Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

# SOLICITUD

# PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE Nº. 06-12502

54. TÍTULO "PIPERAZINA CON GRUPO FENILO OR-SUSTITUIDO Y SU USO COMO INHIBIDORES DE GLYT1"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 295/192

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ,D.C. - 8 FEB. 2006

(FORMA P 10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06012592 00000000 Folios: 407
Fecha (AMD): 2006-02-08 17:15:24
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE**
**PCT**
**ENTRADA EN FASE NACIONAL** 11-03-2006

① **SOLICITUD DE:**

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

| | | |
|---|---|---|
| ② **SOLICITANTE (71)** | Nombre: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**<br>Dirección: Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basilea, Suiza<br>Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.<br>Lugar de Constitución: Suiza.<br>Teléfono: 3264270 Fax: 6069701<br>E-mail: jllcco@lloredacamacho.com | **IDENTIFICACION**<br>C.C. ☐ NIT ☐<br>C.E. ☐ Otro ☐<br>Cual _____<br>Número _____ |
| ③ **REPRESENTANTE O APODERADO** | Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**<br>Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia<br>Teléfono: 3264270 Fax: 6069701<br>E-mail: jllcco@lloredacamacho.com | C.C. ☒ NIT ☐<br>C.E. ☐ Otro ☐<br>Cual _____<br>Número 39.690.713 TP 53.215 |
| ④ **INVENTOR(ES) (72)** | Nombre: JOLIDON, Synese; NARQUIZIAN, Robert; NETTEKOVEN, Matthias; Heinrich; NORCROSS, Roger, David; PINARD, Emmanuel y STALDER, Henri.<br>Dirección: Stutzhalde 2, CH-4223 Blauen; 4, Rue de Montreux, F-68300 St. Louis; Winkelmatten 9, 79639 Grenzach-Wyhlen; Maettell 244, CH-4305 Olsberg; 7, Rue de Pujo, F-68480 Linsdorf y St. Johanns-Ring 145, CH-4056 Basel.<br>Nacionalidad o Domicilio: Suiza y Francia. | |

⑤ **PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/008633 Fecha: 02/08/04
Publicación Internacional No. WO 2005/014563 A1 Fecha: 17/02/05

⑥ **Título (54) "PIPERAZINA CON GRUPO FENILO OR-SUSTITUIDO Y SU USO COMO INHIBIDORES DE GLYT1"**

⑦ **Clasificación Internacional (51)** C07D 295/192, 213/74, A61K 31/445, 31/495, A61P 25/28

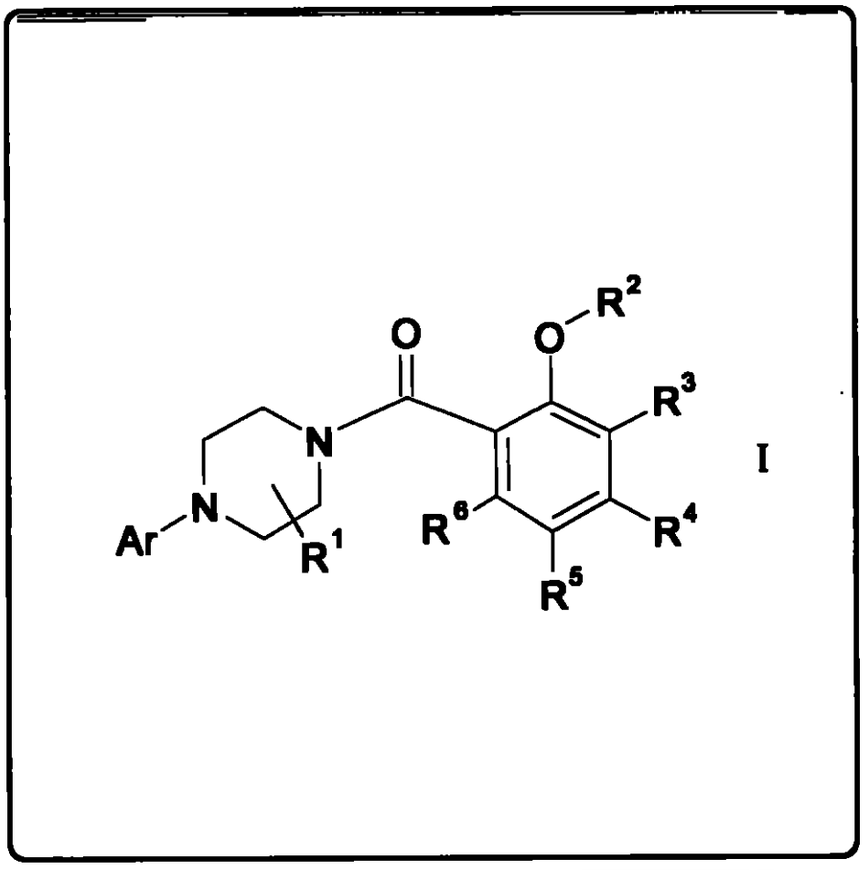
| ⑧ **Prioridad** | (33) País de Origen | (32) Fecha | (31) Número de Solicitud |
|---|---|---|---|
| SI ☒ NO ☐ | EP | 11/08/03 | 03017614.3 |

⑨ **Comprobante de Pago No.** 06-9.618 **Fecha:** 08-02-2006

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [x] Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [x] Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] 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.
- [x] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y Anexo Explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**




I

(12) Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 T.P. 53215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 06012582 00000000 Folios: 487

NIT : 800176089-2 Fecha (AMD): 2006-02-06 17:15:24

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 9,618

FECHA : FEBRERO 6 DE 2006

##### C O N S I G N A C I O N #####

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO | BANCO | CUENTA | No. PAGO | FECHA PGO | Vr. PAGO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| LLOREDA Y CIA S. A | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 47523507 | 06/02/2006 | 9,330,000.00 |

##### C O N C E P T O #####

| CANT. | RENTISTICO | CONCEPTO | TOTAL CONCEPTO |
|---|---|---|---|
| 1 | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 463,000.00 |
| | | TOTAL : $ | 463,000.00 |

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS'

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

2

**ANEXO**

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

---

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

---

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

   Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea) 6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello — 10. Firma

Cancillería de Estado — Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea) — Ruedi Eggs

---

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

18 DIC 2005

PABLO MENDEZ BARAJAS

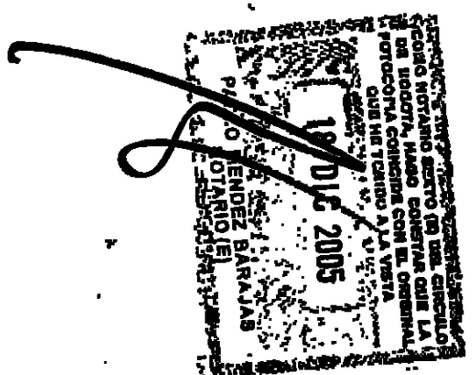
María Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651
María Urdaneta
COYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 SET -3 P 12:12
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



Los abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

DE BOGOTÁ, PARA CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCUERDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
18 DIC 2005
NOTARIO (E)

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 11th day of August 2005.

F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
(Basilea (ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, comparecio Fridolin Klausner y Denise Strebel quien conozco y ambos vecinos y residentes suizos de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG. la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de Incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997. y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION) 6

**Switzerland**
**Basel** (ss

On this 17th day of August, 2004, personally, Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the **Switzerland**, domiciled at the City of **Basel**, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of **Switzerland**; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of incorporation of said Corporation executed at **Sulza**, ciudad de **Basel**, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

17.08.2004
2 Fr.
DR. PETER KUSTER

Alig. Prot. 4 No. 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
CONSUL HONORARIO (ENCARGADO) EN BASILEA
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
18 DIC 2005
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

6

OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by .....

.....

3. in his/her function as .....

4. and certified by the seal of the .....

.....

Certified

5. in Basel (Bâle) 6. on 18. Aug. 2004

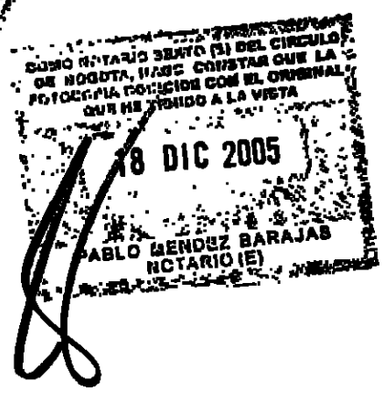
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt .....

8. No. 2235 / 10 726

9. Seal/stamp: 10. Signature:

STATE CHANCERY BASLE-CITY






RETIRO FOLIO 8 PARA PUBLICAR./

RETIRO FOLIOS 9 y 10 PARA TARJETERO./

# F RMATO DE DIGITALIZACI N
## RELACION DE ANEXOS

Reyni Technologies S.A.

7

| Item | | Expediente No 06012502 | No de Folio |
|---|---|---|---|
| | | No de unidades | √ |
| 1 | CD | | |
| 2 | DVD | | |
| 3 | REVISTA | | |
| 4 | LIBRO | | |
| 5 | PERIODICO | | |
| 6 | DISQUETES | | |
| 7 | SOBRE DE MANILA X | 1 | ✓ |
| 8 | SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA | | |
| 9 | SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO | | |
| 10 | OTROS: | | |

**Observaciones:**

CONTRATO. FOLIO FINAL

# REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/008633

A. CLASIFICACION DE MATERIA
IPC 7 C07D295/192 C07D213/74 A61K31/495 A61K31/497 A61P25/28

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, CHEM ABS Dato, BEILSTEIN Dato, PAJ, WPI Dato

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

| Categoría * | Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes | Relevante a la reivindicación No. |
|---|---|---|
| X | WO 02/22612 A (OXFORD GLYCOSCIENCES UK LTD ; NEUSS JUDI CHARLOTTE (GB); ORCHARD MICHA) Marzo 21, 2002 (2002-03-21) ver página 20, línea 17 y ejemplo 31, RN 404959-29-1 — | 1, 17, 18 |
| X | EP 0 171 636 A (RAVIZZA SPA) Febrero 19, 1986 (1986-02-19) citado en la solicitud ver ejemplos 13-15 y página 1 el documento completo — | 19-21 |
| P, X | DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2004, XP002299148 orden no HTS 07937 resumen -/- | 1 |

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

| Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional | Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional |
|---|---|
| 5 de Octubre de 2004 | 18/10/2004 |

| Nombre y dirección de correo de ISA | Funcionario autorizado |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL-2280 HV Rijswijk<br>Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax No. (+31-70) 340-3016 | Scruton-Evans, I |

Forma PCT/ISA/210 (Segunda hoja) (Enero 2004)

# REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/008633

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

| Categoría * | Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes | Relevante a la reivindicación No. |
|---|---|---|
| P, X | & "Recolección de patrónes de selección de Ambinter"<br>Enero 1, 2004 (2004-01-01), AMBINTER,<br>46 QUAI LOUIS BLERIOT, PARIS, F-75016,<br>FRANCIA | 1 |
| A | CAULFIELD W L ET AL: "Los primeros inhibidores potentes y selectivos del transportador de glicina tipo 2"<br>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US,<br>vol. 44, no. 17,<br>Agosto 16, 2001 (2001-08-16), páginas 2679-2682, XP002183670<br>ISSN: 0022-2623<br>el documento completo | 1-23 |
| P,X | DATABASE CHEMCATS<br>CHEMICAL ABSTRACS SERVICE COLUMBUS, OHIO, US; 2004,<br>XP002299149<br>orden no LT00076028<br>resumen | 1, 2, 9 |
| P, X | & "LABOTEST, STOCK"<br>Abril 26, 2004 (2004-04-26), LABOTEST,<br>FALKENBERGER STR 4, NIEDERSCHONA, 09600<br>ALEMANIA | 1, 2, 9 |
| A | WO 99/45011 A (JANSSENS FRANS EDUARD; JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE); KENNIS LUDO EDM) Septiembre 10, 1999 (1999-09-10)<br>el documento completo | 1-23 |

# REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/008633

| Documento de patente citado en el reporte de búsqueda | | | Fecha de publicación | Miembro(s) de la familia de patentes | | | Fecha de publicación |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| WO | 0222612 | A | 21-03-2002 | AU | 8418801 | A | 26-03-2002 |
| | | | | EP | 1313731 | A1 | 28-05-2003 |
| | | | | WO | 0222612 | A1 | 21-03-2002 |
| | | | | JP | 2004509121 | T | 25-03-2004 |
| | | | | US | 2003216453 | A1 | 20-11-2003 |
| EP | 0171636 | A | 19-02-1986 | IT | 1176613 | B | 18-08-1987 |
| | | | | EP | 0171636 | A1 | 19-02-1986 |
| | | | | JP | 61056167 | A | 20-03-1986 |
| | | | | US | 4940793 | A | 10-07-1990 |
| WO | 9945011 | A | 10-09-1999 | AU | 3254499 | A | 20-09-1999 |
| | | | | BG | 104686 | A | 30-04-2001 |
| | | | | BR | 9907953 | A | 24-10-2000 |
| | | | | CA | 2322136 | A1 | 10-09-1999 |
| | | | | CN | 1291984 | T | 18-04-2001 |
| | | | | EE | 200000483 | A | 15-02-2002 |
| | | | | WO | 9945011 | A1 | 10-09-1999 |
| | | | | EP | 1058684 | A1 | 13-12-2000 |
| | | | | HR | 20000524 | A1 | 28-02-2001 |
| | | | | HU | 0101281 | A2 | 28-09-2001 |
| | | | | JP | 2002505332 | T | 19-02-2002 |
| | | | | NO | 20004432 | A | 02-11-2000 |
| | | | | PL | 342818 | A1 | 02-07-2001 |
| | | | | SK | 13092000 | A3 | 12-03-2001 |
| | | | | TR | 200002570 | T2 | 21-12-2000 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/008633

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D295/192 C07D213/74 A61K31/495 A61K31/497 A61P25/28

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)
IPC 7 C07D A61K

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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, PAJ, WPI 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 02/22612 A (OXFORD GLYCOSCIENCES UK LTD ; NEUSS JUDI CHARLOTTE (GB); ORCHARD MICHA) 21 March 2002 (2002-03-21) see page 20, line 17 and example 31, RN 404959-29-1 | 1,17,18 |
| X | EP 0 171 636 A (RAVIZZA SPA) 19 February 1986 (1986-02-19) cited in the application see examples 13-15 and page 1 the whole document | 19-21 |
| P,X | DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2004, XP002299148 order no HTS 07937 abstract | 1 |

