario 2, 180
mg, 0,55 mmol) y THF (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente
25 durante 48h. La mezcla de reacción se filtró a través celite y el sólido se lavó con THF (10
mL). Los filtrados se combinaron y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó
mediante cromatografía en columna (fase normal sílice, columna de 5g Isolute-Si,
gradiente de 10% a 30% de EtOAc en hexano) para proporcionar terc-butil éster del ácido
(2S)-(4-fenilpiperazina-1-carboniloximetil)-morfolina-4-carboxílico (180 mg, 96%) como
30 un aceite incoloro.

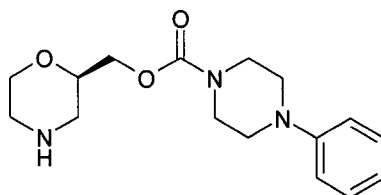
m1

Se disolvió *tert*-butil éster del ácido (2*S*)-(4-fenilpiperazina-1-carboniloximetil)-morfolina-4-carboxílico (180 mg, 0,44 mmol) en DCM (2 mL) y se agregó TFA (3 mL, 10% en DCM). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes se eliminaron al vacío. Se agregó heptano y el solvente se eliminó al vacío. Se agregó K₂CO₃ (500 mg, 3,6 mmol) a una solución del residuo en DCM (2 mL), se agitó durante 30 min antes de agregar agua (0,3 mL) y se agitó durante 1h. La mezcla se filtró, el filtrado se secó (Na₂SO₄) y los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, columna de 5g Isolute-Si, EtOAc en hexano (1:1) seguido de 1-10% de MeOH en EtOAc). El residuo se secó al vacío para proporcionar 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de (2*S*)-morfolin-2-ilmetilo (101 mg, 75%) como un sólido blanco.

HPLC analítica: pureza 98,9% (Sistema B, R_T = 6,63 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 6,57 min), ES⁺: 306,7 [MH]⁺; HRMS calc. para C₁₆H₂₃N₃O₃: 305,1739, se encontró 305,1753.

EJEMPLO 12

4-fenilpiperazina-1-carboxilato de (2*R*)-morfolin-2-ilmetilo



Se agregó *tert*-butil éster del ácido (R)-2-hidroximetil-morfolina-4-carboxílico (Intermediario 9; 100 mg, 0,46 mmol) a una suspensión de NaH (60% de dispersión en aceite; 55,0 mg, 1,38 mmol) en THF anhidro (5 mL) y se agitó bajo nitrógeno durante 30 min. Se agregó 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (Intermediario 2; 180 mg, 0,55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48h. La mezcla de reacción se filtró a través celite y el sólido se lavó con THF (10 mL). Los filtrados se combinaron y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, sílice, columna de 5g Isolute-Si, gradiente de 10% a 50% de EtOAc en hexano) para proporcionar *tert*-butil éster del ácido (2*R*)-(4-fenilpiperazina-1-carboniloximetil)-morfolina-4-carboxílico (170 mg, 91%) como un aceite amarillo claro.

142

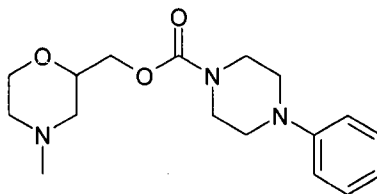
Se disolvió terc-butil éster del ácido (2R)-(4-fenilpiperazina-1-carboniloximetil)-
morfolina-4-carboxílico (130 mg, 0,32 mmol) en DCM (2 mL) y se agregó TFA (3 mL,
10% en DCM). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

- 5 Los solventes se eliminaron al vacío. Se agregó heptano y el solvente se eliminó al vacío.
Se agregó K_2CO_3 (500 mg, 3,6 mmol) a una solución del residuo en DCM (2 mL) y se
agitó durante 30 min antes de agregar agua (0,3 mL) y se agitó durante 1h. La mezcla se
filtró, el filtrado se secó (Na_2SO_4) y los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se
purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, columna de 5g Isolute-Si,
10 EtOAc en hexano (1:1) seguido de 1-10% de MeOH en EtOAc). El residuo se secó al
vacío para proporcionar 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de (2R)-morfolin-2-ilmetilo (57
mg, 58%) como un sólido blanco.

- HPLC analítica: pureza 99,8% (Sistema B, $R_T = 6,63$ min); LCMS analítica: pureza 100%
(Sistema B, $R_T = 6,54$ min), ES^+ : 306,7 $[MH]^+$; HRMS calc. para $C_{16}H_{23}N_3O_3$: 305,1739,
15 se encontró 305,1753.

EJEMPLO 13

4-Fenilpiperazina-1-carboxilato de (4-metilmorfolin-2-il)metilo

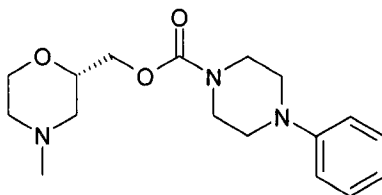


- 20 Se disolvieron 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de morfolin-2-ilmetilo (no sal de HCl del
Ejemplo 10; 1,00 g, 3,27 mmol) y 37% de formaldehído en agua (1,97 g, 1,82 mL, 65,5
mmol) en MeOH (20 mL) a temperatura ambiente seguido de la adición de
triacetoxiborohidruro de sodio (2,78 g, 13,1 mmol) en porciones durante 5 minutos. La
mezcla de reacción se agitó durante 2h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la
25 adición de solución de Na_2CO_3 sat. ac. Los solventes se eliminaron al vacío y la fase
acuosa residual se cargó en un cartucho Isolute HM-N de 20 mL. El producto deseado se
eluyó con DCM (200 mL) y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar 4-
fenilpiperazina-1-carboxilato de (4-metilmorfolin-2-il)metilo (0,93 g, 88,9%) como una
goma incolora.

MB

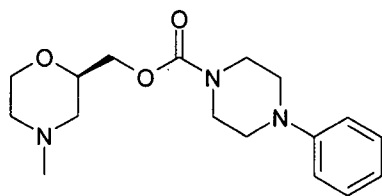
HPLC analítica: pureza 99,5% (Sistema A, $R_T = 3,64$ min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema A, $R_T = 4,01$ min), ES^+ : 320,1 $[MH]^+$; HRMS calc. para $C_{17}H_{25}N_3O_3$: 319,1896, se encontró 319,1899.

5 EJEMPLO 14

4-Fenilpiperazina-1-carboxilato de [(2S)-4-metilmorfolin-2-il]metilo

- Se agregó (S)-(4-metil-morfolin-2-il)-metanol (Intermediario 10; 100 mg, 0,76 mmol) una suspensión de NaH (60% de dispersión en aceite; 90,0 mg, 2,28 mmol,) en THF anhidro (7 mL) y se agitó bajo nitrógeno durante 30 min. Se agregó 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (Intermediario 2; 300 mg, 0,92 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el sólido se lavó con THF (10 mL). Los filtrados se combinaron y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal sílice, columna de 5g Isolute-Si, gradiente de 1-5% de MeOH en DCM) y mediante HPLC de fase inversa (YMC ODS-A 100 x 20 mm, 5 μ m, 25 mL/min, gradiente de 20% a 100% (durante 7 min) y 100% (3 min) de MeOH en 10% de MeOH/agua). El producto puro se recogió en DCM (5 mL), se filtró y se secó al vacío para proporcionar 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de [(2S)-4-metilmorfolin-2-il]metilo (50 mg, 20%) como una goma incolora.
- HPLC analítica: pureza 99,4% (Sistema A, $R_T = 3,65$ min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema A, $R_T = 3,66$ min), ES^+ : 320,3 $[MH]^+$; HRMS calc. para $C_{17}H_{25}N_3O_3$: 319,1896, se encontró 319,1909.

EJEMPLO 15

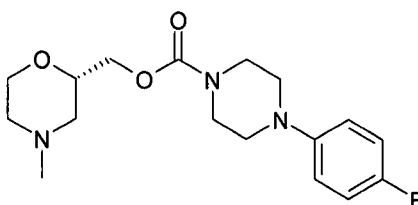
25 **4-Fenilpiperazina-1-carboxilato de [(2R)-4-metilmorfolin-2-il]metilo**

Se agregó (R)-(4-metil-morfolin-2-il)-metanol (Intermediario 11; 100 mg, 0,76 mmol) a una suspensión de NaH (60% de dispersión en aceite; 90,0 mg, 2,28 mmol) en THF anhidro (7 mL) y se agitó bajo nitrógeno durante 30 min. Se agregó 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (Intermediario 2; 300 mg, 0,92 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48h. La mezcla de reacción se filtró a través celite y el sólido se lavó con THF (10 mL). Los filtrados se combinaron y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal sílice, columna de 5g Isolute-Si, gradiente de 1-5% de MeOH en DCM). Los solventes se eliminaron al vacío para proporcionar 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de [(2R)-4-metilmorfolin-2-il]metilo (175 mg, 72%) como un una goma amarilla claro.

HPLC analítica: pureza 99,8% (Sistema B, $R_T = 6,84$ min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema A, $R_T = 3,67$ min), ES^+ : 320,5 $[MH]^+$; HRMS calc. para $C_{17}H_{25}N_3O_3$: 319,1896, se encontró 319,1895.

15 EJEMPLO 16

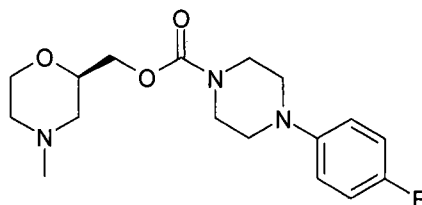
4-(4-Fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de [(2S)-4-metilmorfolin-2-il]metilo



Se agregó (S)-(4-metil-morfolin-2-il)-metanol (Intermediario 10; 100 mg, 0,76 mmol) una suspensión de NaH (60% de dispersión en aceite; 90,0 mg, 2,28 mmol) en THF anhidro (7 mL) y se agitó bajo nitrógeno durante 30 min. Se agregó 4-nitrofenil éster del ácido 4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carboxílico (Intermediario 6; 314 mg, 0,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48h. La mezcla de reacción se filtró a través celite y el sólido se lavó con THF (10 mL). Los filtrados se combinaron y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal sílice, columna de 5 g Isolute-Si, gradiente de 1-5% de MeOH en DCM) y los solventes se eliminaron al vacío para proporcionar 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de [(2S)-4-metilmorfolin-2-il]metilo (130 mg, 51%) como un sólido marrón claro.