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in 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" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 5 October 2004 | 18/10/2004 |

| Name and mailing address of the ISA | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016 | Scruton-Evans, I |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| P,X | & "ambinter stock screening collection" 1 January 2004 (2004-01-01), AMBINTER , 46 QUAI LOUIS BLERIOT,PARIS,F-75016, FRANCE | 1 |
| A | CAULFIELD W L ET AL: "The first potent and selective Inhibitors of the Glycine Transporter Type 2" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 44, no. 17, 16 August 2001 (2001-08-16), pages 2679-2682, XP002183670 ISSN: 0022-2623 the whole document | 1-23 |
| P,X | DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE COLUMBUS, OHIO, US; 2004, XP002299149 order no LT00076028 abstract | 1,2,9 |
| P,X | & "LABOTEST STOCK" 26 April 2004 (2004-04-26), LABOTEST, FALKENBERGER STR 4, NIEDERSCHONA, 09600 GERMANY | - 1,2,9 |
| A | WO 99/45011 A (JANSSENS FRANS EDUARD ; JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE); KENNIS LUDO EDM) 10 September 1999 (1999-09-10) the whole document | 1-23 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2004/008633

13

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|---|---|---|---|---|
| WO 0222612 A | 21-03-2002 | AU | 8418801 A | 26-03-2002 |
| | | EP | 1313731 A1 | 28-05-2003 |
| | | WO | 0222612 A1 | 21-03-2002 |
| | | JP | 2004509121 T | 25-03-2004 |
| | | US | 2003216453 A1 | 20-11-2003 |
| EP 0171636 A | 19-02-1986 | IT | 1176613 B | 18-08-1987 |
| | | EP | 0171636 A1 | 19-02-1986 |
| | | JP | 61056167 A | 20-03-1986 |
| | | US | 4940793 A | 10-07-1990 |
| WO 9945011 A | 10-09-1999 | AU | 3254499 A | 20-09-1999 |
| | | BG | 104686 A | 30-04-2001 |
| | | BR | 9907953 A | 24-10-2000 |
| | | CA | 2322136 A1 | 10-09-1999 |
| | | CN | 1291984 T | 18-04-2001 |
| | | EE | 200000483 A | 15-02-2002 |
| | | WO | 9945011 A1 | 10-09-1999 |
| | | EP | 1058684 A1 | 13-12-2000 |
| | | HR | 20000524 A1 | 28-02-2001 |
| | | HU | 0101281 A2 | 28-09-2001 |
| | | JP | 2002505332 T | 19-02-2002 |
| | | NO | 20004432 A | 02-11-2000 |
| | | PL | 342818 A1 | 02-07-2001 |
| | | SK | 13092000 A3 | 12-03-2001 |
| | | TR | 200002570 T2 | 21-12-2000 |



16

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación
Febrero 17 de 2005 (17.02.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/014563 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 295/192, 213/74, A61K 31/495, 31/497, A61P 25/28

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2004/008633

(22) Fecha de Registro Internacional: Agosto 2 de 2004 (02.08.2004)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
03017614.3 Agosto 11 de 2000 (11.08.2003) EP

(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): JOLIDON, Synese; [CH/CH]; Stutzhalde 2, CH-4223 Blauen (CH). NARQUIZIAN, Roberto [FR/FR]; 4, Rue de Montreux, F-68300 St. Louis (FR). NETTEKOVEN, Matthias, Heinrich [DE/DE]; Winkelmatten 9, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE) NORCROSS, Roger, David [GB/CH]; Alte Saline 20, CH-4310 Rheinfelden (CH). PINARD, Emmanuel [FR/FR]; 7, Rue de Pujo, F-68480 Linsdorf (FR). STALDER, Henri [CH/CH]; St. Johanns-Ring 145, CH-4056 Basel (CH).

(74) Agente: POPPE, Regina; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

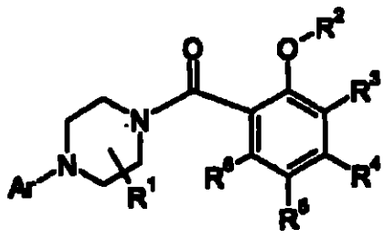
(81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
*- con reporte de búsqueda internacional*

*Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.*

# (54) Título: "PIPERAZINA CON GRUPO FENILO OR-SUSTITUIDO Y SU USO COMO INHIBIDORES DE GLYT1"



(I)

(57) Resumen: La invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde los sustituyentes se describen en la reivindicación 1. Los compuestos pueden usarse en el tratamiento de enfermedades basadas en el inhibidor de la recaptación de la glicina, tal como psicosis, dolor, pérdida neurodegenerativa de la memoria y aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en que los procedimientos cognitivos están dañados, tales como trastornos del déficit de atención o enfermedad de Alzheimer.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
17 February 2005 (17.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/014563 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 295/192, 213/74, A61K 31/495, 31/497, A61P 25/28

(21) International Application Number: PCT/EP2004/008633

(22) International Filing Date: 2 August 2004 (02.08.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
03017614.3 11 August 2003 (11.08.2003) EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: JOLIDON, Synese [CH/CH]; Stutzhalde 2, CH-4223 Blauen (CH). NARQUIZIAN, Robert [FR/FR]; 4, Rue de Montreux, F-68300 St. Louis (FR). NETTEKOVEN, Matthias, Heinrich [DE/DE]; Winkelmatten 9, 79639 Grenzach-Wyhlen (DE). NORCROSS, Roger, David [GB/CH]; Alte Saline 20, CH-4310 Rheinfelden (CH). PINARD, Emmanuel [FR/FR]; 7, rue de Pujo, F-68480 Linsdorf (FR). STALDER, Henri [CH/CH]; St. Johanns-Ring 145, CH-4056 Basel (CH).

(74) Agent: POPPE, Regina; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

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

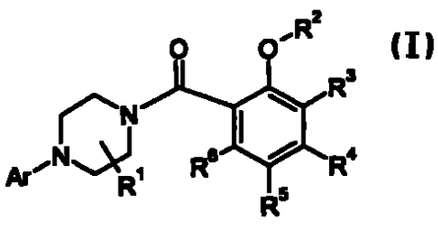
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, 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*

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

WO 2005/014563 A1

(54) Title: PIPERAZINE WITH OR-SUBSTITUTED PHENYL GROUP AND THEIR USE AS GLYT1 INHIBITORS



(I)

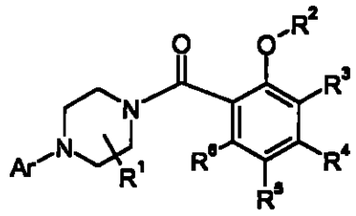
(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) wherein the substituents are described in claim 1. The compounds may be used in the treatment of illnesses based on the glycine uptake inhibitor, such as psychoses, pain, neurodegenerative disfunction in memory and learning, schizophrenia, dementia and other diseases in which cognitive processes are impaired, such as attention deficit disorders or Alzheimer's disease.

# CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE INTERNACIONAL CON SU TRADUCCION

17

Reivindicaciones

1. Compuestos de fórmula general



I

en donde

Ar es arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo de 6 miembros, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y en donde los grupos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de hidroxilo, halógeno, $NO_2$, CN, $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por halógeno, $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por hidroxilo, $(CH_2)_n$-$(C_1-C_6)$-alcoxilo, $(C_1-C_6)$-alcoxilo sustituido por halógeno, $NR^7R^8$, $C(O)R^9$, $SO_2R^{10}$, $-C(CH_3)=NOR^7$, o por un heterociclo aromático de 5 miembros, que contiene 1-4 heteroátomos, seleccionados de N y O, que está opcionalmente sustituido por $(C_1-C_6)$-alquilo;

$R^1$ es hidrógeno o $(C_1-C_6)$-alquilo;

$R^2$ es hidrógeno, $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_2-C_6)$-alquenilo, $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por halógeno, $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por hidroxilo, $(CH_2)_n$-$(C_3-C_7)$-cicloalquilo opcionalmente sustituido por $(C_1-C_6)$-alcoxilo o por halógeno, o es $CH(CH_3)$-$(C_3-C_7)$-cicloalquilo, $(CH_2)_{n+1}$-$C(O)$-$R^9$, $(CH_2)_{n+1}$-CN, biciclo[2,2,1]heptilo, $(CH_2)_{n+1}$-O-$(C_1-C_6)$-alquilo,

$(CH_2)_n$-heterocicloalquilo, $(CH_2)_n$-arilo ó heteroarilo $(CH_2)_n$ de 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados del grupo consistente de oxígeno, azufre o nitrógeno en donde arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de hidroxilo, halógeno, $(C_1-C_6)$-alquilo o $(C_1-C_6)$-alcoxilo;

$R^3$, $R^4$ y $R^6$ independientemente el uno del otro son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_1-C_6)$-alcoxilo o O-$(C_3-C_6)$-cicloalquilo;

$R^5$ es $NO_2$, CN, $C(O)R^9$ o $SO_2R^{10}$;

$R^7$ y $R^8$ independientemente el uno del otro son hidrógeno o $(C_1-C_6)$-alquilo;

$R^9$ es hidrógeno, $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_1-C_6)$-alcoxilo ó $NR^7R^8$;

$R^{10}$ es $(C_1-C_6)$-alquilo opcionalmente sustituido por halógeno, $(CH_2)_n$-$(C_3-C_6)$-cicloalquilo, $(CH_2)_n$-$(C_3-C_6)$-alcoxilo, $(CH_2)_n$-heterocicloalquilo o $NR^7R^8$;

n es 0, 1, ó 2;

y a sales farmacéuticamente aceptables de adición ácida de los mismos,

con la condición que

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(3-clorofenil)-piperazina,

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina,

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-piperazina,

4-(3-amino-4-nitrofenil)-1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-piperazina,

1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-4-(4-nitrofenil)-piperazina,

4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-1-(4-nitrofenil)-piperazina,

1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-piperazina,

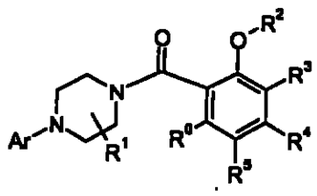
1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-4-(2,4-dinitrofenil)-2-metil-piperazina,

1-(4-cloro-2-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-piperazina y

4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-1-(2,4-dinitrofenil)-2-metil-piperazina

están excluïdos.

2. Compuestos de fórmula



I-1

en donde

Ar es arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo de 6 miembros sustituidos, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y en donde los grupos arilo y heteroarilo están sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de hidroxilo, halógeno, $NO_2$, CN, $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por halógeno,

$(C_1-C_6)$-alcoxilo, $(C_1-C_6)$-alcoxilo sustituido por halógeno, $NR^7R^8$, $C(O)R^9$ ó $SO_2R^{10}$;

$R^1$ es hidrógeno o $(C_1-C_6)$-alquilo;

$R^2$ es $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por halógeno, $(C_3-C_6)$-cicloalquilo, heterocicloalquilo, $(C_1-C_6)$-alquil-$(C_3-C_6)$-cicloalquilo, $(C_1-C_6)$-alquil-heterocicloalquilo, $(C_1-C_6)$-alquil-$C(O)-R^9$, $(C_1-C_6)$-alquil-CN, $(C_2-C_6)$-alquil-$O-R^{13}$, $(C_2-C_6)$-alquil-$NR^7R^8$, arilo o heteroarilo de 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, $(C_1-C_6)$-alquil-arilo o heteroarilo $(C_1-C_6)$-alquilo de 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno en donde arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de hidroxilo, halógeno, $(C_1-C_6)$-alquilo o $(C_1-C_6)$-alcoxilo;

$R^3$, $R^4$ y $R^6$ independientemente el uno del otro son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_1-C_6)$-alcoxilo o $NR^7R^8$;

$R^5$ es $NO_2$, CN, $C(O)R^9$, $SO_2R^{10}$ ó $NR^{11}R^{12}$;

$R^7$ y $R^8$ independientemente el uno del otro son hidrógeno o $(C_1-C_6)$-alquilo;

$R^9$ es hidroxilo, $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_3-C_6)$-cicloalquilo, $(C_1-C_6)$-alcoxilo o $NR^7R^8$;

$R^{10}$ es $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_3-C_6)$-cicloalquilo o $NR^7R^8$;

$R^{11}$ y $R^{12}$ independientemente el uno del otro son hidrógeno, $C(O)-(C_1-C_6)$-alquilo, $SO_2-(C_1-C_6)$-alquilo, o forman junto con el átomo de N un grupo heteroarilo de 5 miembros,

opcionalmente sustituido por halógeno, $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por halógeno o $(C_3-C_6)$-cicloalquilo;

$R^{13}$ es hidroxilo, $(C_1-C_6)$-alquilo o $(C_3-C_6)$-cicloalquilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de adición ácida de los mismos,

con la condición que

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(3-clorofenil)-piperazina,

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina,

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-piperazina,

4-(3-amino-4-nitrofenil)-1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-piperazina,

1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-4-(4-nitrofenil)-piperazina,

4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-1-(4-nitrofenil)-piperazina,

1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-4-(2,4-dinitrofenil)-2-metil-piperazina,

1-(4-cloro-2-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-piperazina y

4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-1-(2,4-dinitrofenil)-2-metil-piperazina

están excluidos.

24

3. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar es fenilo sustituido, $R^2$ es ($C_1$-$C_6$)-alquilo y $R^5$ es $S(O)_2CH_3$ ó $S(O)_2CH_2CH_3$.

4. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en donde los compuestos son:

1-{3-fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

3-fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

2-Fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

3-fluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

2-fluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-

isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
2,3-difluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,
2,3-difluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,
2,5-difluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,
2,6-difluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,
3,5-difluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,
4-[4-(2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,3-difluoro-benzonitrilo,
5-cloro-2-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,
4-[4-(2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,5-difluoro-benzonitrilo,
4-[4-(2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo,
(2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
(2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2,5-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
1-(4-{4-[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona,
4-{4-[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-

piperazin-1-il}-benzonitrilo,
4-{4-[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-benzonitrilo,
4-{4-[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-2-fluoro-benzonitrilo,
[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(2-fluoro-4-etanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
rac-1-{4-[4-(2-sec-butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,
rac-4-[4-(2-sec-butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo,
rac-4-[4-(2-sec-butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-benzonitrilo,
rac-(2-sec-butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
rac-(2-sec-butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
2-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-

il]-5-trifluorometil-benzonitrilo,

1-{2-fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

[4-(3-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

1-{2-fluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

2-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-benzonitrilo,

(5-etanosulfonil-2-isopropoxi-fenil)-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[4-(4-difluorometil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

3-fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzaldehído,

[4-(4-etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

rac-(2-sec-butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[4-(4-ciclobutanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

[4-(4-ciclopentanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

[4-(4-ciclopropanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona y

[4-(4-ciclopropanosulfonil-2,5-difluoro-fenil)-piperazin-1-

il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona.

5. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar es fenilo sustituido, $R^2$ es $(CH_2)_n$-($C_3$-$C_7$)-cicloalquilo y $R^5$ es $S(O)_2CH_3$.

6. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 5, en donde los compuestos son:

1-{4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-benzonitrilo,

(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

1-{4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-benzonitrilo,

(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

Rac-[2-(1-ciclopropil-etoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,3-difluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,5-difluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo,

(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

1-{4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

2-[4-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,3-difluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,5-difluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3,5-difluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,6-difluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3,5-difluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3,5-difluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,6-difluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,6-difluoro-benzonitrilo,

5-cloro-2-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclohexiloxi-5metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-benzonitrilo,

(2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

1-{4-[4-(2-ciclobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

29

4-[4-(2-ciclobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo,

(2-ciclobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

1-{4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil}-etanona,

2-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-benzonitrilo,

(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-ciclopropanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-ciclopropanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-ciclopropanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

7. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar es fenilo sustituido, $R^2$ es $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por halógeno y $R^5$ es $S(O)_2CH_3$.

32

8. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7, en donde los compuestos son:

1-(3-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

3-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona,

[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona,

[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona,

3-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-metanona,

[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-metanona,

1-(3-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

2,5-difluoro-4-[4-(5-metanosulfonil-2-trifluorometoxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

2,3-difluoro-4-{4-[2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

2-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

2,3-difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

3,5-difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

2-{4-[2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-5-trifluorometil-benzonitrilo,

rac-2,3-difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

2-Fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

3-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-fenil]-metanona,

2,3-difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

3,5-Difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

[4-(3,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona,

rac-5-cloro-2-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

rac-3,5-difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

rac-2,5-difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-

1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
rac-2,6-difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
rac-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
rac-3-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
rac-2-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
rac-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
rac-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S ó R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
[5-metanosulfonil-2-((S ó R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona y
[5-metanosulfonil-2-((R ó S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil][4-(4-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il]-metanona.

9. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar es fenilo sustituido, $R^2$ es $(C_1-C_6)$-

alquilo, $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por halógeno, $CH_2)_n-(C_3-C_7)$-cicloalquilo, biciclo[2,2,1]heptilo, $(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$-alquilo o $CH_2)_n$-heterocicloalquilo y $R^5$ es $NO_2$.

10. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 9, en donde los compuestos son

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(2-metoxi-etoxi)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

(2-isopropoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopropilmetoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclobutilmetoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-butoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-isobutoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopentiloxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(5-nitro-2-propoxi-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclobutoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

Rac-(2-sec-butoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[5-nitro-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-fenil]-[4-(4-

trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[5-nitro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[2-(biciclo[2,2,1]hept-2-iloxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[2-(2-cloro-etoxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona y
[5-nitro-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

11. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar es fenilo sustituido, $R^2$ es $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por halógeno o $(CH_2)_n$-$(C_3-C_7)$-cicloalquilo y $R^5$ es $S(O)_2NHCH_3$.

12. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 11, cuyos compuestos son
3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclopentiloxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclobutilmetoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-

35

ciclopentiloxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclobutilmetoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(2,2-dimetil-propoxi)-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isopropoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclopentiloxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclopropilmetoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclobutilmetoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(2,2-dimetil-propoxi)-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclopentiloxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclopropilmetoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
4-isobutoxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-

38

36

piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,
4-(2,2-dimetil-propoxi)-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,
4-isopropoxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,
4-ciclopentiloxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,
4-ciclobutoxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,
4-ciclopropilmetoxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,
4-ciclobutilmetoxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,
N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencenosulfonamida,
N-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,
rac-N-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,
rac-3-[4-(4-ciano-2,5-difluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-bencenosulfonamida y
rac-3-[4-(4-ciano-2,3-difluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-bencenosulfonamida.

39

37

13. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación I, en donde Ar es un grupo heteroarilo de 6 miembros sustituido, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, $R^2$ es $(C_1-C_6)$-alquilo ó $CH_2)_n$-$(C_3-C_7)$-cicloalquilo, y $R^5$ es $SO_2CH_3$.

14. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 13, cuyos compuestos son
[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
6-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo,
(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona,
[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona y
(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona.

15. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, en donde Ar es un grupo heteroarilo de 6 miembros sustituido, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, $R^2$ es $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por halógeno y $R^5$ es $SO_2CH_3$.

16. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 15, cuyos compuestos son

rac-[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

rac-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-[4-(5-bromo-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

rac-[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

rac-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S ó R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,

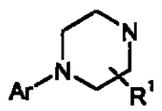
[5-metanosulfonil-2-((R ó S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,

[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona y

[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-metanona.

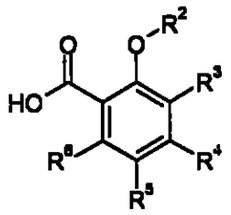
17. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I tal como se define en la reivindicación 1, cuyo procedimiento comprende

a) reaccionar un compuesto de fórmula



II

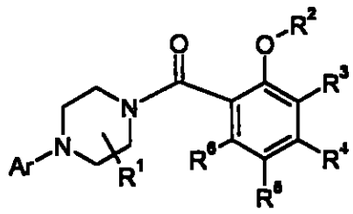
con un compuesto de fórmula



III

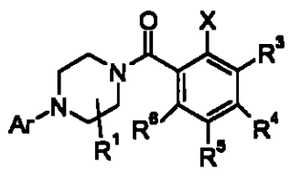
en presencia de un agente activador tal como TBTU (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniotetrafluoro-borato)

para dar un compuesto de fórmula



en donde los sustituyentes son como se ha definido antes, o

b) reaccionar un compuesto de fórmula



V

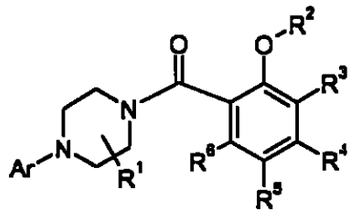
con un compuesto de fórmula

$R^2OH$

opcionalmente en la presencia de un catalizador, tal como

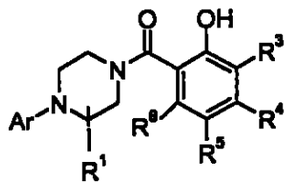
Cu(I)I y una base del tipo carbonato potásico, carbonato de cesio o sodio,

para dar un compuesto de fórmula



en donde X es halógeno y los otros sustituyentes son como se han definido antes, o

c) reaccionar un compuesto de fórmula



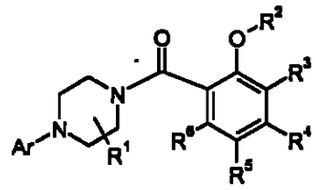
VI

con un compuesto de fórmula

$R^2X$

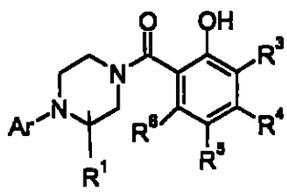
en presencia de una base y opcionalmente en presencia de microondas

para dar un compuesto de fórmula



en donde X es halógeno, mesilato o triflato y los otros sustituyentes son como se ha definido antes, ó

d) reaccionar un compuesto de fórmula



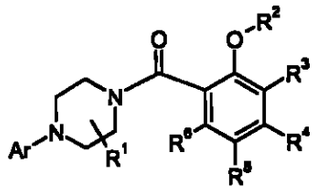
VI

41

con un compuesto de fórmula

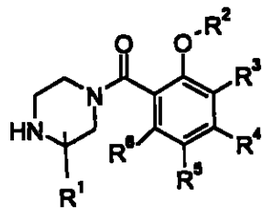
$R^2OH$

bajo condiciones de Mitsunobu en presencia de fosfina para dar un compuesto de fórmula



en donde los sustituyentes son como se ha definido antes, ó

e) reacionar un compuesto de fórmula

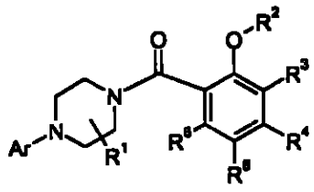


VIII

con un compuesto de fórmula

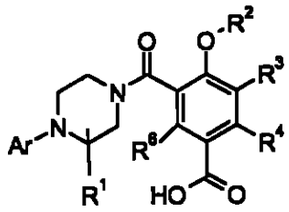
ArX

para dar un compuesto de fórmula



en donde X es halógeno y los otros sustituyentes son como se ha definido antes, ó

f) reaccionar un compuesto de fórmula

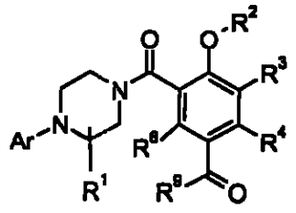


Ia

44

con una amina o alcohol correspondiente en presencia de un agente activador

para dar un compuesto de fórmula

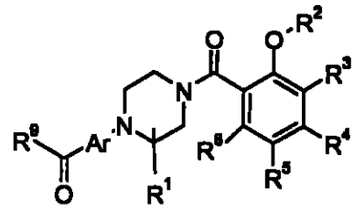


Ib

en donde $R^9$ es $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_3-C_6)$-cicloalquilo, $(C_1-C_6)$-alcoxilo ó $NR^7R^8$;

y los otros sustituyentes son como se ha definido antes, o

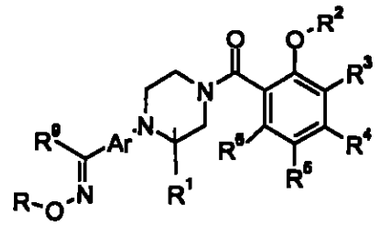
g) reaccionar un compuesto de fórmula



Ic

con un compuesto de fórmula $RONH_2$

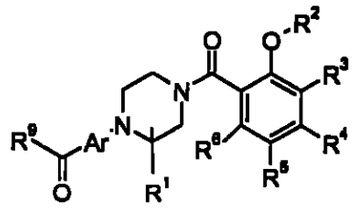
para dar un compuesto de fórmula



Id

en donde R es H ó alquilo y los otros sustituyentes son como se ha definido antes, ó

h) reaccionar un compuesto de fórmula

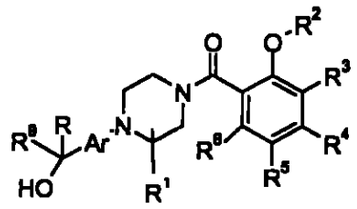


Ic

43

con un agente reductor del tipo borhidruro sódico (cuando R es H) o un agente alquilante del tipo alquil-litio (cuando R es alquilo)

para dar un compuesto de fórmula



Ie

en donde R es H o alquilo y los otros sustituyentes son como se ha definido antes, y

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, siempre que se prepare mediante un procedimiento tal como en la reivindicación 17 o por un método equivalente.

19. Un medicamento que contiene uno o más compuestos tal como se reivindica en la reivindicación 1 o conteniendo

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(3-clorofenil)-piperazina,

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina,

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-piperazina,

4-(3-amino-4-nitrofenil)-1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-piperazina,

1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-4-(4-nitrofenil)-piperazina,

4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-1-(4-

96

nitrofenil)-piperazina,

1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-4-(2,4-dinitrofenil)-2-metil-piperazina,

1-(4-cloro-2-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-piperazina y

4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-1-(2,4-dinitrofenil)-2-metil-piperazina.

y excipientes farmacéuticamente aceptables.

20. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 19 para el tratamiento de enfermedades basadas en el inhibidor de la recaptación de glicina.

21. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 20, en donde las enfermedades son psicosis, dolor, pérdidas de memoria y aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en que los procesos cognitivos están dañados, tales como trastornos del déficit de atención o enfermedad de Alzheimer.

22. El uso de un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1 ó de

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(3-clorofenil)-piperazina,

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina,

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-piperazina,

4-(3-amino-4-nitrofenil)-1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-

nitrobenzoil]-2-metil-piperazina,

1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-4-(4-nitrofenil)-piperazina,

4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-1-(4-nitrofenil)-piperazina,

1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-4-(2,4-dinitrofenil)-2-metil-piperazina,

1-(4-cloro-2-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-piperazina y

4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-1-(2,4-dinitrofenil)-2-metil-piperazina.

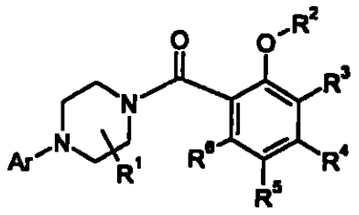
para la elaboración de medicamentos para el tratamiento de psicosis, dolor, pérdida neurodegenerativa de la memoria y aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en que los procesos cognitivos están dañados, tal como trastornos del déficit de atención o enfermedad de Alzheimer.