HPLC analítica: pureza 96,0% (Sistema B, $R_T = 7,46$ min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema A, $R_T = 3,97$ min), ES^+ : 338,6 $[MH]^+$; HRMS calc. para $C_{17}H_{24}FN_3O_3$: 337,1802, se encontró 337,1814,

5 EJEMPLO 17

4-(4-Fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de [(2R)-4-metilmorfolin-2-il]metilo

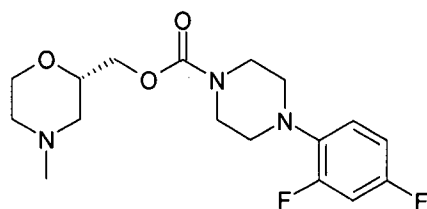
Se agregó (R)-(4-metil-morfolin-2-il)-metanol (Intermediario 11; 100 mg, 0,76 mmol) a una suspensión de NaH (60% de dispersión en aceite; 90,0 mg, 2,28 mmol) en THF anhidro (7 mL) y se agitó bajo nitrógeno durante 30 min. Se agregó 4-nitrofenil éster del ácido 4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carboxílico (Intermediario 6; 314 mg, 0,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48h. La mezcla de reacción se filtró a través celite y el sólido se lavó con THF (10 mL). Los filtrados se combinaron y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal sílice, columna de 5 g Isolute-Si, gradiente de 1-5% de MeOH en DCM) y HPLC de fase inversa (YMC ODS-A 100 x 20 mm, 5 μ m, 25 mL/min, gradiente de 20% a 100% (durante 7 min) y 100% (3 min) MeOH en 10% de MeOH/agua). El producto puro se recogió en DCM (5 mL), se filtró y se secó al vacío para proporcionar 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de [(2R)-4-metilmorfolin-2-il]metilo (100 mg, 28%) como una goma incolora.

HPLC analítica: pureza 99,7% (Sistema A, $R_T = 3,97$ min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema A, $R_T = 3,94$ min), ES^+ : 338,3 $[MH]^+$; HRMS calc. para $C_{17}H_{24}FN_3O_3$: 337,1802, se encontró 337,1815.

25 EJEMPLO 18

4-(2,4-Difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de [(2S)-4-metilmorfolin-2-il]metilo

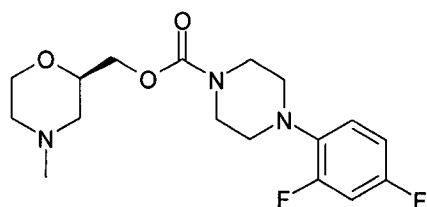
myb



Se agregó (S)-(4-metilmorfolin-2-il)-metanol (Intermediario 10; 100 mg, 0,76 mmol) a una suspensión de NaH (60% de dispersión en aceite; 90,0 mg, 2,28 mmol) en THF anhidro (7 mL) y se agitó bajo nitrógeno durante 30 min. Se agregó 4-nitrofenil éster del ácido 4-(2,4-difluorofenil)-piperazina-1-carboxílico (Intermediario 12, 330 mg, 0,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48h. La mezcla de reacción se filtró a través celite y el sólido se lavó con THF (10 mL). Los filtrados se combinaron y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal sílice, columna de 5 g Isolute-Si, gradiente de 1-5% de MeOH en DCM) y los solventes se eliminaron al vacío para proporcionar 4-(2,4-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de [(2S)-4-metilmorfolin-2-il]metilo (104 mg, 38%) como una goma incolora. HPLC analítica: pureza 99,3% (Sistema B, $R_T = 8,55$ min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema B, $R_T = 8,32$ min), ES^+ : 356,7 $[MH]^+$; HRMS calc. para $C_{17}H_{23}F_2N_3O_3$: 355,1707, se encontró 355,1724.

EJEMPLO 19

4-(2,4-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de [(2R)-4-metilmorfolin-2-il]metilo



Se agregó (R)-(4-metilmorfolin-2-il)-metanol (Intermediario 11; 100 mg, 0,76 mmol) una suspensión de NaH (60% de dispersión en aceite; 90,0 mg, 2,28 mmol) en THF anhidro (7 mL) y se agitó bajo nitrógeno durante 30 min. Se agregó 4-nitrofenil éster del ácido 4-(2,4-difluorofenil)-piperazina-1-carboxílico (Intermediario 12; 330 mg, 0,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48h. La mezcla de reacción se filtró a través celite y el sólido se lavó con THF (10 mL). Los filtrados se combinaron y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal sílice, columna de 5 g Isolute-Si, gradiente de 1-5% de MeOH en DCM) y los

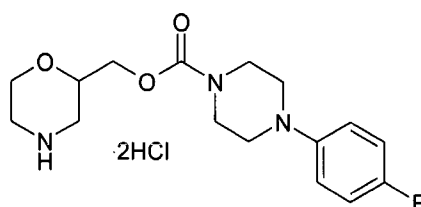
solventes se eliminaron al vacío para proporcionar 4-(2,4-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de [(2R)-4-metilmorfolin-2-il]metilo (87 mg, 32%) como una goma incolora.

HPLC analítica: pureza 100% (Sistema B, $R_T = 8,57$ min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema A, $R_T = 4,62$ min), ES^+ : 356,4 $[MH]^+$; HRMS calc. para $C_{17}H_{23}F_2N_3O_3$:

5 355,1707, se encontró 355,1722.

EJEMPLO 20

Dihidrocloreuro de 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de morfolin-2-ilmetilo



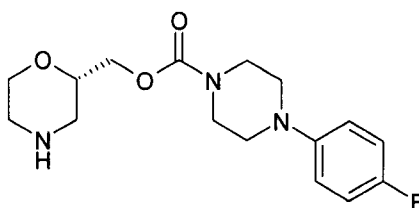
- 10 Se disolvió *tert*-butil éster del ácido 2-hidroximetil-morfolina-4-carboxílico (2,17 g, 10 mmol) en THF anhidro (50 mL) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se agregó NaH (60% de dispersión en aceite; 0,40 g, 10 mmol) y se agitó durante 10 minutos antes de agregar 4-nitrofenil éster del ácido 4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carboxílico (Intermediario 6; 3,45 g, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente
- 15 durante la noche y se desactivó cuidadosamente mediante la adición por goteo de una mezcla de agua (1 mL) / THF (10 mL) antes de eliminar el THF al vacío. El residuo se suspendió entre Na_2CO_3 sat ac. (50 mL) y EtOAc (200 mL). La capa orgánica se lavó con Na_2CO_3 sat ac. (5 x 50 mL), se secó ($MgSO_4$) y se secó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en columna (LiChroprep RP-18, 40-63 μ m, 460 x 26mm (100 g), 30 mL/min, gradiente de 0% a 60% (durante 60 min) MeOH en agua) para proporcionar ~80% de material puro mediante HPLC. El Intermediario bruto se disolvió en DCM (100 mL) y TFA (10 mL, sobrante) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se volvió a purificar mediante cromatografía de fase inversa en columna (LiChroprep RP-18, 40-63 μ m, 460 x 26mm (100 g), 30 mL/min, gradiente de 0% a 20% (durante 70 min) y se mantuvo a 20% (durante 120 min) de MeOH en agua con 1% de ácido fórmico. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se desalinizó utilizando K_2CO_3 en DCM. El residuo se disolvió en DCM y HCl (2M en Et_2O , 3,2 mL, 6,4 mmol), se secó en un horno de vacío durante la noche para
- 20
- 25

proporcionar la sal del dihidrocloruro de 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de morfolin-2-ilmetilo (2,30 g, 58%) como una goma incolora.

HPLC analítica: pureza 97,5% (Sistema A, $R_T = 3,90$ min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema A, $R_T = 4,27$ min), ES^+ : 324,1 $[MH]^+$; HRMS calc. para $C_{16}H_{22}FN_3O_3$: 323,1645, se encontró 323,1660.

EJEMPLO 21

4-(4-Fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (2S)-morfolin-2-ilmetilo



- 10 Se agregó terc-butil éster del ácido (S)-2-hidroximetil-morfolina-4-carboxílico (Intermediario 8; 100 mg, 0,46 mmol) a una suspensión de NaH (60% de dispersión en aceite; 55,0 mg, 1,38 mmol) en THF anhidro (2 mL) y se agitó bajo nitrógeno durante 30 min. Se agregó 4-nitrofenil éster del ácido 4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carboxílico (Intermediario 6; 191 mg, 0,55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48h. La mezcla de reacción se filtró a través celite y el sólido se lavó con THF (10 mL). Los filtrados se combinaron y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal sílice, columna de 5 g de Isolute-Si, gradiente de 10% a 50% de EtOAc en hexano) para proporcionar terc-butil éster del ácido (2S)-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazina-1-carboniloximetil]-morfolina-4-carboxílico (200 mg, cuantitativo) como un aceite amarillo claro.

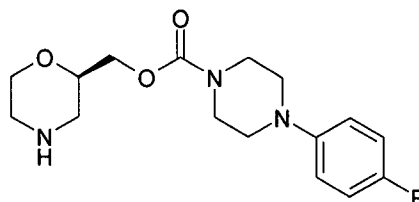
- 25 Se disolvió terc-butil éster del ácido (2S)-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazina-1-carboniloximetil]-morfolina-4-carboxílico (200 mg, 0,46 mmol) en DCM (2 mL) y se agregó TFA (3 mL, 10% en DCM). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes se eliminaron al vacío. Se agregó heptano y el solvente se eliminó al vacío. Se agregó K_2CO_3 (500 mg, 3,6 mmol) a una solución del residuo en DCM (2 mL) y se agitó durante 30 min antes de agregar agua (0,3 mL) y se agitó durante 1h. La mezcla se filtró, el filtrado se secó (Na_2SO_4) y los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, columna de 5 g

Isolute-Si, EtOAc en hexano (1:1) seguido de 1-10% de MeOH en EtOAc). El residuo se secó al vacío para proporcionar 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (2S)-morfolin-2-ilmetilo (135 mg, 89%) como un sólido blanco.

HPLC analítica: pureza 98,2% (Sistema B, $R_T = 7,23$ min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema B, $R_T = 7,12$ min), ES^+ : 324,7 $[MH]^+$; HRMS calc. para $C_{16}H_{22}FN_3O_3$: 323,1645, se encontró 323,1659.

EJEMPLO 22

4-(4-Fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (2R)-morfolin-2-ilmetilo



Se agregó terc-butil éster del ácido (R)-2-hidroxiometil-morfolina-4-carboxílico (Intermediario 9; 100 mg, 0,46 mmol) una suspensión de NaH (60% de dispersión en aceite; 55,0 mg, 1,38 mmol) en THF anhidro (2 mL) y se agitó bajo nitrógeno durante 30 min. Se agregó 4-nitrofenil éster del ácido 4-(4-Fluorofenil)-piperazina-1-carboxílico (Intermediario 6; 191 mg, 0,55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48h. La mezcla de reacción se filtró a través celite y el sólido se lavó con THF (10 mL). Los filtrados se combinaron y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal sílice, columna de 5 g Isolute-Si, gradiente de 10% a 50% de EtOAc en hexano) para proporcionar terc-butil éster del ácido (2R)-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazina-1-carboniloximetil]-morfolina-4-carboxílico (130 mg, 67%) como un aceite incoloro.

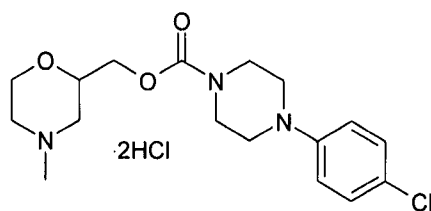
Se disolvió terc-butil éster del ácido (2R)-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazina-1-carboniloximetil]-morfolina-4-carboxílico (120 mg, 0,40 mmol) en DCM (2 mL) y se agregó TFA (3 mL, 10% en DCM). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes se eliminaron al vacío. Se agregó heptano y los solventes se eliminaron al vacío. Se agregó K_2CO_3 (500 mg, 3,6 mmol) a una solución del residuo en DCM (2 mL) y se agitó durante 30 min antes de agregar agua (0,3 mL) y se agitó durante 1h. La mezcla se filtró, el filtrado se secó (Na_2SO_4) y los solventes se eliminaron al vacío.

El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, columna de 5 g Isolute-Si, EtOAc en hexano (1:1) seguido de 1-10% de MeOH en EtOAc). El residuo se secó al vacío para proporcionar 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (2R)-morfolin-2-ilmetilo (117 mg, 91%) como un sólido blanco.

- 5 HPLC analítica: pureza 99,3% (Sistema B, $R_T = 7,25$ min); LCMS analítica: pureza 97,9% (Sistema B, $R_T = 7,13$ min), ES^+ : 324,6 $[MH]^+$; HRMS calc. para $C_{16}H_{22}FN_3O_3$: 323,1645, se encontró 323,1659.

EJEMPLO 23

- 10 **Dihidrocloruro de 4-(4-clorofenil)piperazina-1-carboxilato de (4-Metilmorfolin-2-il)metilo**

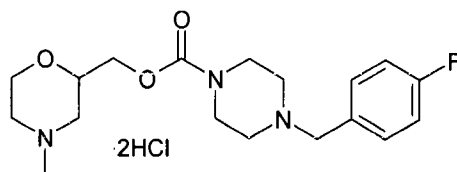


- Se disolvieron (4-metil-morfolin-2-il)-metanol (1,05 g, 8,0 mmol) y DIPEA (2,79 ml, 16,0 mmol) en DCM (80 mL) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregó clorofornato de p-nitrofenilo (3,23 g, 16,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2h. La mezcla de reacción se dividió en 4 cargas y se concentró al vacío. Una porción se disolvió en DMF (20 mL), se agregó dihidrocloruro de 1-(4-clorofenil)-piperazina (539 mg, 2 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en DCM (30 mL). La capa orgánica se lavó con solución de Na_2CO_3 1,0M (3 x 30 mL), se secó ($MgSO_4$) y los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, 20 g, Strata SI-1, tubo giga de sílice, 20 mL/min, gradiente de 0% a 5% de MeOH en DCM, residuo cargado seco). Los solventes se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en DCM (50 mL), se filtró y se agregó HCl 2M en Et_2O (2 mL, 4 mmol). Los solventes se eliminaron al vacío y el sólido resultante se secó en un horno de vacío durante la noche para proporcionar la sal del dihidrocloruro de 4-(4-clorofenil)piperazina-1-carboxilato de (4-metilmorfolin-2-il)metilo (0,510 g, 60%) como un sólido blanco.

HPLC analítica: pureza 100% (Sistema A, $R_T = 4,69$ min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema A, $R_T = 5,12$ min), ES^+ : 354,4 $[MH]^+$; HRMS calc. para $C_{17}H_{24}ClN_3O_3$: 353,1506, se encontró 353,1516.

5 EJEMPLO 24

Dihidrocloreuro de 4-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxilato de (4-metilmorfolin-2-il)metilo



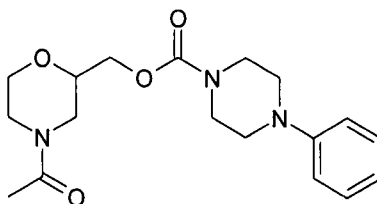
- Se disolvieron (4-metil-morfolin-2-il)-metanol (1,05 g, 8,0 mmol) y DIPEA (2,79 ml, 16,0 mmol en DCM (80 mL), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregó clorofornato de p-nitrofenilo (3,23 g, 16,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2h. La mezcla de reacción se dividió en 4 cargas y se concentró al vacío. Una porción se disolvió en DMF (20 mL) y se agregó 1-(4-fluorobencil)-piperazina (0,39 g, 2 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24h. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió en DCM (30 mL). La capa orgánica se lavó con solución de Na_2CO_3 1,0M (3 x 30 mL), se secó ($MgSO_4$) y los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, 20 g, Strata SI-1, tubo giga de sílice, 20 mL/min, gradiente de 0% a 5% de MeOH en DCM, residuo cargado seco). Los solventes se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en DCM (50 mL), se filtró y se agregó HCl 2M en Et_2O (2 mL, 4 mmol). El solvente se eliminó al vacío y el residuo se secó en un horno de vacío durante la noche para proporcionar la sal del dihidrocloreuro de 4-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxilato de (4-metilmorfolin-2-il)metilo (0,375 g, 44%) como un sólido blanco.
- HPLC analítica: pureza 99,2% (Sistema A, $R_T = 3,13$ min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema A, $R_T = 3,60$ min), ES^+ : 352,5 $[MH]^+$.

EJEMPLO 25

4-Fenilpiperazina-1-carboxilato de (4-acetilmorfolin-2-il)metilo

- 56 -

152

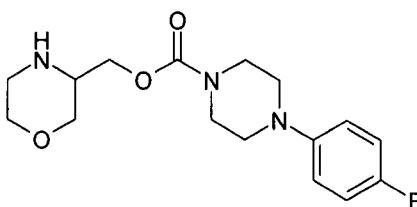


A una solución agitada de dihidrocloruro de 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de morfolin-2-ilmetilo (Ejemplo 10; 0,52 g, 1,40 mmol) en piridina (2,25 mL, 27,7 mmol) se agregó lentamente cloruro de acetilo (0,15 mL, 2,10 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h antes de eliminar la piridina al vacío y el residuo resultante se diluyó con solución de NaHCO₃ sat ac. (50 mL). El producto orgánico se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de NaHCO₃ sat ac. (3 x 50 mL), se secaron (MgSO₄) y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, 20 g, Strata SI-1, tubo giga de sílice, 20 mL/min, gradiente de 0% a 5% de MeOH en EtOAc). Los solventes se eliminaron al vacío y se secó en un horno de vacío durante la noche para proporcionar 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de (4-acetilmorfolin-2-il)metilo (0,38 g, 78%) como un aceite marrón pálido.

HPLC analítica: pureza 99,0% (Sistema A, R_T = 4,34 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema A, R_T = 4,60 min), ES⁺: 348,5 [MH]⁺; HRMS calc. para C₁₃H₂₃N₃O₄: 347,1845, se encontró 347,1859.

EJEMPLO 26

4-(4-Fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de morfolin-3-ilmetilo



Se suspendió NaH (60% en aceite, previamente lavado con hexano; 1,30 g, 31,7 mmol) en THF anhidro (50 mL) bajo nitrógeno y la mezcla de reacción se enfrió a -10 °C, agitándose. Una solución de terc-butil éster del ácido 3-hidroximetil-morfolina-4-carboxílico (Intermediario 7; 2,30 g, 10,6 mmol) en THF (50 mL) se agregó por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0 °C. Se agregó 4-nitrofenil éster del ácido 4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carboxílico (Intermediario 6; 4,38 g, 12,7 mmol) y la mezcla

153

de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó una solución de NaHCO_3 sat ac. (10 mL) y los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se repartió entre agua y EtOAc y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 sat ac. (3 x 100 mL), se secaron (MgSO_4) y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna normal (Apollo sílice, 40-63 μm , 60A) eluyendo con EtOAc/hexano. El material impuro se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida de fase normal utilizando 1% de MeOH en DCM para proporcionar terc-butil éster del ácido 3-[4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carboniloximetil]-morfolina-4-carboxílico (3,05 g, 68%).

10

Se agitó terc-butil éster del ácido 3-[4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carboniloximetil]-morfolina-4-carboxílico (2,98 g, 7,04 mmol) en DCM (30 mL) a 0 °C. Se agregó por goteo TFA (6 mL) disuelto en DCM (24 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre DCM (30 mL) y NaHCO_3 acuoso (5 g en 30 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 mL), se secó (MgSO_4) y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de morfolin-3-ilmetilo (2,18g, 96%) como un sólido blanco.

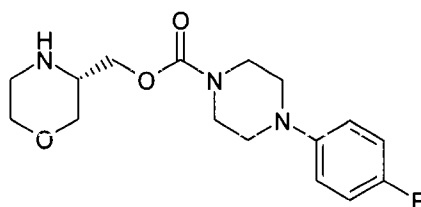
15

HPLC analítica: pureza 98,3% (Sistema A, $R_T = 3,88$ min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema A, $R_T = 4,27$ min), ES^+ : 324,0 $[\text{MH}]^+$; HRMS calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_3$: 323,1645, se encontró 323,1661.

20

EJEMPLO 27

4-(4-Fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (3S)-morfolin-3-ilmetilo



25

Se suspendió NaH (60% en aceite, previamente lavado con hexano; 2,76 g, 69,0 mmol) en THF anhidro (100 mL) bajo nitrógeno y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, agitándose. Se agregó por goteo una solución de terc-butil éster del ácido de (S)-3-hidroxiometil-morfolina-4-carboxílico (5,00 g, 23,0 mmol) en THF (100 mL). La mezcla de reacción se

184

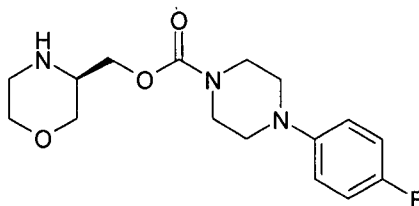
agitó durante 30 minutos a 0 °C. Se agregó 4-nitrofenil éster del ácido 4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carboxílico (Intermediario 6; 10,0 g, 29,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente antes de reposar durante 24h. La mezcla de reacción se enfrió a 5-10 °C. Se agregó una solución acuosa al 10% de NaHCO₃ (22 mL) y los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (700 mL) y solución acuosa al 10% de NaHCO₃ (200 mL) / agua (400 mL). La capa de EtOAc se secó (MgSO₄) y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal sílice, columna de 100 g Isolute-Si, gradiente de EtOAc en hexano). El residuo se disolvió en DCM y se evaporó al vacío y se repitió antes de secarse al vacío para proporcionar terc-butil éster del ácido (3S)-3-[4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carboniloximetil]-morfolina-4-carboxílico (8,19 g, 84%) como una goma naranja.

Se agitó terc-butil éster del ácido (3S)-3-[4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carboniloximetil]-morfolina-4-carboxílico (8,19 g, 19,3 mmol) en DCM (96 mL) a -5 a 0 °C. Se agregó por goteo TFA (28,9 mL) disuelto en DCM (67 mL) y el enfriamiento se mantuvo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 20h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con heptano (200 mL) y se separó una goma roja amarronada. La goma se secó al vacío y se lavó con heptano (200 mL). El residuo se repartió entre DCM (450 mL) y NaHCO₃ 1,2M acuoso (135 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 225 mL). Los extractos DCM combinados se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (3S)-morfolin-3-ilmetilo (5,83g, 93%) como un sólido beige.

HPLC analítica: pureza 99,5% (Sistema A, R_T = 3,86 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema A, R_T = 3,82 min), ES⁺: 324,7 [MH]⁺; HRMS calc. para C₁₆H₂₂FN₃O₃: 323,1645, se encontró 323,1652.