23. La invención tal como se ha descrito hasta aquí.

***

## Claims

1. Compounds of general formula



I

wherein

Ar is unsubstituted or substituted aryl or 6-membered heteroaryl, containing one, two or three nitrogen atoms, and wherein the aryl and the heteroaryl groups may be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, $NO_2$, CN, $(C_1-C_6)$-alkyl, $(C_1-C_6)$-alkyl substituted by halogen, $(C_1-C_6)$-alkyl substituted by hydroxy, $(CH_2)_n$-$(C_1-C_6)$-alkoxy, $(C_1-C_6)$-alkoxy substituted by halogen, $NR^7R^8$, $C(O)R^9$, $SO_2R^{10}$, $-C(CH_3)=NOR^7$, or by a 5-membered aromatic heterocycle, containing 1 – 4 heteroatoms, selected from N and O, which is optionally substituted by $(C_1-C_6)$-alkyl;

$R^1$ is hydrogen or $(C_1-C_6)$-alkyl;

$R^2$ is hydrogen, $(C_1-C_6)$-alkyl, $(C_2-C_6)$-alkenyl, $(C_1-C_6)$-alkyl substituted by halogen, $(C_1-C_6)$-alkyl substituted by hydroxy, $(CH_2)_n$-$(C_3-C_7)$-cycloalkyl optionally substituted by $(C_1-C_6)$-alkoxy or by halogen, or is $CH(CH_3)$-$(C_3-C_7)$-cycloalkyl, $(CH_2)_{n+1}$-$C(O)$-$R^9$, $(CH_2)_{n+1}$-CN, bicyclo[2.2.1]heptyl, $(CH_2)_{n+1}$-O-$(C_1-C_6)$-alkyl, $(CH_2)_n$-heterocycloalkyl, $(CH_2)_n$-aryl or $(CH_2)_n$-5 or 6-membered heteroaryl containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen wherein aryl, heterocycloalkyl and heteroaryl are unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, $(C_1-C_6)$-alkyl or $(C_1-C_6)$-alkoxy;

$R^3$, $R^4$ and $R^6$ independently from each other are hydrogen, hydroxy, halogen, $(C_1-C_6)$-alkyl, $(C_1-C_6)$-alkoxy or O-$(C_3-C_6)$-cycloalkyl;

$R^5$ is $NO_2$, CN, $C(O)R^9$ or $SO_2R^{10}$;

$R^7$ and $R^8$ independently from each other are hydrogen or $(C_1-C_6)$-alkyl;

$R^9$ is hydrogen, $(C_1-C_6)$-alkyl, $(C_1-C_6)$-alkoxy or $NR^7R^8$;

$R^{10}$ is $(C_1-C_6)$-alkyl optionally subtituted by halogen, $(CH_2)_n$-$(C_3-C_6)$-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-$(C_3-C_6)$-alkoxy, $(CH_2)_n$-heterocycloalkyl or $NR^7R^8$;

n is 0, 1, or 2;

and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof,

with the proviso that

1-[5-(aminosulfonyl)-2-methoxybenzoyl]-4-(3-chlorophenyl)-piperazine,

1-[5-(aminosulfonyl)-2-methoxybenzoyl]-4-(4-fluorophenyl)-piperazine,

1-[5-(aminosulfonyl)-2-methoxybenzoyl]-4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-piperazine,

4-(3-amino-4-nitrophenyl)-1-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-2-methyl-piperazine,

1-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)-piperazine,

4-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-2-methyl-1-(4-nitrophenyl)-piperazine,

1-(2-chloro-4-nitrophenyl)-4-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-piperazine,

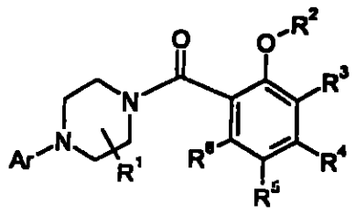
1-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-4-(2,4-dinitrophenyl)-2-methyl-piperazine,

1-(4-chloro-2-nitrophenyl)-4-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-piperazine and

4-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-1-(2,4-dinitrophenyl)-2-methyl-piperazine

are excluded.

2. Compounds of formula



I-1

wherein

Ar is substituted aryl or unsubstituted or substituted 6-membered heteroaryl, containing one, two or three nitrogen atoms, and wherein the aryl and the heteroaryl groups are substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, $NO_2$, CN, $(C_1-C_6)$-alkyl, $(C_1-C_6)$-alkyl substituted by halogen, $(C_1-C_6)$-alkoxy, $(C_1-C_6)$-alkoxy substituted by halogen, $NR^7R^8$, $C(O)R^9$ or $SO_2R^{10}$;

$R^1$ is hydrogen or $(C_1-C_6)$-alkyl;

$R^2$ is $(C_1-C_6)$-alkyl, $(C_1-C_6)$-alkyl substituted by halogen, $(C_3-C_6)$-cycloalkyl, heterocycloalkyl, $(C_1-C_6)$-alkyl-$(C_3-C_6)$-cycloalkyl, $(C_1-C_6)$-alkyl-heterocycloalkyl, $(C_1-C_6)$-alkyl-$C(O)-R^9$, $(C_1-C_6)$-alkyl-CN, $(C_2-C_6)$-alkyl-$O-R^{13}$, $(C_2-C_6)$-alkyl-$NR^7R^8$, aryl or 6-membered heteroaryl containing one, two or three nitrogen atoms, $(C_1-C_6)$-alkyl-aryl or $(C_1-C_6)$-alkyl-5 or-6-membered heteroaryl containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen wherein aryl, heterocycloalkyl and heteroaryl are unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, $(C_1-C_6)$-alkyl or $(C_1-C_6)$-alkoxy;

$R^3$, $R^4$ and $R^6$ independently from each other are hydrogen, hydroxy, halogen, CN, $(C_1-C_6)$-alkyl, $(C_1-C_6)$-alkoxy or $NR^7R^8$;

$R^5$ is $NO_2$, CN, $C(O)R^9$, $SO_2R^{10}$ or $NR^{11}R^{12}$;

$R^7$ and $R^8$ independently from each other are hydrogen or $(C_1-C_6)$-alkyl;

$R^9$ is hydroxy, $(C_1-C_6)$-alkyl, $(C_3-C_6)$-cycloalkyl, $(C_1-C_6)$-alkoxy or $NR^7R^8$;

$R^{10}$ is $(C_1-C_6)$-alkyl, $(C_3-C_6)$-cycloalkyl or $NR^7R^8$;

$R^{11}$ and $R^{12}$ independently from each other are hydrogen, $C(O)-(C_1-C_6)$-alkyl, $SO_2-(C_1-C_6)$-alkyl, or form together with the N-atom a 5-membered heteroaryl group, optionally substituted by halogen, $(C_1-C_6)$-alkyl, $(C_1-C_6)$-alkyl substituted by halogen or $(C_3-C_6)$-cycloalkyl;

$R^{13}$ is hydroxy, $(C_1-C_6)$-alkyl or $(C_3-C_6)$-cycloalkyl;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof,

with the proviso that

1-[5-(aminosulfonyl)-2-methoxybenzoyl]-4-(3-chlorophenyl)-piperazine,

1-[5-(aminosulfonyl)-2-methoxybenzoyl]-4-(4-fluorophenyl)-piperazine,

1-[5-(aminosulfonyl)-2-methoxybenzoyl]-4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-piperazine,

4-(3-amino-4-nitrophenyl)-1-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-2-methyl-piperazine,

1-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)-piperazine,

4-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-2-methyl-1-(4-nitrophenyl)-piperazine,

1-(2-chloro-4-nitrophenyl)-4-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-piperazine,

1-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-4-(2,4-dinitrophenyl)-2-methyl-piperazine,

1-(4-chloro-2-nitrophenyl)-4-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-piperazine and

4-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-1-(2,4-dinitrophenyl)-2-methyl-piperazine

are excluded.

3. Compounds of formula I according to claim 1, wherein Ar is substituted phenyl, $R^2$ is $(C_1-C_6)$-alkyl and $R^5$ is $S(O)_2CH_3$ or $S(O)_2CH_2CH_3$.

4. Compounds of formula I according to claim 3, wherein the compounds are:

1-{3-fluoro-4-[4-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-ethanone,

82

3-fluoro-4-[4-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-benzonitrile,
2-Fluoro-4-[4-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-benzonitrile,
[4-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
1-{3-fluoro-4-[4-(2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-ethanone,
4-[4-(2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-benzonitrile,
3-fluoro-4-[4-(2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-benzonitrile,
2-fluoro-4-[4-(2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-benzonitrile,
(2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
[4-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
[4-(3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
[4-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
[4-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
2,3-difluoro-4-[4-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-benzonitrile,
2,3-difluoro-4-[4-(2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-benzonitrile,
2,5-difluoro-4-[4-(2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-benzonitrile,
2,6-difluoro-4-[4-(2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-benzonitrile,
3,5-difluoro-4-[4-(2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-benzonitrile,
4-[4-(2-tert-butoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-2,3-difluoro-benzonitrile,
5-chloro-2-[4-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-benzonitrile,
4-[4-(2-tert-butoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-2,5-difluoro-benzonitrile,
4-[4-(2-tert-butoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-benzonitrile,
(2-tert-butoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

(2-tert-butoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(2,5-difluoro-4-methanesulfonyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

1-(4-{4-[2-(2,2-dimethyl-propoxy)-5-methanesulfonyl-benzoyl]-piperazin-1-yl}-3-fluoro-phenyl)-ethanone,

4-{4-[2-(2,2-dimethyl-propoxy)-5-methanesulfonyl-benzoyl]-piperazin-1-yl}-benzonitrile,

4-{4-[2-(2,2-dimethyl-propoxy)-5-methanesulfonyl-benzoyl]-piperazin-1-yl}-3-fluoro-benzonitrile,

4-{4-[2-(2,2-dimethyl-propoxy)-5-methanesulfonyl-benzoyl]-piperazin-1-yl}-2-fluoro-benzonitrile,

[2-(2,2-dimethyl-propoxy)-5-methanesulfonyl-phenyl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

[2-(2,2-dimethyl-propoxy)-5-methanesulfonyl-phenyl]-[4-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

[2-(2,2-dimethyl-propoxy)-5-methanesulfonyl-phenyl]-[4-(3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

[2-(2,2-dimethyl-propoxy)-5-methanesulfonyl-phenyl]-[4-(2-fluoro-4-ethanesulfonyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

rac-1-{4-[4-(2-sec-butoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl}-ethanone,

rac-4-[4-(2-sec-butoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-benzonitrile,

rac-4-[4-(2-sec-butoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-2-fluoro-benzonitrile,

rac-(2-sec-butoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

rac-(2-sec-butoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(4-trifluoromethanesulfonyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

(2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(4-trifluoromethanesulfonyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

2-[4-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-5-trifluoromethyl-benzonitrile,

1-{2-fluoro-4-[4-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-ethanone,

[4-(3-fluoro-4-methanesulfonyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-isobutoxy-5-

methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
1-{2-fluoro-4-[4-(2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-ethanone,
2-[4-(2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-5-trifluoromethyl-benzonitrile,
(5-ethanesulfonyl-2-isopropoxy-phenyl)-[4-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
[4-(4-difluoromethyl-2-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
[4-(3-chloro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
3-fluoro-4-[4-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-benzaldehyde,
[4-(4-ethanesulfonyl-2-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
rac-(2-sec-butoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(4-ethanesulfonyl-2-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
[4-(4-cyclobutanesulfonyl-2-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
[4-(4-cyclopentanesulfonyl-2-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
[4-(4-cyclopropanesulfonyl-2-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-isobutoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone and
[4-(4-cyclopropanesulfonyl-2,5-difluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone.

5. Compounds of formula I acoording to claim 1, wherein Ar is substituted phenyl, $R^2$ is $(CH_2)_n$-$(C_3$-$C_7)$-cycloalkyl and $R^5$ is $S(O)_2CH_3$.

6. Compounds of formula I according to claim 5, wherein the compounds are:
1-{4-[4-(2-cyclopropylmethoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl}-ethanone,
4-[4-(2-cyclopropylmethoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-benzonitrile,
4-[4-(2-cyclopropylmethoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-benzonitrile,
4-[4-(2-cyclopropylmethoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-2-fluoro-benzonitrile,
(2-cyclopropylmethoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-

piperazin-1-yl]-methanone,
(2-cyclopropylmethoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
(2-cyclopropylmethoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
1-{4-[4-(2-cyclopentyloxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl}-ethanone,
4-[4-(2-cyclopentyloxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-benzonitrile,
4-[4-(2-cyclopentyloxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-benzonitrile,
4-[4-(2-cyclopentyloxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-2-fluoro-benzonitrile,
(2-cyclopentyloxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
(2-cyclopentyloxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
(2-cyclopentyloxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
Rac-[2-(1-cyclopropyl-ethoxy)-5-methanesulfonyl-phenyl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
4-[4-(2-cyclopentyloxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-2,3-difluoro-benzonitrile,
4-[4-(2-cyclopentyloxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-2,5-difluoro-benzonitrile,
4-[4-(2-cyclobutylmethoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-benzonitrile,
4-[4-(2-cyclobutylmethoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-2-fluoro-benzonitrile,
4-[4-(2-cyclobutylmethoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-benzonitrile,
(2-cyclobutylmethoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
1-{4-[4-(2-cyclobutylmethoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl}-ethanone,
2-[4-(2-cyclobutylmethoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-5-trifluoromethyl-benzonitrile,
4-[4-(2-cyclobutylmethoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-2,3-difluoro-benzonitrile,

4-[4-(2-cyclobutylmethoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-2,5-difluoro-benzonitrile,

4-[4-(2-cyclobutylmethoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3,5-difluoro-benzonitrile,

4-[4-(2-cyclobutylmethoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-2,6-difluoro-benzonitrile,

4-[4-(2-cyclopropylmethoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3,5-difluoro-benzonitrile,

4-[4-(2-cyclopentyloxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3,5-difluoro-benzonitrile,

4-[4-(2-cyclopropylmethoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-2,6-difluoro-benzonitrile,

4-[4-(2-cyclopentyloxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-2,6-difluoro-benzonitrile,

5-chloro-2-[4-(2-cyclopropylmethoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-benzonitrile,

4-[4-(2-cyclohexyloxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-benzonitrile,

4-[4-(2-cyclohexyloxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-benzonitrile,

4-[4-(2-cyclohexyloxy-5methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-2-fluoro-benzonitrile,

(2-cyclohexyloxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

(2-cyclohexyloxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

(2-cyclohexyloxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

1-{4-[4-(2-cyclobutoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl}-ethanone,

4-[4-(2-cyclobutoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-benzonitrile,

(2-cyclobutoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

(2-cyclopentyloxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(4-trifluoromethanesulfonyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

1-{4-[4-(2-cyclopropylmethoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-2-fluoro-phenyl}-ethanone,

2-[4-(2-cyclopentyloxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-5-trifluoromethyl-

benzonitrile,
(2-cyclopropylmethoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(4-ethanesulfonyl-2-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
(2-cyclopentyloxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(4-ethanesulfonyl-2-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
(2-cyclohexyloxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(4-ethanesulfonyl-2-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
(2-cyclopentyloxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(4-cyclopropanesulfonyl-2-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
(2-cyclohexyloxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(4-cyclopropanesulfonyl-2-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
(2-cyclobutoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(4-cyclopropanesulfonyl-2-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone

7. Compounds of formula I according to claim 1, wherein Ar is substituted phenyl, $R^2$ is $(C_1-C_6)$-alkyl substituted by halogen and $R^5$ is $S(O)_2CH_3$.