EJEMPLO 28

4-(4-Fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (3R)-morfolin-3-ilmetilo



PS

Se suspendió NaH (60% en aceite, previamente lavado con hexano; 1,38 g, 34,5 mmol) en THF anhidro (50 mL) bajo nitrógeno, la mezcla de reacción se enfrió a -5 °C, agitándose y se agregó por goteo una solución de terc-butil éster del ácido (R)-3-hidroximetil-morfolina-4-carboxílico (2,50 g, 11,5 mmol) en THF (50 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 a 3 °C. Se agregó 4-nitrofenil éster del ácido 4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carboxílico (Intermediario 6; 5,01 g, 14,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo y se agregó una solución al 10% ac. de NaHCO₃ (11 mL). Los solventes se eliminaron al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (350 mL) y solución al 10% ac. de NaHCO₃ (100 mL) / agua (200 mL). La capa de EtOAc se secó (MgSO₄) y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal sílice, columna de 70 g Isolute-Si, gradiente de EtOAc en hexano). El residuo se disolvió en DCM y se evaporó al vacío y se repitió una vez antes de secarse al vacío para proporcionar terc-butil éster del ácido (3R)-3-[4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carboniloximetil]-morfolina-4-carboxílico (2,80 g) como una goma amarilla pálido.

Este procedimiento se repitió en una porción adicional de terc-butil éster del ácido (R)-3-hidroximetil-morfolina-4-carboxílico (2,50 g, 11,5 mmol). Después de volver a purificar las fracciones impuras de ambas partidas, se obtuvieron 8,17 g (83,9%) de terc-butil éster del ácido (3R)-3-[4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carboniloximetil]-morfolina-4-carboxílico.

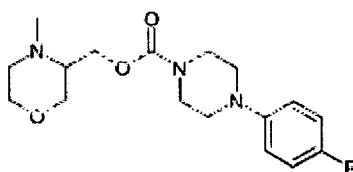
Se agitó terc-butil éster del ácido (3R)-3-[4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carboniloximetil]-morfolina-4-carboxílico (5,07 g, 12,0 mmol) en dioxano seco (35 mL) a temperatura ambiente y se agregó por goteo HCl en dioxano (4M; 15 mL, 60 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24h a temperatura ambiente. Se agregó una porción adicional de HCl en dioxano (4M; 10 mL, 40 mmol) y se agitó durante la noche. El dioxano se decantó y la goma residual se lavó con dioxano (x 3) y Et₂O (x 2). El residuo se repartió entre DCM (300 mL) y NaHCO₃ 1,2M acuoso y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 200 mL). Los extractos DCM combinados se secaron (Na₂SO₄) y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se disolvió en DCM y se secó al vacío para proporcionar 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (3R)-morfolin-3-ilmetilo (3,87 g, cuant.) como un sólido blanquecino.

v8b

HPLC analítica: pureza 100% (Sistema A, $R_T = 3,87$ min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema A, $R_T = 3,82$ min), ES^+ : 324,7 $[MH]^+$; HRMS calc. para $C_{16}H_{22}FN_3O_3$: 323,1645, se encontró 323,1657.

5 EJEMPLO 29

4-(4-Fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (4-metilmorfolin-3-il)metilo



10

15

20

Se suspendió $LiAlH_4$ (4,2 g, 110 mmol) en THF anhidro (60 mL) bajo nitrógeno, se enfrió a $-10^\circ C$, agitándose y se agregó por goteo una solución de terc-butil éster del ácido 3-hidroximetil-morfolina-4-carboxílico (Intermediario 7; 4,1 g, 18,4 mmol) en THF (50 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a $0^\circ C$, se calentó a reflujo durante 3h y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a $-10^\circ C$ y se desactivó mediante la adición por goteo de 10% de agua en THF. La mezcla de reacción se diluyó con THF (50 mL), se agitó durante 1h a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM, se secó ($MgSO_4$) y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar (4-metil-morfolin-3-il)-metanol (2,05 g, 85%) como un líquido incoloro.

25

30

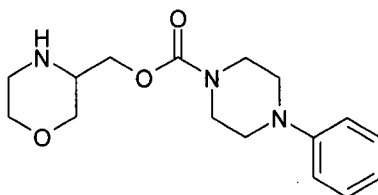
NaH (60% en aceite, previamente lavado con hexano; 0,91 g, 22,9 mmol) se suspendió en THF anhidro (25 mL) bajo nitrógeno y se enfrió a $0^\circ C$, agitándose. Se agregó por goteo una solución de (4-metil-morfolin-3-il)-metanol (1,00 g, 2,62 mmol) en THF (25 mL). Se agregó 4-nitrofenil éster del ácido 4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carboxílico (Intermediario 6; 3,16 g, 9,15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una solución saturada acuosa de $NaHCO_3$ (10 mL) se agregó y los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se repartió entre agua y EtOAc y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ sat ac. (3 x 100 mL), se secaron ($MgSO_4$) y los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna normal (Apollo sílice, 40-63 μm , 60A) eluyendo con 1% de MeOH en DCM para proporcionar 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (4-metilmorfolin-3-il)metilo (2,15 g, 83%) como un sólido blanco.

[5]

HPLC analítica: pureza 100% (Sistema A, $R_T = 3,99$ min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema A, $R_T = 4,38$ min), ES^+ : 338,0 $[MH]^+$; HRMS calc. para $C_{17}H_{24}FN_3O_3$: 337,1802, se encontró 337,1811.

5 EJEMPLO 30

4-Fenilpiperazina-1-carboxilato de morfolin-3-ilmetilo



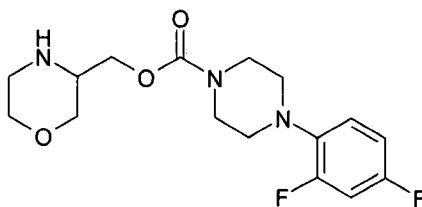
- Se suspendió NaH (60% en aceite, previamente lavado con hexano; 1,23 g, 30,1 mmol) en THF anhidro (50 mL) bajo nitrógeno y se enfrió a 0 °C, agitándose. Una solución de terc-butyl éster del ácido 3-hidroximetil-morfolina-4-carboxílico (Intermediario 7; 2,23 g, 10,3 mmol) en THF (50 mL) se agregó por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 20 min a 0 °C. Se agregó 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de 4-nitrofenilo (Intermediario 2; 4,03 g, 12,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 48h a temperatura ambiente. Se agregó una solución de $NaHCO_3$ sat ac. (10 mL) y los solventes se eliminaron al vacío.
- 15 El residuo se repartió entre agua y EtOAc y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ sat ac. (3 x 100 mL), se secaron ($MgSO_4$) y los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna normal (Apollo sílice, 40-63 μm , 60A) eluyendo con 1% de MeOH en DCM para proporcionar terc-butyl éster del ácido 3-(4-fenil-piperazina-1-carboniloximetil)-morfolina-4-carboxílico (3,35 g, 80%).
- 20

- Se agitó terc-butyl éster del ácido 3-(4-fenil-piperazina-1-carboniloximetil)-morfolina-4-carboxílico (3,31 g, 8,16 mmol) en DCM (30 mL) a 0 °C. Se agregó por goteo TFA (6 mL) disuelto en DCM (24 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Los solventes se eliminaron al vacío y el residuo se repartió entre DCM (30 mL) y $NaHCO_3$ ac. (5 g en 30 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 mL), se secó ($MgSO_4$) y los solventes se eliminaron al vacío para proporcionar 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de morfolin-3-ilmetilo (2,55 g, cuant.) como un sólido blanco.
- 25

HPLC analítica: pureza 100% (Sistema A, $R_T = 3,60$ min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema A, $R_T = 3,97$ min), ES^+ : 306,0 $[MH]^+$; HRMS calc. para $C_{16}H_{23}N_3O_3$: 305,1739, se encontró 305,1741.

5 EJEMPLO 31

4-(2,4-Difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de morfolin-3-ilmetilo



Se agregó por goteo *tert*-butil éster del ácido 3-hidroximetil-morfolina-4-carboxílico (Intermediario 7; 250 mg, 0,76 mmol) en THF (5 mL) a una suspensión de NaH (60% de dispersión en aceite, previamente lavado con hexano; 138 mg, 3,45 mmol) en THF anhidro (5 mL) a 0 °C y se agitó bajo nitrógeno durante 35 minutos. Se agregó 4-nitrofenil éster del ácido 4-(2,4-difluorofenil)-piperazina-1-carboxílico (Intermediario 12; 501 mg, 1,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de $NaHCO_3$ acuoso (0,5 mL) a 0 °C y los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se suspendió entre Na_2CO_3 ac. (20 mL) y EtOAc (20 mL). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na_2CO_3 ac. (20 mL), se secaron ($MgSO_4$) y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, Apollo sílice, 1% de MeOH en DCM) y los solventes se eliminaron al vacío para proporcionar *tert*-butil éster del ácido 3-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piperazina-1-carboniloximetil]-morfolina-4-carboxílico (170 mg, 34%).

Se agregó TFA (1 mL en 5 mL DCM) a *tert*-butil éster del ácido 3-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piperazina-1-carboniloximetil]-morfolina-4-carboxílico (170 mg, 0,39 mmol) en DCM (5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se suspendió entre $NaHCO_3$ sat ac. (10 mL) y DCM (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) y el solvente se eliminó al vacío para

159

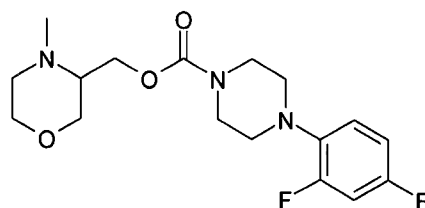
proporcionar 4-(2,4-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de morfolin-3-ilmetilo (104 mg, 79%) como un aceite incoloro.

HPLC analítica: pureza 98,7% (Sistema B, $R_T = 8,29$ min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema B, $R_T = 8,09$ min), ES^+ : 342,6 $[MH]^+$; HRMS calc. para $C_{16}H_{21}F_2N_3O_3$: 341,1551,

5 se encontró 341,1561.

EJEMPLO 32

4-(2,4-Difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (4-metilmorfolin-3-il)metilo



10 Se agregó por goteo (4-metil-morfolin-3-il)-metanol (387 mg, 2,95 mmol) en THF (7,5 mL) a una suspensión de NaH (60% de dispersión en aceite, previamente lavado con hexano; 354 mg, 8,85 mmol) en THF anhidro (7,5 mL) a 0 °C y se agitó bajo nitrógeno durante 40 minutos. Se agregó 4-nitrofenil éster del ácido 4-(2,4-difluorofenil)-piperazina-1-carboxílico (Intermediario 12; 1,28 g, 3,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a

15 temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con la adición de $NaHCO_3$ acuoso (0,5 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1h y los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se suspendió entre agua y EtOAc. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na_2CO_3 acuoso, se secaron ($MgSO_4$) y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se

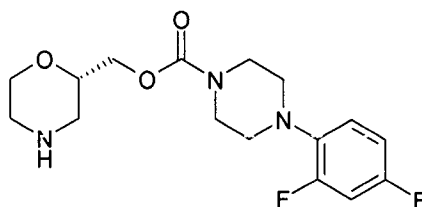
20 purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, Apollo sílice, 1% de MeOH en DCM) y los solventes se eliminaron al vacío para proporcionar 4-(2,4-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (4-metilmorfolin-3-il)metilo (197 mg, 19%) como un aceite incoloro.

HPLC analítica: pureza 99,3% (Sistema B, $R_T = 8,45$ min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema A, $R_T = 4,61$ min), ES^+ : 356,5 $[MH]^+$; HRMS calc. para $C_{17}H_{23}F_2N_3O_3$: 355,1707, se encontró 355,1724.

EJEMPLO 33

4-(2,4-Difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (2S)-morfolin-2-ilmetilo

160



Se agregó *tert*-butil éster del ácido (S)-2-hidroximetil-morfolina-4-carboxílico (Intermediario 8; 100 mg, 0,46 mmol) a una suspensión de NaH (60% de dispersión en aceite; 55,0 mg, 1,38 mmol) en THF anhidro (2 mL) y se agitó bajo nitrógeno durante 30 min. Se agregó 4-nitrofenil éster del ácido 4-(2,4-difluorofenil)-piperazina-1-carboxílico (Intermediario 12; 191 mg, 0,55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24h. La mezcla de reacción se filtró a través celite y el sólido se lavó con THF (10 mL). Los filtrados se combinaron y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal sílice, columna de 5 g Isolute-Si, gradiente de 10% a 50% de EtOAc en hexano) para proporcionar *tert*-butil éster del ácido (2S)-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piperazina-1-carboniloximetil]-morfolina-4-carboxílico (210 mg, cuant.) como un aceite.

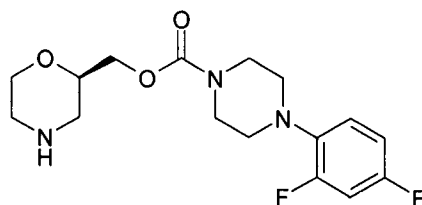
Se disolvió *tert*-butil éster del ácido (2S)-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piperazina-1-carboniloximetil]-morfolina-4-carboxílico (205 mg, 0,46 mmol) en DCM (2 mL) y se agregó TFA (3 mL, 10% en DCM). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes se eliminaron al vacío. Se agregó heptano y el solvente se eliminó al vacío. Se agregó K₂CO₃ (500 mg, 3,6 mmol) a una solución del residuo en DCM (2 mL) y se agitó durante 1h. La mezcla se filtró, el filtrado se secó (Na₂SO₄) y los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, 5 g, Isolute-Si, EtOAc en hexano (1:1) seguido de 1-10% de MeOH en EtOAc). El residuo se secó al vacío para proporcionar 4-(2,4-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (2S)-morfolin-2-ilmetilo (104 mg, 69%) como un sólido blanco.

HPLC analítica: pureza 99,8% (Sistema B, R_T = 8,40 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 8,15 min), ES⁺: 342,6 [MH]⁺; HRMS calc. para C₁₆H₂₁F₂N₃O₃: 341,1551, se encontró 341,1559.

EJEMPLO 34

4-(2,4-Difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (2R)-morfolin-2-ilmetilo

961

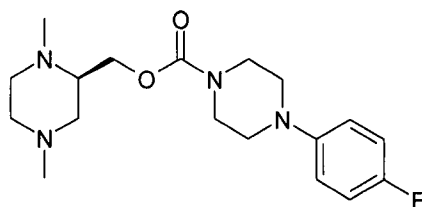


Se agregó terc-butil éster del ácido (R)-2-hidroxiometil-morfolina-4-carboxílico (Intermediario 9; 100 mg, 0,46 mmol) una suspensión de NaH (60% de dispersión en aceite; 55,0 mg, 1,38 mmol) en THF anhidro (2 mL) y se agitó bajo nitrógeno durante 30 min. Se agregó 4-nitrofenil éster del ácido 4-(2,4-difluorofenil)-piperazina-1-carboxílico (Intermediario 12; 191 mg, 0,55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24h. La mezcla de reacción se filtró a través celite y el sólido se lavó con THF (10 mL). Los filtrados se combinaron y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal sílice, columna de 5 g Isolute-Si, gradiente de 10% a 50% de EtOAc en hexano) para proporcionar terc-butil éster del ácido (2R)-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piperazina-1-carboniloximetil]-morfolina-4-carboxílico (176 mg, 86%).

Se disolvió terc-butil éster del ácido (2R)-[4-(2,4-difluoro-fenil)-piperazina-1-carboniloximetil]-morfolina-4-carboxílico (176 mg, 0,40 mmol) en DCM (2 mL) y se agregó TFA (3 mL, 10% en DCM). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes se eliminaron al vacío. Se agregó heptano y el solvente se eliminó al vacío. Se agregó K₂CO₃ (500 mg, 3,6 mmol) a una solución del residuo en DCM (2 mL) y se agitó durante 30 min antes de agregar agua (0,3 mL) y se agitó durante 1h. La mezcla se filtró, el filtrado se secó (Na₂SO₄) y los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, columna de 5 g Isolute-Si, EtOAc en hexano (1:1) seguido de 1-10% de MeOH en EtOAc). El residuo se secó al vacío para proporcionar 4-(2,4-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (2R)-morfolin-2-ilmetilo (89 mg, 65%) como un sólido blanco.

HPLC analítica: pureza 99,8% (Sistema B, R_T = 8,38 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema B, R_T = 8,23 min), ES⁺: 342,6 [MH]⁺; HRMS calc. para C₁₆H₂₁F₂N₃O₃: 341,1551, se encontró 341,1561.

EJEMPLO 35

4-(4-Fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de [(2R)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metilo

Se suspendió NaH (60% de dispersión en aceite mineral; 0,45 g, 11,3 mmol) en THF anhidro (20 mL) bajo nitrógeno y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, agitándose. Una
5 solución de 1,4-dimetil-(R)-2-hidroximetil piperazina (Intermediario 4; 0,50 g, 3,47 mmol) en THF (20 mL) se agregó por goteo. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0 °C. Se agregó 4-nitrofenil éster del ácido 4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carboxílico (Intermediario 6; 1,50 g, 4,34 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO₃ sat. ac. (40 mL) y el
10 THF se eliminó al vacío. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. ac. (5 x 100 mL), se secó (MgSO₄) y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en columna (LiChroprep RP-18, 40-63µm, 460 x 26mm (100 g), 30 mL/min, gradiente de 0% a 30% (durante 75 min) a 100% (durante 13 min) MeOH en agua con 1% de ácido fórmico). El
15 residuo se desalinizó utilizando K₂CO₃ en DCM para proporcionar 4-(4-fluorofenil)-piperazina-1-carboxilato de [(2R)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metilo (0,42 g, 35 %) como una goma incolora.

HPLC analítica: pureza 100% (Sistema A, R_T = 3,88 min); LCMS analítica: pureza 100% (Sistema A, R_T = 3,58 min), ES⁺: 351,2 [MH]⁺; HRMS calc. para C₁₂H₂₇FN₄O₂: 350,2118, se encontró 350,2125.

MÉTODOS BIOLÓGICOS*Modelo animal de obesidad humana (ratas con obesidad inducida a través de la dieta)*

25

Los modelos de roedores con obesidad son herramientas valiosas para estudiar los factores subyacentes que contribuyen al inicio y el mantenimiento del estado de obesidad en seres humanos. El modelo de obesidad inducida a través de la dieta (DIO) en roedores es

163

particularmente apropiado para esta tarea, puesto que las ratas DIO comparten varios rasgos con la obesidad humana.

Estos incluyen herencia poligénica, resistencia a la insulina, hiperleptinemia, menor crecimiento de la secreción de hormonas, propensión a oxidar carbohidratos preferentemente antes que grasa y la capacidad de disminuir el ritmo metabólico cuando se restringen las calorías, lo que conduce a la recuperación del peso después de la restricción. En ratas exogámicas, alimentadas con una dieta energética alta, alrededor de la mitad desarrolló DIO, mientras que el resto es resistente a la obesidad y no engordó más que las ratas de control, alimentadas con ración (resistentes a la dieta, DR). El modelo de obesidad inducida a través de la dieta (DIO) es de especial interés con respecto a la regulación de la homeostasis energética. Cuando se alimentan con una dieta moderadamente alta en grasa, sacarosa y contenido energético (dieta HE), alrededor de la mitad de las ratas aumentará de peso sustancialmente más que las otras (DIO vs DR).

Las ratas predispuestas a desarrollar DIO aumentarán de peso a una velocidad comparable a la de las ratas alimentadas con una dieta energética baja (ración) y no se volverán obesas a menos que se les alimente con una dieta HE. Sin embargo, una vez establecidos los fenotipos DIO y DR en una dieta HE, los aumentos de peso y los cambios en la composición corporal resultantes persisten, aún cuando se vuelva a alimentar a los animales con una dieta de ración normal. Los cambios en el peso corporal y la composición, que ocurren durante el desarrollo y la perpetuación de los fenotipos DIO y DR, se asocian a varias alteraciones en la función cerebral que pueden subyacer a estos ajustes.

Protocolo DIO

Se siguió el protocolo de obesidad inducida a través de la dieta descrito por Widdowson, P. S. *et al* (Diabetes (1997) 46:1782-1785), para seleccionar los animales propensos a la obesidad.

Se sometieron ratas Wistar macho (~200-250 g al comienzo de la intervención dietaria modificada) a una dieta alta en carbohidratos (HE) durante 8-10 semanas. La composición de la dieta es un 33% (p/v) de ración en polvo (RM1) un 33% (p/v) de leche condensada (Nestlé), un 7% (p/v) de azúcar impalpable (Tate & Lyle) y un 27% (p/v) de agua. Se registran los pesos corporales y después de un período de 8 semanas, se separan los

animales en dos grupos según sus pesos. Como en cualquier raza exogámica de animales (roedores, primates) una población se separa naturalmente en dos grupos: individuos propensos a la obesidad (que aumentan más peso) o individuos resistentes a la obesidad (que aumentan menos peso). Los animales obesos pesaron hasta 60g más después de 6 semanas. Se mantuvieron los animales propensos a la obesidad para realizar estudios sobre el efecto de los compuestos de fórmula (I) sobre el peso corporal y la absorción de alimento. La figura 1 muestra un ejemplo de separación de peso corporal entre animales alimentados con la dieta altamente palatable (alta en carbohidratos).

10 *Experimentos in vivo sobre el efecto de los compuestos en el peso corporal*

Los animales propensos a la obesidad se tratan con un compuesto de fórmula (I) y se mide su efecto en sus pesos corporales. Los compuestos se administran dos veces por día, oralmente a 10 mg/kg, con un volumen de dosis de 1 mL/kg o un vehículo de dosis equivalente (salino) para comparación. Las dosis se administran AM (09:00) y PM (16:00) y el peso corporal se mide en la mañana después de la dosificación. Generalmente hay 8 animales por grupo. Las figuras 2 a 4 muestran el cambio de peso corporal (%) acumulado, observado en un estudio de 4 días en ratas DIO para los ejemplos 7, 20 y 30, respectivamente.