8. Compounds of formula I according to claim 7, wherein the compounds are:

1-(3-fluoro-4-{4-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-benzoyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone,
3-fluoro-4-{4-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-benzoyl]-piperazin-1-yl}-benzonitrile,
[4-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl]-methanone,
[4-(3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl]-methanone,
[4-(2-fluoro-4-methanesulfonyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl]-methanone,
3-fluoro-4-{4-[5-methanesulfonyl-2-(3,3,3-trifluoro-propoxy)-benzoyl]-piperazin-1-yl}-benzonitrile,
[4-(3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(3,3,3-trifluoro-propoxy)-phenyl]-methanone,
[4-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(3,3,3-trifluoro-propoxy)-phenyl]-methanone,
1-(3-fluoro-4-{4-[5-methanesulfonyl-2-(3,3,3-trifluoro-propoxy)-benzoyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone,
2,5-difluoro-4-[4-(5-methanesulfonyl-2-trifluoromethoxy-benzoyl)-piperazin-1-yl]-

benzonitrile,
2,3-difluoro-4-{4-[2-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-5-methanesulfonyl-benzoyl]-piperazin-1-yl}-benzonitrile,
2-fluoro-4-{4-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxy)-benzoyl]-piperazin-1-yl}-benzonitrile,
[5-methanesulfonyl-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxy)-phenyl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
2,3-difluoro-4-{4-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxy)-benzoyl]-piperazin-1-yl}-benzonitrile,
3,5-difluoro-4-{4-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxy)-benzoyl]-piperazin-1-yl}-benzonitrile,
2-{4-[2-(2-fluoro-1-fluoromethyl-ethoxy)-5-methanesulfonyl-benzoyl]-piperazin-1-yl}-5-trifluoromethyl-benzonitrile,
rac-2,3-difluoro-4-{4-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-benzoyl]-piperazin-1-yl}-benzonitrile,
2-Fluoro-4-{4-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxy)-benzoyl]-piperazin-1-yl}-benzonitrile,
3-fluoro-4-{4-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxy)-benzoyl]-piperazin-1-yl}-benzonitrile,
[5-methanesulfonyl-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxy)-phenyl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
[4-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxy)-phenyl]-methanone,
2,3-difluoro-4-{4-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxy)-benzoyl]-piperazin-1-yl}-benzonitrile,
3,5-Difluoro-4-{4-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxy)-benzoyl]-piperazin-1-yl}-benzonitrile,
[4-(3,4-dichloro-phenyl)-piperazin-1-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl]-methanone,
rac-5-chloro-2-{4-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-benzoyl]-piperazin-1-yl}-benzonitrile,
rac-3,5-difluoro-4-{4-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-benzoyl]-piperazin-1-yl}-benzonitrile,
rac-2,5-difluoro-4-{4-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-benzoyl]-piperazin-1-yl}-benzonitrile,
rac-2,6-difluoro-4-{4-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-benzoyl]-piperazin-1-yl}-benzonitrile,

rac-4-{4-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-benzoyl]-piperazin-1-yl}-benzonitrile,

rac-3-fluoro-4-{4-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-benzoyl]-piperazin-1-yl}-benzonitrile,

rac-2-fluoro-4-{4-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-benzoyl]-piperazin-1-yl}-benzonitrile,

rac-5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

rac-[4-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,

rac-[4-(3-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,

[4-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[5-methanesulfonyl-2-((S or R)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,

[5-methanesulfonyl-2-((S or R)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone and

[5-methanesulfonyl-2-((R or S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone.

9. Compounds of formula I according to claim 1, wherein Ar is substituted phenyl, $R^2$ is $(C_1-C_6)$-alkyl, $(C_1-C_6)$-alkyl substituted by halogen, $CH_2)_n$-$(C_3-C_7)$-cycloalkyl, bicycle[2.2.1]heptyl, $(CH_2)_n$-O-$(C_1-C_6)$-alkyl or $CH_2)_n$-heterocycloalkyl and $R^5$ is $NO_2$.

10. Compounds of formula I according to claim 9, wherein the compounds are

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(2-methoxy-ethoxy)-5-nitro-benzoyl]-piperazin-1-yl}-phenyl)-ethanone,

(2-isopropoxy-5-nitro-phenyl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

(2-cyclopropylmethoxy-5-nitro-phenyl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

(2-cyclobutylmethoxy-5-nitro-phenyl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

(2-butoxy-5-nitro-phenyl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

[2-(2,2-dimethyl-propoxy)-5-nitro-phenyl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

(2-isobutoxy-5-nitro-phenyl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

(2-cyclopentyloxy-5-nitro-phenyl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

(5-nitro-2-propoxy-phenyl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

(2-cyclobutoxy-5-nitro-phenyl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

Rac-(2-sec-butoxy-5-nitro-phenyl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

[5-nitro-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxy)-phenyl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

[5-nitro-2-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-phenyl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

[2-(bicyclo[2.2.1]hept-2-yloxy)-5-nitro-phenyl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

[2-(2-chloro-ethoxy)-5-nitro-phenyl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone and

[5-nitro-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxy)-phenyl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone.

11. Compounds of formula I according to claim 1, wherein Ar is substituted phenyl, $R^2$ is $(C_1-C_6)$-alkyl, $(C_1-C_6)$-alkyl substituted by halogen or $(CH_2)_n$-$(C_3-C_7)$-cycloalkyl and $R^5$ is $S(O)_2NHCH_3$.

12. Compounds of formula I according to claim 11, which compounds are

3-[4-(4-Cyano-3-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-trifluoromethoxy-benzenesulfonamide,

3-[4-(4-cyano-3-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-4-isobutoxy-N-methyl-benzenesulfonamide,

3-[4-(4-cyano-3-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-4-cyclopentyloxy-N-methyl-benzenesulfonamide,

3-[4-(4-cyano-3-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-4-cyclobutoxy-N-methyl-benzenesulfonamide,

3-[4-(4-cyano-3-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-4-cyclobutylmethoxy-N-methyl-benzenesulfonamide,

3-[4-(4-cyano-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-4-isobutoxy-N-methyl-benzenesulfonamide,

3-[4-(4-cyano-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-4-cyclopentyloxy-N-methyl-benzenesulfonamide,

3-[4-(4-cyano-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-4-cyclobutylmethoxy-N-methyl-benzenesulfonamide,

3-[4-(4-cyano-2-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-4-isobutoxy-N-methyl-benzenesulfonamide,

3-[4-(4-cyano-2-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-4-(2,2-dimethyl-propoxy)-N-methyl-benzenesulfonamide,

3-[4-(4-cyano-2-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-4-isopropoxy-N-methyl-benzenesulfonamide,

3-[4-(4-cyano-2-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-4-cyclopentyloxy-N-methyl-benzenesulfonamide,

3-[4-(4-cyano-2-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-4-cyclobutoxy-N-methyl-benzenesulfonamide,

3-[4-(4-cyano-2-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-4-cyclopropylmethoxy-N-methyl-benzenesulfonamide,

3-[4-(4-cyano-2-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-4-cyclobutylmethoxy-N-methyl-benzenesulfonamide,

3-[4-(4-acetyl-2-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-4-isobutoxy-N-methyl-benzenesulfonamide,

3-[4-(4-acetyl-2-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-4-(2,2-dimethyl-propoxy)-N-methyl-benzenesulfonamide,

3-[4-(4-acetyl-2-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-4-cyclopentyloxy-N-methyl-benzenesulfonamide,

3-[4-(4-acetyl-2-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-4-cyclobutoxy-N-methyl-benzenesulfonamide,

3-[4-(4-acetyl-2-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-4-cyclopropylmethoxy-N-methyl-benzenesulfonamide,

4-isobutoxy-N-methyl-3-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-benzenesulfonamide,

4-(2,2-dimethyl-propoxy)-N-methyl-3-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-benzenesulfonamide,

4-isopropoxy-N-methyl-3-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-benzenesulfonamide,

4-cyclopentyloxy-N-methyl-3-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-benzenesulfonamide,

4-cyclobutoxy-N-methyl-3-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-benzenesulfonamide,

62

4-cyclopropylmethoxy-N-methyl-3-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-benzenesulfonamide,
4-cyclobutylmethoxy-N-methyl-3-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-benzenesulfonamide,
N-methyl-3-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-4-(3,3,3-trifluoro-propoxy)-benzenesulfonamide,
3-[4-(4-cyano-2-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-benzenesulfonamide,
N-methyl-4-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-3-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-benzenesulfonamide,
rac-N-methyl-4-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-3-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-benzenesulfonamide,
rac-3-[4-(4-cyano-2,5-difluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-benzenesulfonamide and
rac-3-[4-(4-cyano-2,3-difluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-N-methyl-4-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-benzenesulfonamide.

13. Compounds of formula I according to claim I, wherein Ar is a substituted 6-membered heteroaryl group, containing one, two or three nitrogen atoms, $R^2$ is $(C_1\text{-}C_6)$-alkyl or $CH_2)_n\text{-}(C_3\text{-}C_7)$-cycloalkyl, and $R^5$ is $SO_2CH_3$.

14. Compounds of formula I according to claim 13, which compounds are

[4-(3-chloro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-(2-cyclopropylmethoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
6-[4-(2-cyclopentyloxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-nicotinonitrile,
(2-cyclopentyloxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanone,
[4-(3-chloro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-(2-cyclopentyloxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone,
(2-cyclopentyloxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(6-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-piperazin-1-yl]-methanone,
[4-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-methanone and
(2-cyclopentyloxy-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanone.

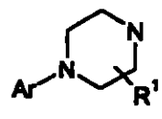
15. Compounds of formula I according to claim 1, wherein, wherein Ar is a substituted 6-membered heteroaryl group, containing one, two or three nitrogen atoms, $R^2$ is $(C_1-C_6)$-alkyl substituted by halogen and $R^5$ is $SO_2CH_3$.

16. Compounds of formula I according to claim 15, which compounds are

rac-[4-(3-chloro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
rac-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanone,
rac-[4-(5-bromo-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
rac-[4-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone,
rac-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[4-(6-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-((S or R)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-((R or S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-[4-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-methanone,
[4-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-[5-methanesulfonyl-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy)-phenyl]-methanone and
[4-(3-fluoro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-[5-methanesulfonyl-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimethyl-ethoxy)-phenyl]-methanone.

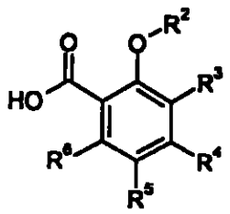
17. A process for preparing a compound of formula I as defined in claim 1, which process comprises

a) reacting a compound of formula



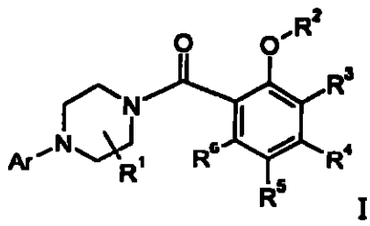
II

with a compound of formula



III

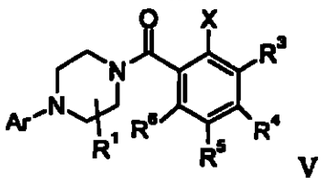
in the presence of an activating agent such as TBTU (2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborate)
to a compound of formula



I

wherein the substituents are as defined above, or

b) reacting a compound of formula

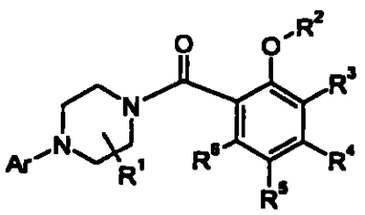


V

with a compound of formula

$R^2OH$

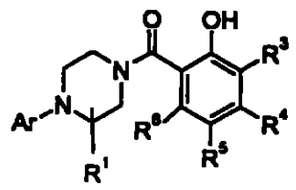
optionally in the presence of a catalyst, such as Cu(I)I and a base like potassium carbonate, cesium carbonate or sodium,
to a compound of formula



I

wherein X is halogen and the other substituents are as defined above, or

c) reacting a compound of formula

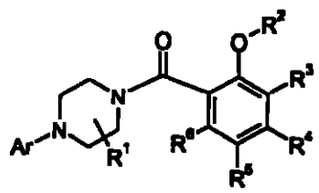


VI

with a compound of formula

$R^2X$

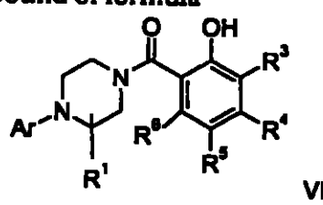
in the presence of a base and optionally in the presence of microwaves to a compound of formula



I

wherein X is halogen, mesylate or triflate and the other substituents are as defined above, or

d) reacting a compound of formula

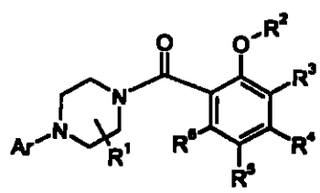


VI

with a compound of formula

$R^2OH$

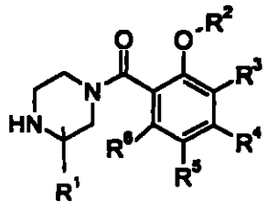
under Mitsunobu conditions in the present of a phosphine to a compound of formula



I

wherein the substituents are as defined above, or

e) reacting a compound of formula

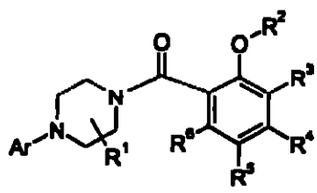


VIII

with a compound of formula

ArX

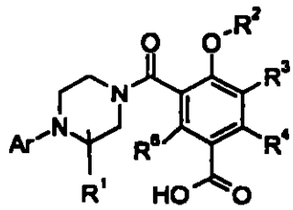
to a compound of formula



I

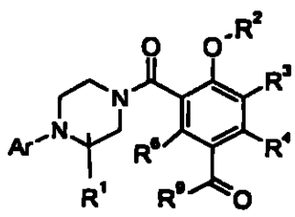
wherein X is halogen and the other substituents are as defined above, or

f) reacting a compound of formula



Ia

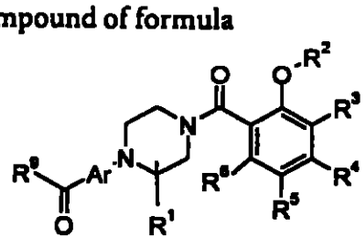
with a corresponding amine or alcohol in the presence of an activating agent to a compound of formula



Ib

wherein $R^9$ is $(C_1-C_6)$-alkyl, $(C_3-C_6)$-cycloalkyl, $(C_1-C_6)$-alkoxy or $NR^7R^8$; and the other substituents are as defined above, or

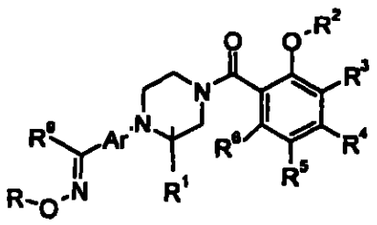
g) reacting a compound of formula



Ic

with a compound of formula $RONH_2$

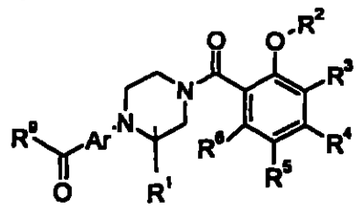
to a compound of formula



Id

wherein R is H or alkyl and the other substituents are as defined above, or

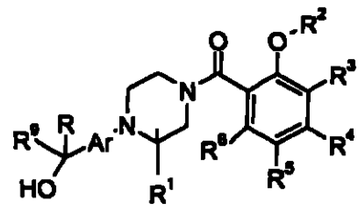
h) reacting a compound of formula



Ic

with a reducing agent like sodium borohydride (when R is H) or an alkylating agent like alkyllithium (when R is alkyl)

to a compound of formula



Ie

wherein R is H or alkyl and the other substituents are as defined above, and

if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts.

18. A compound according to claim 1, whenever prepared by a process as claimed in claim 17 or by an equivalent method.

19. A medicament containing one or more compounds as claimed in claim 1 or containing

1-[5-(aminosulfonyl)-2-methoxybenzoyl]-4-(3-chlorophenyl)-piperazine,

1-[5-(aminosulfonyl)-2-methoxybenzoyl]-4-(4-fluorophenyl)-piperazine,

1-[5-(aminosulfonyl)-2-methoxybenzoyl]-4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-piperazine,

4-(3-amino-4-nitrophenyl)-1-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-2-

methyl-piperazine,
1-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)-piperazine,
4-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-2-methyl-1-(4-nitrophenyl)-piperazine,
1-(2-chloro-4-nitrophenyl)-4-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
1-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-4-(2,4-dinitrophenyl)-2-methyl-piperazine,
1-(4-chloro-2-nitrophenyl)-4-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-piperazine and
4-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-1-(2,4-dinitrophenyl)-2-methyl-piperazine.

and pharmaceutically acceptable excipients.

20. A medicament according to claim 19 for the treatment of illnesses based on the glycine uptake inhibitor.

21. A medicament according to claim 20, wherein the illnesses are psychoses, pain, disfunction in memory and learning, schizophrenia, dementia and other diseases in which cognitive processes are impaired, such as attention deficit disorders or Alzheimer's disease.

22. The use of a compound as claimed in claim 1 or of
1-[5-(aminosulfonyl)-2-methoxybenzoyl]-4-(3-chlorophenyl)-piperazine,
1-[5-(aminosulfonyl)-2-methoxybenzoyl]-4-(4-fluorophenyl)-piperazine,
1-[5-(aminosulfonyl)-2-methoxybenzoyl]-4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-piperazine,
4-(3-amino-4-nitrophenyl)-1-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-2-methyl-piperazine,
1-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)-piperazine,
4-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-2-methyl-1-(4-nitrophenyl)-piperazine,
1-(2-chloro-4-nitrophenyl)-4-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
1-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-4-(2,4-dinitrophenyl)-2-methyl-piperazine,

1-(4-chloro-2-nitrophenyl)-4-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-piperazine and

4-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-1-(2,4-dinitrophenyl)-2-methyl-piperazine.

for the manufacture of medicaments for the treatment of psychoses, pain, neurodegenerative disfunction in memory and learning, schizophrenia, dementia and other diseases in which cognitive processes are impaired, such as attention deficit disorders or Alzheimer's disease.

23. The invention as herein before described.

***

68

# TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

# PCT

## REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

| Registro de referencia del solicitante o agente<br>Case 21812 | PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416 | |
|---|---|---|
| Solicitud Internacional No.<br>PCT/EP2004/008633 | Fecha de registro internacional (día/mes/año)<br>02.08.2004 | Fecha de prioridad (día/mes/año)<br>11.08.2003 |
| Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC<br>C07D295/192, C07D213/74, A61K31/495, A61K31/497, A61P25/28 | | |
| Solicitante<br>F. HOFFMANN-LA ROCHE AG et al. | | |

1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y trasmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 5 hojas, incluyendo esta carátula.

3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden:

   a. ☒ *(enviado al solicitante y a la Oficina Internacional)* un total de 4 hojas, como sigue:

      ☒ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas).

      ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria.

   b. ☐ *(enviado únicamente a la Oficina Internacional)* un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____ , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).

4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

| | | |
|---|---|---|
| ☒ | Casilla No. I | Bases del Reporte |
| ☐ | Casilla No. II | Prioridad |
| ☐ | Casilla No. III | No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial. |
| ☐ | Casilla No. IV | Falta de unidad de invención |
| ☒ | Casilla No. V | Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación . |
| ☒ | Casilla No. VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Casilla No. VII | Ciertos defectos en la solicitud internacional |
| ☐ | Casilla No. VIII | Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional |

| Fecha de presentación de la demanda | Fecha de terminación de este reporte |
|---|---|
| 17.01.2005 | 28.07.2005 |
| Nombre y dirección de correo de la Autoridad de examen preliminar internacional<br>European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. +49 89 2399 – 0 Tx: 523656 epmu d<br>Fax: +49 89 2399 - 4465 | Funcionario autorizado<br>Scruton, Evans, I<br>Teléfono No. +49 89 2399-8272 |



71

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No. PCT/EP2004/008633

**Casilla No. I Bases del reporte**

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este item.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b)).
☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional, este reporte se basa en (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte):

**Descripción, Páginas**

1-215 como se presentaron originalmente

**Reivindicaciones, Números**

1(parcialmente), 2 (parcialmente), 4 (parcialmente), 5-16, 17 (parcialmente), 19 (parcialmente), 20, 21, 22 (parcialmente) como se presentaron originalmente

1 (parcialmente), 2 (parcialmente), 3, 4 (parcialmente), 17 (parcialmente), recibidas el 12.05.2005 con carta de 10.05.2005
18, 19 (parcialmente), 22 (parcialmente)

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/figuras
☐ listado de secuencia (especificar)
☐ cualquier tabla(s) relacionadascon la serie de listados (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2(c)).

☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/figuras
☐ secuencia que enumera (especificar)
☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

*si el Item 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

| REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD | Solicitud internacional No. PCT/EP2004/008633 |
|---|---|

**Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Articulo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación**

1. Afirmación

| | |
|---|---|
| Novedad (N) | Sí: Reivindicaciones 1-22<br>No: Reivindicaciones |
| Nivel inventivo (IS) | Sí: Reivindicaciones 1-22<br>No: Reivindicaciones |
| Aplicabilidad industrial (IA) | Sí: Reivindicaciones 1-22<br>No: Reivindicaciones |

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada

**Casilla No. VI Ciertos documentos citados**

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

2. Revelaciones no escritas (Regla 70.9)

Ver hoja separada

Re Item V

**Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración.**

Los siguientes documentos citados en el reporte de búsqueda están relacionados a este, en esta comunicación:

D1: WO 02/22612 A (OXFORD GLYCOSCIENCE UK LTD; NEUSS JUDI CHARLOTTE (GB); ORCHARD MICHA) Marzo 21 de 2002 (2001-03-21)

D2: EP-A-0 171 636 (RAVIZZA SPA) Febrero 19 de 1986 (1986-02-19)

D3: CAUFIELD W ET AL: "Los primeros inhibidores potentes y selectivos del transportador de glicina tipo 2" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 44, no. 17, Agosto 16 de 2001 (2001-08-16), páginas 2679-2682, XP002183670 ISSN: 0022-2623

D4: WO 99/45011 A (JANSSENS FRANS EDUARD; JANSSEN PHARAMCEUTICA NV (BE); KENNIS LUEDO EDM) Septiembre 10 de 1999 (1999-09-10)

Con respecto al requisito de novedad (Artículo 33(2) del PCT), D1 revela un compuesto específico, en la página 20, línea 17 y ejemplo 31, que ha sido excluido de las reivindicaciones 1 y 2. Como no parece haber sido preparado en ninguna solución que pudiera ser interpretada como excipiente farmacéutico, la reivindicación 19 parece ser novedosa. La exclusión de los 3 ejemplos específicos de D2 de la reivindicación 1 la hace novedosa, y los 3 compuestos también han sido eliminados de las reivindicaciones 19-21 (una solución acuosa podría ser un excipiente farmacéutico, y los compuestos de D2 son activos farmacológicamente). La formula general de la presente solicitud representa una selección novedosa de la revelación genérica de D2 por cuenta de las posiciones de grupo O-R2 y R5. Los usos específicos descritos en la reivindicación 22 no parecen ser usos asociados con inhibidores de anhidrasa carbónica. D3 y D4 revelan compuestos estructuralmente distintos. Así, las reivindicaciones 1-22 satisfacen los requerimientos del Artículo 33(2) del PCT.

Con respecto al requisito de nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT), los compuestos de la presente solicitud están descritos como que son inhibidores del transporte de glicina. Se han dado datos de actividad para varios ejemplos, que muestran que de hecho si poseen esta actividad (ver páginas 210-213). El problema que subyace la presente solicitud es que sea vista como la provisión de compuestos novedosos adicionales con esta actividad, y dado que la técnica previa relacionada estructuralmente D2, tiene una actividad cualitativa diferente, y las estructuras de los compuestos con la misma actividad cualitativa en D3 y D4 no son similares, se puede concluir que el experto en la técnica, enfrentado a este problema, no hubiera tenido incentivo para preparar los compuestos de formula I. Así, si el solicitante puede confirmar que todos los compuestos que caen dentro del alcance de la reivindicación, pueden ser considerados que representan una extrapolación razonable sobre los ejemplos probados, podría considerarse que el Artículo 33(3) del PCT ha sido satisfecho.

**Re Item VI**

**Ciertos documentos citados**

D5: BASE DE DATOS CHEMCATS CHECMICAL ABSTRATS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 2004, XP002299148.

D6: BASE DE DATOS CHEMCATS CHECMICAL ABSTRATS SERVICE COLUMBUS, OHIO, US; 2004, XP002299149.

$R^5$ es $NO_2$, CN, $C(O)R^9$ o $SO_2R^{10}$;

$R^7$ y $R^8$ independientemente el uno del otro son hidrógeno o $(C_1-C_6)$-alquilo;

$R^9$ es hidrógeno, $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_1-C_6)$-alcoxilo o $NR^7R^8$;

$R^{10}$ es $(C_1-C_6)$-alquilo opcionalmente sustituido por halógeno, $(CH_2)_n$-$(C_3-C_6)$-cicloalquilo, $(CH_2)_n$-$(C_3-C_6)$-alcoxilo, $(CH_2)_n$-heterocicloalquilo o $NR^7R^8$;

n es 0; 1; ó 2;

y a sales farmacéuticamente aceptables de adición ácida de los mismos,

con la condición que

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(3-clorofenil)-piperazina,

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(4-clorofenil)-piperazina,

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-[3-(trifluoro-metil)fenil]-piperazina,

4-(3-amino-4-nitrofenil)-1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-piperazina,

1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-4-(4-nitrofenil)-piperazina,

4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-1-(4-nitrofenil)-piperazina,

1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-4-(2,4-dinitrofenil)-2-metil-piperazina,

1-(4-cloro-2-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-piperazina,

4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-1-(2,4-dinitrofenil)-2-metil-piperazina, y

1-[(2-benciloxi-5-formil) benzoil]-4-fenilpiperazina

están excluidos.

$R^{10}$ es $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_3-C_6)$-cicloalquilo o $NR^7R^8$;

$R^{11}$ y $R^{12}$ independientemente el uno del otro son hidrógeno, $C(O)-(C_1-C_6)$-alquilo, $SO_2-(C_1-C_6)$-alquilo, o forman junto con el átomo de N un grupo heteroarilo de 5 miembros, opcionalmente sustituido por halógeno, $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por halógeno o $(C_3-C_6)$-cicloalquilo;

$R^{13}$ es hidroxilo, $(C_1-C_6)$-alquilo o $(C_3-C_6)$-cicloalquilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de adición ácida de los mismos,

con la condición que

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(3-clorofenil)-piperazina,

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina,

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-piperazina,

4-(3-amino-4-nitrofenil)-1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-piperazina,

1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-4-(4-nitrofenil)-piperazina,

4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-1-(4-nitrofenil)-piperazina,

1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-4-(2,4-dinitrofenil)-2-metil-piperazina,

1-(4-cloro-2-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-piperazina,

4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-1-(2,4-dinitrofenil)-2-metil-piperazina, y

1-[(2-benciloxi-5-formil) benzoil]-4-fenilpiperazina

están excluidos.

3. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar es fenilo sustituido, $R^2$ es ($C_1$-$C_6$)-alquilo y $R^5$ es $S(O)_2CH_3$ ó $S(O)_2CH_2CH_3$.