20

Ensayo de leptina en un sistema no recombinante.

Si bien se encuentra bien caracterizado en un sistema recombinante (por ejemplo, células HEK293 transfectadas con ObRb), donde la leptina provoca un aumento muy marcado de la fosforilación STAT3, estos sistemas a menudo han fallado a la hora de proporcionar una medida precisa de actividad de un compuesto de prueba sobre el receptor de leptina. Parecería que la sobreexpresión del receptor (así como la posibilidad de que diferentes fármacos actúen en diferentes partes del pasaje de señal desencadenado por la asociación de la leptina con su receptor), resulta en la mayoría de los casos en la ausencia de actividad de los fármacos probados.

La expresión del receptor de leptina en un sistema no recombinante a menudo es fluctuante y se debe identificar cuidadosamente un sistema en el cual la estabilidad de la señal

permanezca durante los experimentos. Utilizando un sistema así, se podrían identificar miméticos antagonistas del receptor de leptina evaluando su acción con respecto a la leptina (ver debajo).

5 La leptina se produce principalmente en células adiposas, pero en los seres humanos, la leptina que codifica ARNm también está presente en la placenta. Aquí, la leptina puede jugar un papel proliferativo importante en la microvasculatura. Se evaluó la posibilidad de utilizar esta hipótesis en una línea celular nativa.

Protocolo JEG-3

10

En las células JEG-3 (línea celular de coriocarcinoma) la leptina es capaz de estimular la proliferación hasta 3 veces (Biol. Reprod. (2007) 76: 203-10). La leptina provoca también un aumento en función de la concentración en la incorporación de [3 H]-timidina en las células JEG-3 (figura 5, efecto máximo a 100 nM ($EC_{50} = 2,1$ nM)). La radioactividad
15 incorporada por las células es un índice de su actividad proliferativa y se mide en cuentas por minuto (CPM) con un contador de centelleo líquido para emisiones beta.

Este hallazgo se puede aplicar a pruebas donde un compuesto es capaz ya sea de reproducir el efecto de la leptina en la proliferación celular (mimético agonista receptor de leptina) (es decir, un compuesto determinado provocará un aumento en la [3 H]-timidina incorporada
20 por las células) o de inhibir el efecto de la leptina (efecto antagonista), impidiendo el aumento provocado por la leptina en la incorporación de [3 H]-timidina.

Este abordaje tiene la ventaja de utilizar un sistema no recombinante y tiene una reproductibilidad y robustez razonables.

25

Medición de penetración cerebral

Se administra a la especie de prueba (roedores) una dosis en bolo del sustrato que se está investigando, generalmente por vía intravenosa (IV) u oral (PO). En ciertos momentos
30 apropiados, se toman muestras de sangre y se extrae y analiza el plasma resultante en busca de la concentración de sustrato, y cuando corresponde, de la concentración metabólica. En momentos similares, se sacrifican animales de otro grupo, se aísla el cerebro y se limpia la superficie cerebral. Luego se homogenizan las muestras cerebrales, se extraen y analizan

bb

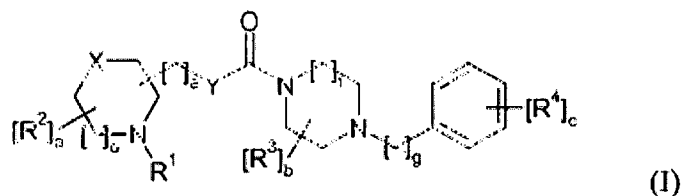
- en busca de la concentración de sustrato y, cuando corresponde, de la concentración metabólica. Alternativamente, se implantan sondas de microdialisis en una o más regiones del cerebro de la especie de prueba y se recogen muestras en momentos apropiados para su posterior análisis. Este método tiene la ventaja de medir solamente la concentración de sustrato extracelular. Después se comparan las concentraciones en plasma y en el cerebro y se calculan las proporciones, ya sea por comparación de concentraciones medias en momentos individuales o por cálculo del área bajo la curva (AUC) de los diagramas de concentración -tiempo.
- 5

167

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

5



10

o una sal, solvato, hidrato, isómero geométrico, tautómero, isómero óptico o *N*-óxido farmacéuticamente aceptables del mismo, donde:

X se selecciona de O, S, N(R¹) y CH(R²), siempre que el anillo que contiene X no sea 3-pirrolidina;

15

Y es CH₂, O o N(R⁵);

20

R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquiloC₁₋₆ (no sustituido o sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano y alcoxiC₁₋₆) y aciloC₁₋₆ (no sustituido o sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y alcoxiC₁₋₆);

25

R² y R³ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquiloC₁₋₆ (no sustituido o sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y alcoxiC₁₋₆) y alcoxiC₁₋₆ (no sustituido o sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, hidroxilo y alcoxiC₁₋₆);

30

R⁴ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, CF₃, alquiloC₁₋₆ y alcoxiC₁₋₆;

R⁵ es hidrógeno o alquiloC₁₋₄;

168

a, b y c son cada uno independientemente 1, 2 ó 3;

d es 0, 1 ó 2;

e es 1, 2 ó 3; y

f y g son cada uno independientemente 0, 1 ó 2.

5

2. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, donde Y es O.

3. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, donde X es O, N(R¹) o CH(R²).

10

4. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R¹ es hidrógeno, metilo, etilo o acetilo.

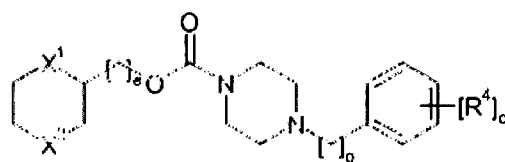
5. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde R² y R³, se seleccionan independientemente de hidrógeno, metilo y etilo.

15

6. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R⁴ se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, metilo y etilo.

20

7. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el compuesto es de fórmula (I')



(I')

25

donde:

X¹ y X² se seleccionan cada uno independientemente de O, N(R¹) y CH(R²), siempre que al menos uno de X¹ y X² sea N(R¹);

30

R¹, R² y R⁴ son como se define en la reivindicación 1;

c es 1, 2 ó 3;

e es 1 ó 2; y

g es 0 ó 1.

8. Un compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que se selecciona de:

- 4-(4-metilfenil)piperazina-1-carboxilato de [(3R)-1-metilpiperidin-3-il]metilo;
- 5 • 4-(4-metilfenil)piperazina-1-carboxilato de [(3S)-1-metilpiperidin-3-il]metilo;
- 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de [(2S)-1,4-dimetilpiperidin-2-il]metilo;
- 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de [(2R)-1,4-dimetilpiperidin-2-il]metilo;
- 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de [(2S)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metilo;
- 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de [(2R)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metilo;
- 10 • 2-(1,4-dimetilpiperazin-2-il)etil éster del ácido 4-fenilpiperazina-1-carboxílico;
- 4-(2,4-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de [(2S)-1,4-dimetilpiperazin-2-il]metilo;
- 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de [(2S)-4-metilpiperazin-2-il]metilo;
- 4-bencilpiperazina-1-carboxilato de (1,4-dimetilpiperazin-2-il)metilo;
- 15 • 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de morfolin-2-ilmetilo;
- 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de (2S)-morfolin-2-ilmetilo;
- 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de (2R)-morfolin-2-ilmetilo;
- 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de (4-metilmorfolin-2-il)metilo;
- 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de [(2S)-4-metilmorfolin-2-il]metilo;
- 20 • 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de [(2R)-4-metilmorfolin-2-il]metilo;
- 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de [(2S)-4-metilmorfolin-2-il]metilo;
- 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de [(2R)-4-metilmorfolin-2-il]metilo;
- 4-(2,4-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de [(2S)-4-metilmorfolin-2-il]metilo;
- 4-(2,4-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de [(2R)-4-metilmorfolin-2-il]metilo;
- 25 • 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de morfolin-2-ilmetilo;
- 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (2S)-morfolin-2-ilmetilo;
- 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (2R)-morfolin-2-ilmetilo;
- 4-(4-clorofenil)piperazina-1-carboxilato de (4-metilmorfolin-2-il)metilo;
- 4-(4-fluorobencil)piperazina-1-carboxilato de (4-metilmorfolin-2-il)metilo;
- 30 • 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de (4-acetilmorfolin-2-il)metilo;
- 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de morfolin-3-ilmetilo;
- 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (3S)-morfolin-3-ilmetilo;
- 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (3R)-morfolin-3-ilmetilo;

- 4-(4-fluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (4-metilmorfolin-3-il)metilo;
 - 4-fenilpiperazina-1-carboxilato de morfolin-3-ilmetilo;
 - 4-(2,4-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de morfolin-3-ilmetilo;
 - 4-(2,4-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (4-metilmorfolin-3-il)metilo;
 - 5 • 4-(2,4-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (2S)-morfolin-2-ilmetilo; y
 - 4-(2,4-difluorofenil)piperazina-1-carboxilato de (2R)-morfolin-2-ilmetilo.
9. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 como ingrediente activo, en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10
10. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para utilizar en terapia.
- 15
11. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para utilizar en el tratamiento o prevención de afecciones o enfermedades asociadas al aumento de peso.
- 20
12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, donde la afección o enfermedad es obesidad, diabetes tipo 2, lipodistrofia, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglicemia, hiperinsulinemia, dislipidemia, esteatosis hepática, hiperfagia, hipertensión, hipertrigliceridemia, infertilidad, un trastorno cutáneo asociado con el aumento de peso o degeneración macular.
- 25
13. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para utilizar en el tratamiento o la prevención de la pérdida de peso severa, dismenorrea, amenorrea, infertilidad femenina o inmunodeficiencia, o en el tratamiento de cicatrización de heridas.
- 30
14. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para utilizar en el tratamiento o prevención de afecciones inflamatorias o enfermedades, inflamación de bajo nivel asociada con la obesidad y exceso de leptina en plasma, aterosclerosis, macro o micro complicaciones de la diabetes tipo 1 ó 2, retinopatía,



nefropatía, neuropatía autonómica o daño de vasos sanguíneos provocado por isquemia o aterosclerosis.

- 5 15. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para utilizar en la inhibición de la angiogénesis.
- 10 16. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de afecciones o enfermedades asociadas con el aumento de peso.
- 15 17. El uso de conformidad con la reivindicación 16, donde la afección o enfermedad es obesidad, diabetes tipo 2, lipodistrofia, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglicemia, hiperinsulinemia, dislipidemia, esteatosis hepática, hiperfagia, hipertensión, hipertrigliceridemia, infertilidad, un trastorno cutáneo asociado con el aumento de peso o degeneración macular.
- 20 18. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o la prevención de la pérdida de peso severa, dismenorrea, amenorrea, infertilidad femenina o inmunodeficiencia, o el tratamiento de cicatrización de heridas.
- 25 19. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de afecciones inflamatorias o enfermedades, inflamación de bajo nivel asociada con la obesidad y exceso de leptina en plasma, aterosclerosis, macro o micro complicaciones de la diabetes tipo 1 ó 2, retinopatía, nefropatía, neuropatía autonómica o daño de vasos sanguíneos provocado por isquemia o aterosclerosis.
- 30 20. El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la elaboración de un medicamento para utilizar en la inhibición de la angiogénesis.