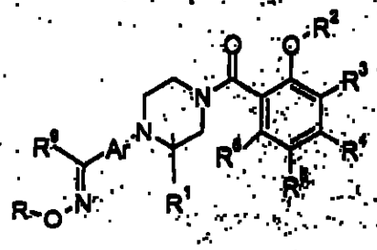
4. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en donde los compuestos son:

1-{3-fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

HOJA ENMENDADA

con un compuesto de fórmula $RONH_2$

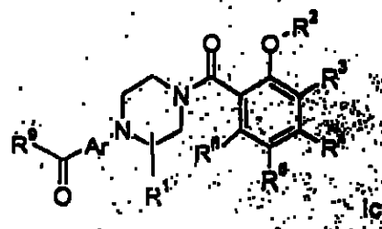
para dar un compuesto de fórmula



Id

en donde R es H ó alquilo y los otros sustituyentes son como se ha definido en la reivindicación 1, ó

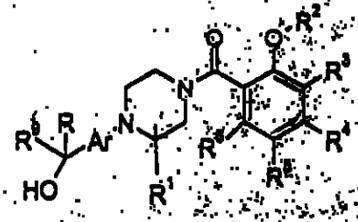
h) reaccionar un compuesto de fórmula



Ic

con un agente reductor del tipo borhidruro sódico (cuando R es H) o un agente alquilante del tipo alquil-litio (cuando R es alquilo)

para dar un compuesto de fórmula



Ie

en donde R es H o alquilo y los otros sustituyentes son como se ha definido en la reivindicación 1, y

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, siempre que se prepare mediante un procedimiento tal como en la reivindicación 17.

19. Un medicamento que contiene uno o más compuestos tal como se reivindica en la reivindicación 1 o conteniendo 4-(3-amino-4-nitrofenil)-1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-

1-(4-cloro-2-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-piperazina y

4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-1-(2,4-dinitrofenil)-2-metil-piperazina.

para la elaboración de medicamentos para el tratamiento de psicosis, dolor, pérdida neurodegenerativa de la memoria y aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en que los procesos cognitivos están afectados, tales como trastornos del déficit de atención o enfermedad de Alzheimer.

HOJA ENMENDADA

# PATENT COOPERATION TREATY

# PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

| Applicant's or agent's file reference<br>Case 21812 | FOR FURTHER ACTION | See Form PCT/IPEA/416 |
|---|---|---|
| International application No.<br>PCT/EP2004/008633 | International filing date *(day/month/year)*<br>02.08.2004 | Priority date *(day/month/year)*<br>11.08.2003 |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>C07D295/192, C07D213/74, A61K31/495, A61K31/497, A61P25/28 | | |
| Applicant<br>F. HOFFMANN-LA ROCHE AG et al. | | |

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
   a. ☒ *sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of 4 sheets, as follows:
      ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
      ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the International application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:

| | | |
|---|---|---|
| ☒ | Box No. I | Basis of the opinion |
| ☐ | Box No. II | Priority |
| ☐ | Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ | Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ | Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☒ | Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ | Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☐ | Box No. VIII | Certain observations on the international application |

| Date of submission of the demand | Date of completion of this report |
|---|---|
| 17.01.2005 | 28.07.2005 |
| Name and mailing address of the international preliminary examining authority:<br>European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d<br>Fax: +49 89 2399 - 4465 | Authorized Officer<br>Scruton-Evans, I<br>Telephone No. +49 89 2399-8272 |

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY**

International application No. PCT/EP2004/008633

**Box No. I Basis of the report**

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This report is based on translations from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
   - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
   - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
   - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

   **Description, Pages**

   1-215 as originally filed

   **Claims, Numbers**

   1(part), 2(part), 4(part), 5-16, 17(part), 19(part), 20, 21, 22(part) as originally filed

   1(part), 2(part), 3, 4(part), 17(part), 18, 19(part), 22(part) received on 12.05.2005 with letter of 10.05.2005

   ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* *If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."*

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT N PATENTABILITY**

International application No. PCT/EP2004/008633

**Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

| | | | |
|---|---|---|---|
| Novelty (N) | Yes: | Claims | 1-22 |
| | No: | Claims | |
| Inventive step (IS) | Yes: | Claims | 1-22 |
| | No: | Claims | |
| Industrial applicability (IA) | Yes: | Claims | 1-22 |
| | No: | Claims | |

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

**see separate sheet**

**Box No. VI Certain documents cited**

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

**see separate sheet**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.
PCT/EP2004/008633

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citati ns and explanations supporting such statement**

The following documents cited in the Search Report are referred to in this communication;

D1: WO 02/22612 A (OXFORD GLYCOSCIENCES UK LTD ; NEUSS JUDI CHARLOTTE (GB); ORCHARD MICHA) 21 March 2002 (2002-03-21)
D2: EP-A-0 171 636 (RAVIZZA SPA) 19 February 1986 (1986-02-19)
D3: CAULFIELD W L ET AL: "The first potent and selective Inhibitors of the Glycine Transporter Type 2" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 44, no. 17, 16 August 2001 (2001-08-16), pages 2679-2682, XP002183670 ISSN: 0022-2623
D4: WO 99/45011 A (JANSSENS FRANS EDUARD ; JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE); KENNIS LUDO EDM) 10 September 1999 (1999-09-10)

With regard to the requirement for novelty (Article 33(2) of the PCT), D1 discloses a specific compound, page 20, line 17 and example 31, which has been excluded from claims 1 and 2. As it does not appear to have been prepared in any solution that could be construed as a pharmaceutical excipient, claim 19 appears to be novel. The exclusion of the 3 specific examples from D2 from claim 1 renders it novel, and the 3 compounds have also been deleted from claims 19-21 ( an aqueous solution could be a pharmaceutical excipient, and the compounds of D2 are pharmacologically active.) The general formula of the present application represents a novel selection from the generic disclosure of D2 on account of the O-R2 and R5 group positions. The specific uses described in claim 22 do not appear to be uses associated with carbonic anhydrase inhibitors. D3 and D4 disclose structurally distinct compounds. Thus claims 1-22 satisfy the requirements of Article 33(2) of the PCT.

With regard to the requirement for inventive step (Article 33(3) of the PCT) the compounds of the present application are described as being glycine transport inhibitors. For various examples, activity data has been given, showing that they do indeed possess this activity (see pages 210-213). The problem underlying the present application is to be seen as the provision of further novel compounds with this activity, and given that the structurally related prior art D2 has a different qualitative activity, and the structures of the compounds with the same qualitative activity in D3 and D4 are not similar, it can be concluded that the man skilled in the art, faced with this problem, would have had no incentive to prepare the compounds of formula I. Thus if the Applicant can confirm that all of the compounds falling within the scope of the claim can be considered to represent a reasonable extrapolation over the tested examples, Article 33(3) of the PCT could be considered to have been satisfied.

**Re Item VI**

**Certain documents cited**

D5: DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,OHIO, US; 2004, XP002299148

D6: DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE COLUMBUS, OHIO, US; 2004, XP002299149

83



$R^5$ is $NO_2$, CN, $C(O)R^9$ or $SO_2R^{10}$;

$R^7$ and $R^8$ independently from each other are hydrogen or $(C_1-C_6)$-alkyl;

$R^9$ is hydrogen, $(C_1-C_6)$-alkyl, $(C_1-C_6)$-alkoxy or $NR^7R^8$;

$R^{10}$ is $(C_1-C_6)$-alkyl optionally subtituted by halogen, $(CH_2)_n$-$(C_3-C_6)$-cycloalkyl, $(CH_2)_n$-$(C_3-C_6)$-alkoxy, $(CH_2)_n$-heterocycloalkyl or $NR^7R^8$;

n is 0, 1, or 2;

and to pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof,
with the proviso that
1-[5-(aminosulfonyl)-2-methoxybenzoyl]-4-(3-chlorophenyl)-piperazine,
1-[5-(aminosulfonyl)-2-methoxybenzoyl]-4-(4-fluorophenyl)-piperazine,
1-[5-(aminosulfonyl)-2-methoxybenzoyl]-4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-piperazine,
4-(3-amino-4-nitrophenyl)-1-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-2-methyl-piperazine,
1-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)-piperazine,
4-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-2-methyl-1-(4-nitrophenyl)-piperazine,
1-(2-chloro-4-nitrophenyl)-4-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
1-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-4-(2,4-dinitrophenyl)-2-methyl-piperazine,
1-(4-chloro-2-nitrophenyl)-4-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
4-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-1-(2,4-dinitrophenyl)-2-methyl-piperazine and
1-[(2-benzyloxy-5-formyl)benzoyl]-4-phenylpiperazine
are excluded.

$R^{10}$ is $(C_1-C_6)$-alkyl, $(C_3-C_6)$-cycloalkyl or $NR^7R^8$;

$R^{11}$ and $R^{12}$ independently from each other are hydrogen, $C(O)-(C_1-C_6)$-alkyl, $SO_2-(C_1-C_6)$-alkyl, or form together with the N-atom a 5-membered heteroaryl group, optionally substituted by halogen, $(C_1-C_6)$-alkyl, $(C_1-C_6)$-alkyl substituted by halogen or $(C_3-C_6)$-cycloalkyl;

$R^{13}$ is hydroxy, $(C_1-C_6)$-alkyl or $(C_3-C_6)$-cycloalkyl;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof,

with the proviso that
1-[5-(aminosulfonyl)-2-methoxybenzoyl]-4-(3-chlorophenyl)-piperazine,
1-[5-(aminosulfonyl)-2-methoxybenzoyl]-4-(4-fluorophenyl)-piperazine,
1-[5-(aminosulfonyl)-2-methoxybenzoyl]-4-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-piperazine,
4-(3-amino-4-nitrophenyl)-1-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-2-methyl-piperazine,
1-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-2-methyl-4-(4-nitrophenyl)-piperazine,
4-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-2-methyl-1-(4-nitrophenyl)-piperazine,
1-(2-chloro-4-nitrophenyl)-4-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
1-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-4-(2,4-dinitrophenyl)-2-methyl-piperazine,
1-(4-chloro-2-nitrophenyl)-4-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
4-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-1-(2,4-dinitrophenyl)-2-methyl-piperazine
and
1-[(2-benzyloxy-5-formyl)benzoyl]-4-phenylpiperazine
are excluded.

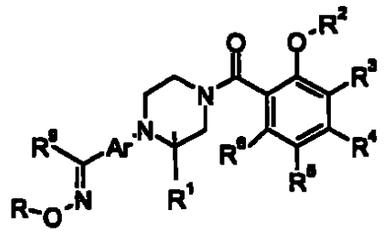
3. Compounds of formula I according to claim 1, wherein Ar is substituted phenyl, $R^2$ is $(C_1-C_6)$-alkyl and $R^5$ is $S(O)_2CH_3$ or $S(O)_2CH_2CH_3$.

4. Compounds of formula I according to claim 3, wherein the compounds are:

1-{3-fluoro-4-[4-(2-isopropoxy-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl}-ethanone,

with a compound of formula $RONH_2$

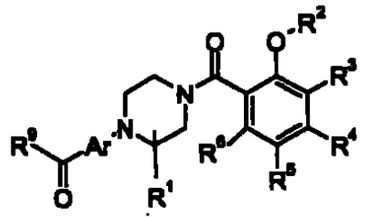
to a compound of formula



Id

wherein R is H or alkyl and the other substituents are as defined in claim 1, or

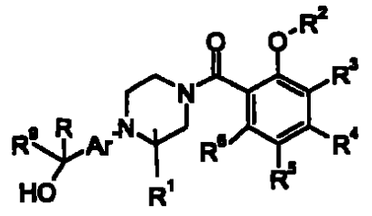
h) reacting a compound of formula



Ic

with a reducing agent like sodium borohydride (when R is H) or an alkylating agent like alkyllithium (when R is alkyl)

to a compound of formula



Ie

wherein R is H or alkyl and the other substituents are as defined in claim 1, and

if desired, converting the compounds obtained into pharmaceutically acceptable acid addition salts.

18. A compound according to claim 1, whenever prepared by a process as claimed in claim 17.

19. A medicament containing one or more compounds as claimed in claim 1 or containing 4-(3-amino-4-nitrophenyl)-1-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-2-

86



1-(4-chloro-2-nitrophenyl)-4-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-piperazine and 4-[4-(dimethylamino)-2-methoxy-5-nitrobenzoyl]-1-(2,4-dinitrophenyl)-2-methyl-piperazine.

for the manufacture of medicaments for the treatment of psychoses, pain, neurodegenerative disfunction in memory and learning, schizophrenia, dementia and other diseases in which cognitive processes are impaired, such as attention deficit disorders or Alzheimer's disease.

***

87

## ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

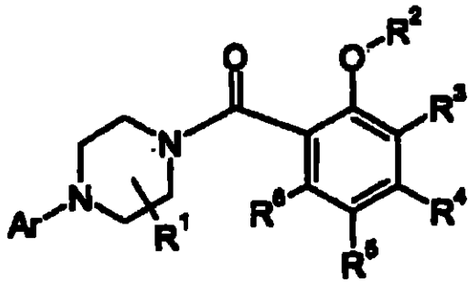
En ejercicio del derecho conferido por el Articulo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capitulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

# PIPERAZINA CON GRUPO FENILO OR-SUSTITUIDO Y SU USO COMO INHIBIDORES DE GLYT1

## RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención se refiere a compuestos de fórmula



(I)

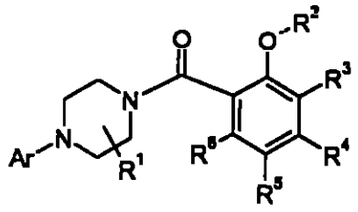
en donde los sustituyentes se describen en la reivindicación 1.

Los compuestos pueden usarse en el tratamiento de enfermedades basadas en el inhibidor de la recaptación de la glicina, tal como psicosis, dolor, pérdida neurodegenerativa de la memoria y aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en que los procedimientos cognitivos están dañados, tales como trastornos del déficit de atención o enfermedad de Alzheimer.