21. Un método para el tratamiento o prevención de afecciones o enfermedades asociadas con el aumento de peso, que comprende administrar a un mamífero, incluido el ser humano, que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

5

22. El método de conformidad con la reivindicación 21, donde la enfermedad o afección es obesidad, diabetes tipo 2, lipodistrofia, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, hiperglicemia, hiperinsulinemia, dislipidemia, esteatosis hepática, hiperfagia, hipertensión, hipertrigliceridemia, infertilidad, un trastorno cutáneo asociado con el aumento de peso o degeneración macular.

10

23. Un método para el tratamiento o prevención de la pérdida de peso severa, dismenorrea, amenorrea, infertilidad femenina o inmunodeficiencia, o en el tratamiento de cicatrización de heridas, que comprende administrar a un mamífero, incluido el ser humano, que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

15

24. Un método para el tratamiento o prevención de afecciones inflamatorias o enfermedades, inflamación de bajo nivel asociada con la obesidad y exceso de leptina en plasma, aterosclerosis, macro o micro complicaciones de la diabetes tipo 1 ó 2, retinopatía, nefropatía, neuropatía autonómica, o daño de vasos sanguíneos provocado por isquemia o aterosclerosis, que comprende administrar a un mamífero, incluido el ser humano, que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

20

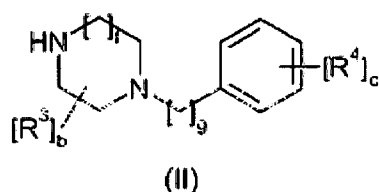
25

25. Un método para la inhibición de la angiogénesis que comprende administrar a un mamífero, incluido el ser humano, que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

30

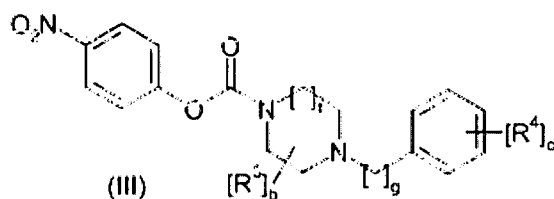
26. Un proceso para la preparación de un compuesto de la reivindicación 1, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):

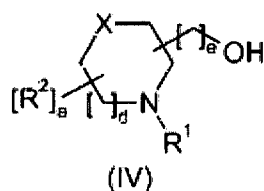


donde R^3 , R^4 , b , c , f y g son como se definió en la reivindicación 1,

con 4-nitrofenil cloroformato o *bis*-(4-nitrofenil)carbonato en presencia de una base apropiada (como DIPEA o NEt_3) en un solvente apropiado (como DCM o THF), de -10 a 40 °C, para formar un compuesto de fórmula (III):



(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV):



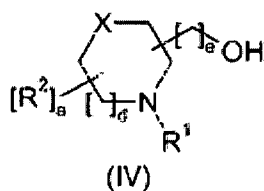
donde X , R^1 , R^2 , a , d y e son como se definió en la reivindicación 1,

en presencia de una base apropiada, (como NaH o NMM), en un solvente apropiado (como THF o DCM), de -10 a 40 °C, para obtener un compuesto de fórmula (I); y

(c) opcionalmente, transformar en una o varias etapas un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I).

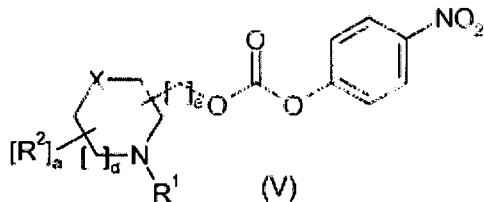
27. Un proceso para la preparación de un compuesto de la reivindicación 1, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV):

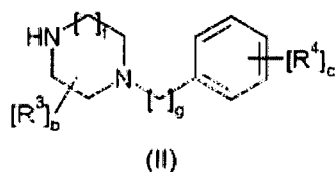


donde X, R¹, R², a, d y e son como se definió en la reivindicación 1,

con 4-nitrofenil cloroformato o *bis*-(4-nitrofenil)carbonato en presencia de una base apropiada (como DIPEA o NMM) en un solvente apropiado (como DCM), de -10 a 40 °C, para formar un compuesto de fórmula (V):



(b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (II):



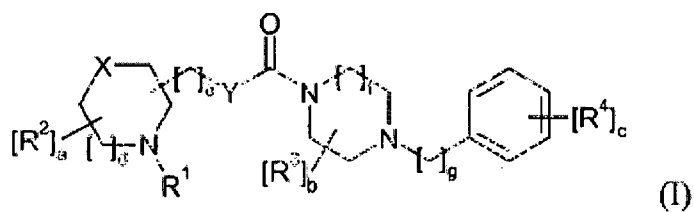
donde R³, R⁴, b, c, f y g son como se definió en la reivindicación 1,

en presencia de una base apropiada, (como DIPEA), en un solvente apropiado (como DCM o DMF), de -10 a 40 °C, para obtener un compuesto de fórmula (I); y

(c) opcionalmente, transformar en una o varias etapas un compuesto de la fórmula (I) en otro compuesto de la fórmula (I).

20

RESUMEN



La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I), a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, a procesos para su preparación y al uso de estos compuestos como miméticos moduladores del receptor de leptina en la preparación de medicamentos para afecciones asociadas con el aumento de peso, la diabetes tipo 2 y las dislipidemias.

mb

Figura 1

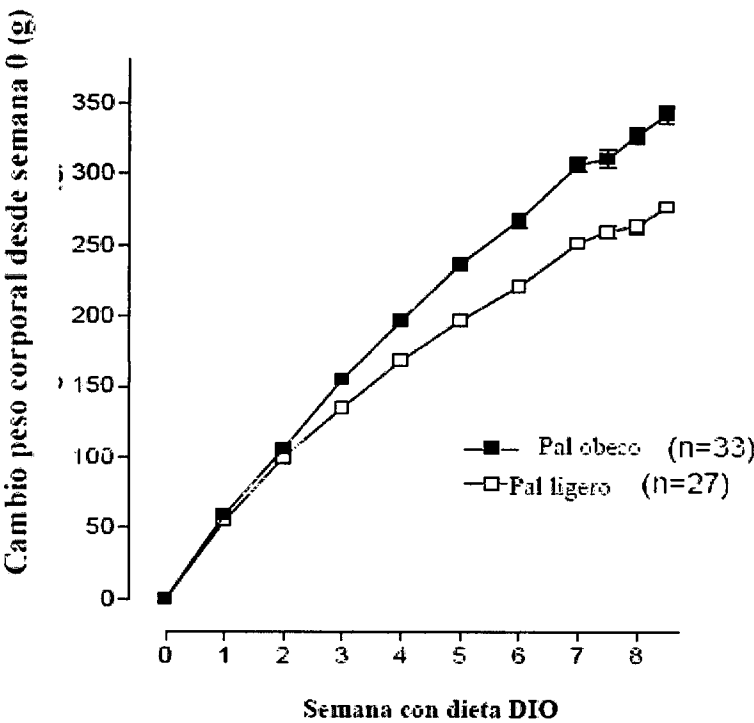
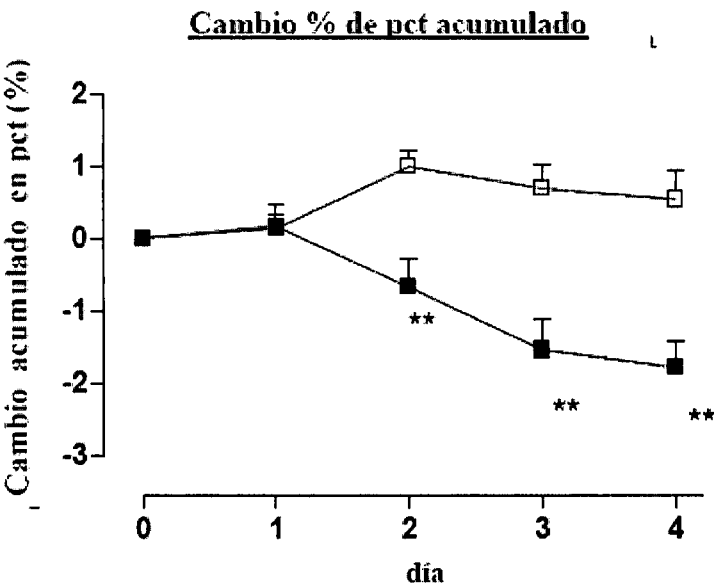


Figura 2



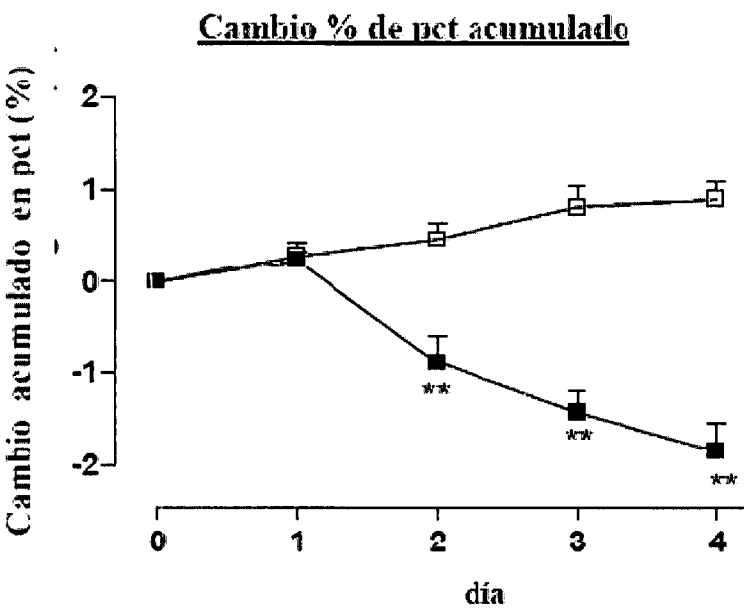
**P<0,01, 1 Way ANOVA Dunnett's (vs respecto de veh)

—□— Vehículo 0,9 % salino 2 x día (7)

—■— Ejemplo 7: 10 mg/kg 2 x día (7)

[Handwritten signature]

Figura 3

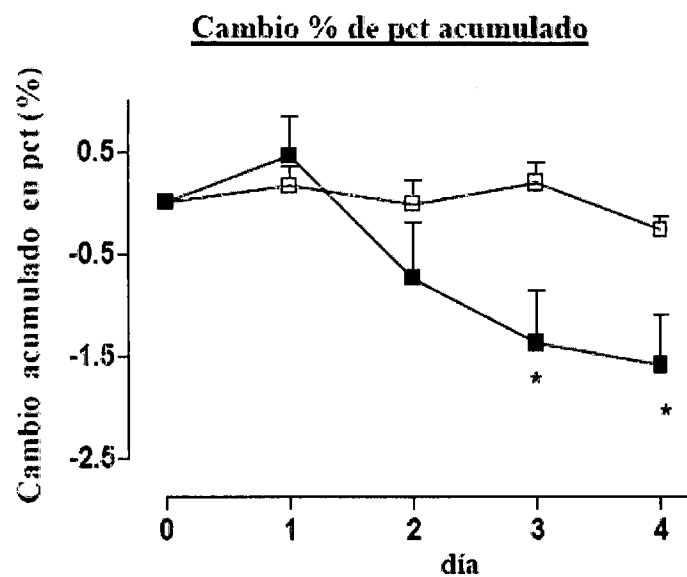


*P<0,05, **p<0,01, 1 -Way ANOVA Dunnett's (vs respecto de veh)

- Vehículo 0,9 % salino 2 x /día (8)
- Ejemplo 20: 10 mg/kg oral 2 x día (8)

mf

Figura 4



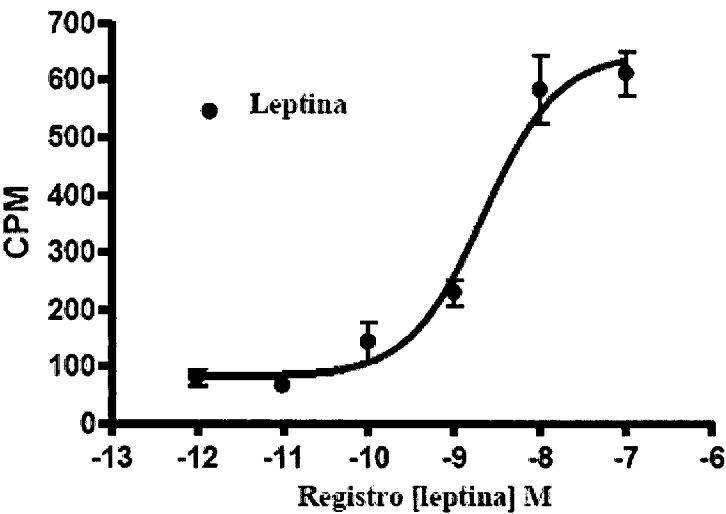
*P<0,05, **p<0,01, 1 -Way ANOVA Dunnett's (vs respecto de veh)

—□— Vehículo 0,9 % salino oral 2 x /día (7)

—■— Ejemplo 30: 10 mg/kg oral 2 x/día (7)

180

Figura 5



PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2008/066877

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

VERBOOM, Renzo
Biovitrum AB (publ)
S-112 76 Stockholm
SUÈDE

Date of mailing (day/month/year)
11 February 2010 (11.02.2010)

Applicant's or agent's file reference
BV-1153 WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2008/066877

International filing date (day/month/year)
05 December 2008 (05.12.2008)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address BIOVITRUM AB (PUBL) S-112 76 Stockholm Sweden	State of Nationality SE	State of Residence SE
	Telephone No. +46 8 697 20 00	
	Facsimile No. +46 8 697 35 03	
	E-mail address patent@biovitrum.com	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address ASTRAZENECA AB Global Intellectual Property Patents S-151 85 Södertälje Sweden	State of Nationality SE	State of Residence SE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:
Assignment of rights.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Rochaix Thomas
Facsimile No. +41 22 338 89 70	e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/EP2008/066877

182

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

INV. C07D211/22 C07D265/30 C07D241/04 A61P29/00 A61P3/04
A61K31/495

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)
C07D A61K A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
X	WO 03/084984 A (URIACH & CIA SA J [ES]; CARCELLER GONZALEZ ELENA [ES]; SALAS SOLANA JO) 16 de Octubre de 2003 (2003-10-16) páginas 29, 87 -----	1-6, 26, 27
X	EP 0 933 361 A (SHISEIDO CO LTD [JP]) 4 de Agosto de 1999 (1999-08-04) página 42 - página 43; ejemplos 24, 25 -----	1-3, 5-7
A	WO 2006/060461 A (SCHERING CORP [US]; GILBERT ERIC J [US]; MILLER MICHAEL W [US]; SCOTT) 8 de Junio de 2006 (2006-06-08) -----	
A	EP 0 163 260 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 4 de Diciembre de 1985 (1985-12-04) -----	

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos.

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo.

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad, que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado
"E" documento anterior aunque publicado en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior	"I" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, resultando dicha combinación evidente para un experto en la materia
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada)	"G" documento que forma parte de la misma familia de patentes
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada	

Fecha en que se ha concluido la búsqueda internacional
20 de Marzo de 2009

Fecha de expedición del Informe de Búsqueda Internacional
27/03/2009

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la Búsqueda Internacional
Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Skulj, Primoz

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL
Información sobre miembros de la familia de patentes

Solicitud internacional N°
PCT/EP2008/066877

793

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 03084984 A	16-10-2003	AU 2003233958 A1	20-10-2003
		BR 0309120 A	11-01-2005
		CA 2477943 A1	16-10-2003
		EP 1495044 A1	12-01-2005
		ES 2197003 A1	16-12-2003
		JP 2006506320 T	23-02-2006
		MX PA04008990 A	20-06-2005
		US 2005143391 A1	30-06-2005
EP 0933361 A	04-08-1999	AU 744568 B2	28-02-2002
		AU 1468899 A	19-08-1999
		CN 1231286 A	13-10-1999
		DE 69901067 D1	02-05-2002
		DE 69901067 T2	07-11-2002
		TW 434220 B	16-05-2001
		US 6057337 A	02-05-2000
WO 2006060461 A	08-06-2006	AR 054998 A1	01-08-2007
		AU 2005311930 A1	08-06-2006
		CA 2589483 A1	08-06-2006
		CN 101115726 A	30-01-2008
		EP 1819684 A1	22-08-2007
		JP 2008521910 T	26-06-2008
		KR 20070090176 A	05-09-2007
EP 0163260 A	04-12-1985	AU 581438 B2	23-02-1989
		AU 4317085 A	05-12-1985
		CA 1255664 A1	13-06-1989
		CS 8503854 A2	15-06-1988
		DD 235256 A5	30-04-1986
		DE 3420193 A1	05-12-1985
		DK 239685 A	01-12-1985
		ES 8607926 A1	16-11-1986
		ES 8801200 A1	01-03-1988
		ES 8707927 A1	16-11-1987
		ES 8707928 A1	16-11-1987
		FI 852130 A	01-12-1985
		GR 851306 A1	25-11-1985
		HU 37751 A2	28-02-1986
		IL 75339 A	31-07-1988
		JP 5017904 B	10-03-1993
		JP 61000068 A	06-01-1986
		NO 852133 A	02-12-1985
		NZ 212241 A	27-07-1989
		PL 253668 A1	20-05-1986
		PT 80545 A	01-06-1985
		SU 1360583 A3	15-12-1987
		US 4857528 A	15-08-1989
		US 4891378 A	02-01-1990
		US 4670456 A	02-06-1987
		US 4762832 A	09-08-1988
		ZA 8504072 A	25-02-1987

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/066877

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D211/22 C07D265/30 C07D241/04 A61P29/00 A61P3/04
A61K31/495

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/084984 A (URIACH & CIA SA J [ES]; CARCELLER GONZALEZ ELENA [ES]; SALAS SOLANA JO) 16 October 2003 (2003-10-16) pages 29,87	1-6,26,27
X	EP 0 933 361 A (SHISEIDO CO LTD [JP]) 4 August 1999 (1999-08-04) page 42 - page 43; examples 24,25	1-3,5-7
A	WO 2006/060461 A (SCHERING CORP [US]; GILBERT ERIC J [US]; MILLER MICHAEL W [US]; SCOTT) 8 June 2006 (2006-06-08)	
A	EP 0 163 260 A (BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 4 December 1985 (1985-12-04)	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X*
- *Y*
- *S*

Date of the actual completion of the international search

20 March 2009

Date of mailing of the international search report

27/03/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 3200 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2610,
Fax: (+31-70) 340-3616

Authorized officer

Skulj, Primoz

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/066877

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03084984	A	16-10-2003	AU 2003233958 A1	20-10-2003
			BR 0309120 A	11-01-2005
			CA 2477943 A1	16-10-2003
			EP 1495044 A1	12-01-2005
			ES 2197003 A1	16-12-2003
			JP 2006506320 T	23-02-2006
			MX PA04008990 A	20-06-2005
			US 2005143391 A1	30-06-2005
EP 0933361	A	04-08-1999	AU 744568 B2	28-02-2002
			AU 1468899 A	19-08-1999
			CN 1231286 A	13-10-1999
			DE 69901067 D1	02-05-2002
			DE 69901067 T2	07-11-2002
			TW 434220 B	16-05-2001
			US 6057337 A	02-05-2000
WO 2006060461	A	08-06-2006	AR 054998 A1	01-08-2007
			AU 2005311930 A1	08-06-2006
			CA 2589483 A1	08-06-2006
			CN 101115726 A	30-01-2008
			EP 1819684 A1	22-08-2007
			JP 2008521910 T	26-06-2008
			KR 20070090176 A	05-09-2007
EP 0163260	A	04-12-1985	AU 581438 B2	23-02-1989
			AU 4317085 A	05-12-1985
			CA 1255664 A1	13-06-1989
			CS 8503854 A2	15-06-1988
			DD 235256 A5	30-04-1986
			DE 3420193 A1	05-12-1985
			DK 239685 A	01-12-1985
			ES 8607926 A1	16-11-1986
			ES 8801200 A1	01-03-1988
			ES 8707927 A1	16-11-1987
			ES 8707928 A1	16-11-1987
			FI 852130 A	01-12-1985
			GR 851306 A1	25-11-1985
			HU 37751 A2	28-02-1986
			IL 75339 A	31-07-1988
			JP 5017904 B	10-03-1993
			JP 61000068 A	06-01-1986
			NO 852133 A	02-12-1985
			NZ 212241 A	27-07-1989
			PL 253668 A1	20-05-1986
			PT 80545 A	01-06-1985
			SU 1360583 A3	15-12-1987
			US 4857528 A	15-08-1989
			US 4891378 A	02-01-1990
			US 4670456 A	02-06-1987
			US 4762832 A	09-08-1988
			ZA 8504072 A	25-02-1987



No. 10-068022- -00000-0000

Fecha: 2010-08-04 16:38:10 Dep. 2020 DIR. NUEVASOR
Tra. 11 PATENTE IYII Evs: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 185

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

~~MODELO DE UTILIDAD PCT~~ ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

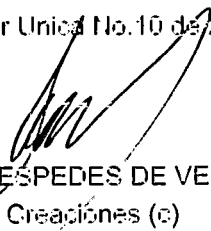
REFERENCIA	Radicación No.	10 063022
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/066877
	Fecha inicio fase nacional	05/07/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	094041

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal f) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMEIZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 30 JUL 2010
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

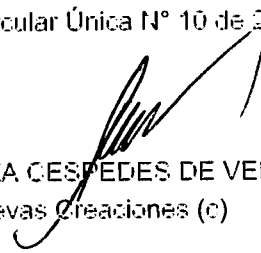
REFERENCIA	Radicación No.	10 068022
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/066877
	Fecha inicio fase nacional	05/07/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

Nº 09405

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALEX CARMONA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11

30 JUL. 2010