**PIPERAZINA CON GRUPO FENILO OR-SUSTITUIDO Y SU USO COMO INHIBIDORES DE GLYT1**

**Caso 21812**

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general I



I

en donde

Ar es arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo de 6 miembros, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y en donde los grupos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de hidroxilo, halógeno, $NO_2$, CN, $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por halógeno, $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por hidroxilo, $(CH_2)_n$-$(C_1-C_6)$-alcoxilo, $(C_1-C_6)$-alcoxilo sustituido por halógeno, $NR^7R^8$, $C(O)R^9$, $SO_2R^{10}$, $-C(CH_3)=NOR^7$, o por un heterociclo aromático de 5 miembros, que contiene 1 - 4 heteroátomos, seleccionados de N y O, que está opcionalmente sustituido por $(C_1-C_6)$-alquilo;

$R^1$ es hidrógeno o $(C_1-C_6)$-alquilo;

$R^2$ es hidrógeno, $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_2-C_6)$-alquenilo, $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por halógeno, $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por hidroxilo, $(CH_2)_n$-$(C_3-C_7)$-cicloalquilo opcionalmente sustituido por $(C_1-C_6)$-alcoxilo o por halógeno, o es $CH(CH_3)$-$(C_3-C_7)$-cicloalquilo, $(CH_2)_{n+1}$-$C(O)$-$R^9$, $(CH_2)_{n+1}$-CN, biciclo[2.2.1]heptilo, $(CH_2)_{n+1}$-O-$(C_1-C_6)$-alquilo, $(CH_2)_n$-heterocicloalquilo, $(CH_2)_n$-arilo o $(CH_2)_n$- heteroa-

rilo de 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados del grupo consistente de oxígeno, azufre o nitrógeno en donde arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de hidroxilo, halógeno, $(C_1-C_6)$-alquilo o $(C_1-C_6)$-alcoxilo;

$R^3$, $R^4$ y $R^6$ independientemente el uno del otro son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_1-C_6)$-alcoxilo o O-$(C_3-C_6)$-cicloalquilo;

$R^5$ es $NO_2$, CN, $C(O)R^9$ ó $SO_2R^{10}$;

$R^7$ y $R^8$ independientemente el uno del otro son hidrógeno o $(C_1-C_6)$-alquilo;

$R^9$ es hidrógeno, $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_1-C_6)$-alcoxilo ó $NR^7R^8$;

$R^{10}$ es $(C_1-C_6)$-alquilo opcionalmente sustituido por halógeno, $(CH_2)_n$-$(C_3-C_6)$-cicloalquilo, $(CH_2)_n$-$(C_3-C_6)$-alcoxilo, $(CH_2)_n$-heterocicloalquilo o $NR^7R^8$;

n es 0, 1, ó 2;

y a sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos,

con la condición de que

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(3-clorofenil)-piperazina,

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina,

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-piperazina,

4-(3-amino-4-nitrofenil)-1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-

AB

nitrobenzoil]-2-metil-piperazina,

1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-4-(4-nitrofenil)-piperazina,

4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-1-(4-nitrofenil)-piperazina,

1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-4-(2,4-dinitrofenil)-2-metil-piperazina,

1-(4-cloro-2-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-piperazina y

4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-1-(2,4-dinitrofenil)-2-metil-piperazina

están excluidos.

Los compuestos

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(3-clorofenil)-piperazina,

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina y

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-[3-(trifluoro-metil)fenil]-piperazina

están descritos de forma específica en PE 0171636, poseyendo actividad inhibitoria hacia la anhidrasa carbónica que desarrolla un papel determinante en muchos procesos fisiológicos y patológicos.

Los otros compuestos excluidos son productos comercialmente disponibles.

La presente invención se refiere a compuestos de la

fórmula general I, una composición farmacéutica que los contiene y su uso en el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. Se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de fórmula general I son buenos inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT-1), y que poseen una buena selectividad hacia los inhibidores del transportador de glicina 2 (GlyT-2).

La esquizofrenia es una enfermedad neurológica progresiva y devastadora caracterizada por episodios de síntomas positivos tales como falsas ilusiones, alucinaciones, trastornos del pensamiento y psicosis y síntomas negativos persistentes tales como poca afectividad, falta de atención y falta de sociabilidad, y desarreglos cognitivos (Lewis DA y Lieberman JA, *Neuron, 28:325-33, 2000*). Durante décadas la investigación se ha centrado en la hipótesis de la "hiperactividad dopaminérgica" que ha llevado a intervenciones terapéuticas que implican el bloqueo del sistema dopaminérgico (Vandenberg RJ y Aubrey KR., *Exp. Opin. Ther. Targets, 5(4): 507-518, 2001*; Nakazato A y Okuyama S, et al., *Exp. Opin. Ther. Patents, 10(1): 75-98, 2000*). Este acercamiento farmacológico se dirige pobremente hacia los síntomas cognitivos y negativos que son los mejores predictores del resultado funcional (Sharma T., *Br.J. Psychiatry, 174 (supl. 28): 44-51, 1999*).

Un modelo complementario de esquizofrenia se propuso a mediados de los años 60 basándose en la acción psicotomimética causada por el bloqueo del sistema del glutamato por compuestos como la fenciclidina (PCP) y agentes relaciona-

dos (ketamina) que no son antagonistas competitivos del receptor NMDA. Interesantemente en voluntarios sanos, la acción psicotomimética inducida por PCP incorpora síntomas positivos y negativos así como disfunción cognitiva, asemejandose así estrechamente con la esquizofrenia en pacientes (Javitt DC et al., *Biol. Psychiatry, 45: 668-679,* 1999). Además, ratones transgénicos que expresan niveles reducidos de la subunidad NMDAR1 muestran anormalidades en el comportamiento parecidas a aquellas observadas en modelos inducidos farmacológicamente de esquizofrenia, proporcionando un modelo en que la actividad reducida del receptor de NMDA resulta en un comportamiento similar a la esquizofrenia (Mohn AR et al., *Cell, 98: 427-236,* 1999).

La neurotransmisión de Glutamato, en particular la actividad del receptor NMDA, juega un papel crítico en la plasticidad sináptica, aprendizaje y memoria, ya que los receptores de NMDA parecen servir como un activador en cascada para alcanzar el umbral de la plasticidad sináptica y de la formación de memoria (Wiley, NY; Bliss TV y Collingridge GL, *Nature, 361: 31-39,* 1993). Los ratones transgénicos que sobreexpresan la subunidad NR2B de NMDA presentan plasticidad sináptica potenciada y capacidad superior en el aprendizaje y memoria (Tang JP et al., *Natur, 401- 63-69, 1999*).

Así, si un déficit de glutamato está implicado en la patofisiología de la esquizofrenia, potenciando la transmisión del glutamato, en particular mediante la activación del receptor NMDA, se pronosticará la producción de ambos

efectos antipsicóticos y potenciación cognitiva.

El aminoácido glicina se conoce por tener al menos dos funciones importantes en el SNC. Actúa como un aminoácido inhibidor, uniéndose a los receptores de glicina sensibles a estricnina, y también influye en la actividad excitativa, actuando como un co-agonista esencial con el glutamato para la función del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). Mientras que el glutamato se libera de forma dependiente de la actividad de las terminaciones sinápticas, la glicina está presente aparentemente a un nivel más constante y parece modular / controlar el receptor para su respuesta al glutamato.

Una de las formas más efectivas de controlar las concentraciones sinápticas de neurotransmisores es influir en su recaptación en las sinapsis. Haciendo que los transportadores de neurotransmisores eliminen los neurotransmisores del espacio extracelular, pudiendo controlar su vida media extracelular y por lo tanto modular la magnitud de la transmisión sináptica (Gainetdinov RR et al, *Trends in Pharm. Sci., 23(8): 367-373, 2002*).

Los transportadores de glicina, que forman parte de la familia del sodio y del cloro de los transportadores de neurotransmisores, juegan un papel importante en la terminación de acciones glicinérgicas post-sinápticas y el mantenimiento de la baja concentración extracelular de glicina mediante la recaptación de glicina en las terminales nerviosas presinápticas y procesos gliales circundantes.

Dos genes transportadores distintos de glicina han sido

clonados (GlyT-1 y GlyT-2) del cerebro de mamíferos, lo que proporciona dos transportadores con una homología de secuencia de aminoácidos del ~50 %. GlyT-1 presenta cuatro isoformas que provienen del empalme alternativo y del uso de promotor alternativo (1a, 1b, 1c y 1d). Sólo dos de estas isoformas se han encontrado en el cerebro de roedores (GlyT-1a y GlyT-1b). GlyT-2 también presenta algún grado de heterogeneidad. Las dos isoformas de GlyT-2 (2a y 2b) han sido identificadas en cerebro de roedores. GlyT-1 se conoce por estar localizado en el SNC y en los tejidos periféricos, mientras que GlyT-2 es específico del SNC. GlyT-1 posee predominantemente una distribución glial y se encuentra no sólo en áreas correspondientes a receptores de glicina sensibles a estricnina sino también fuera de estas áreas, donde se ha postulado estar implicado en la modulación de la función del receptor de NMDA (López-Corcuera B et al., *Mol. Mem. Biol., 18: 13-20, 2001*). Así, una estrategia para potenciar la actividad del receptor de NMDA es elevar la concentración de glicina en el microentorno local de los receptores sinápticos NMDA mediante la inhibición de transportadores de GlyT-1 (Bergereon R. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95: 15730-15734,* 1998; Chen L. et al., *J. Neurophisiol., 89(2): 691-703,* 2003).

Los inhibidores de los transportadores de glicina son adecuados para el tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. La mayoría de estados de enfermedades implicados son psicosis, esquizofrenia (Armer RE y Miller DJ, *Exp. Opin. Ther. Patents, 11 (4): 563-572, 2001*), tras-

tornos psicóticos del humor como trastorno depresivo mayor, trastornos del humor asociados con trastornos psicóticos tal como manía aguda o depresión, asociados con trastornos bipolares y trastornos del humor, asociados con esquizofrenia, (Pralong ET et al., *Prog. Neurobiol., 67: 173-202, 2002*), trastornos autísticos (Carlsson ML, *J. Neural Trans,. 105: 525-535, 1998*), trastornos cognitivos como demencias, incluyendo demencia relacionada con la edad y demencia senil del tipo Alzheimer, trastornos de la memoria en un mamífero, incluyendo un humano, trastornos del déficit de atención y dolor (Armer RE y Miller DJ, *Exp. Opin. Ther. Patents, 11 (4): 563-572, 2001*).

Así, aumentando la activación de los receptores de NMDA mediante la inhibición de GlyT-1 puede llevar a agentes para tratar la psicosis, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en que los procesos cognitivos están deteriorados, como trastornos por déficit de atención o enfermedad de Alzheimer.

Objetos de la presente invención son los compuestos de fórmula I per se, el uso de compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables para la elaboración de medicamentos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la activación de receptores de NMDA mediante la inhibición de GlyT-1, su elaboración, medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención y su producción así como el uso de compuestos de fórmula I en el control o prevención de enfermedades tales como psicosis, pérdidas en la memoria y aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras

enfermedades en que los procesos cognitivos están deteriorados, tales como trastornos de déficit de atención o enfermedad de Alzheimer.

Las indicaciones preferidas usando los compuestos de la presente invención son esquizofrenia, deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer.

Además, la invención incluye todas las mezclas racémicas, todos sus enantiómeros correspondientes y/o isómeros ópticos.

Tal como se usa aquí, el término "alquilo" denota un grupo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, 2-butilo, t-butilo y similares. Grupos alquilo preferidos son grupos con 1 - 4 átomos de carbono.

El término "halógeno" denota cloro, yodo, flúor y bromo.

El término "arilo" denota un radical hidrocarburo aromático cíclico monovalente consistente en uno o más anillos fusionados en que al menos un anillo es aromático en su naturaleza, por ejemplo fenilo, bencilo, naftilo, bifenilo o indanilo.

El término "heteroarilo de 6-miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno" denota un radical monovalente aromático carbocíclico, por ejemplo piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo o 1,3,5-triazinilo.

El término "heterocicloalquilo" denota un radical hidrocarburo no aromático, por ejemplo oxetanilo, tetrahi-

drofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo.

El término "heterociclo aromático de 5-miembros, que contiene 1 - 4 heteroátomos, seleccionados de N y O" denota por ejemplo 1,2,4-oxadiazolilo, oxazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo o tetrazolilo.

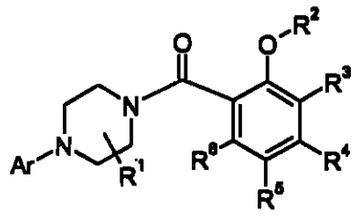
El término "heteroarilo de 5 o 6-miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados del grupo consistente de oxígeno, azufre o nitrógeno" denota un radical carbocíclico aromático monovalente, por ejemplo piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tiazolilo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo o isoxazolilo.

El término "alquilo, sustituido por halógeno" denota por ejemplo los siguientes grupos: $CF_3$, $CHF_2$, $CH_2F$, $CH_2CF_3$, $CH_2CHF_2$, $CH_2CH_2F$, $CH_2CH_2CF_3$, $CH_2CH_2CH_2CF_3$, $CH_2CH_2Cl$, $CH_2CF_2CF_3$, $CH_2CF_2CHF_2$, $CF_2CHFCF_3$, $C(CH_3)_2CF_3$, $CH(CH_3)CF_3$ o $CH(CH_2F)CH_2F$.

El término "alquilo, sustituido por hidroxilo" denota por ejemplo los siguientes grupos: $CH(OH)CH_3$, $CH_2CH(OH)CH_3$, $CH_2CH(CH_3)CH_2OH$, $(CH_2)_2OH$, $(CH_2)_3OH$ o $CH_2C[(CH_3)]_2$-$CH_2OH$.

El término "sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables" abarca sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico , ácido p-toluenosulfónico y similares.

Una realización de la invención son los compuestos de la fórmula general



I-1

en donde

Ar es arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo de 6 miembros sustituido, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y en donde los grupos arilo y heteroarilo están sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de hidroxilo, halógeno, $NO_2$, CN, $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por halógeno, $(C_1-C_6)$-alcoxilo, $(C_1-C_6)$-alcoxilo sustituido por halógeno, $NR^7R^8$, $C(O)R^9$ o $SO_2R^{10}$;

$R^1$ es hidrógeno o $(C_1-C_6)$-alquilo;

$R^2$ es $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por halógeno, $(C_3-C_6)$-cicloalquilo, heterocicloalquilo, $(C_1-C_6)$-alquilo-$(C_3-C_6)$-cicloalquilo, $(C_1-C_6)$-alquil-heterocicloalquilo, $(C_1-C_6)$-alquil-$C(O)-R^9$, $(C_1-C_6)$-alquil-CN, $(C_2-C_6)$-alquil-$O-R^{13}$, $(C_2-C_6)$-alquil-$NR^7R^8$, arilo o heteroarilo de 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, $(C_1-C_6)$-alquil-arilo o $(C_1-C_6)$-alquil-heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados del grupo consistente de oxígeno, azufre o nitrógeno en donde arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de

hidroxilo, halógeno, $(C_1-C_6)$-alquilo o $(C_1-C_6)$-alcoxilo;

$R^3$, $R^4$ y $R^6$ independientemente el uno del otro son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_1-C_6)$-alcoxilo o $NR^7R^8$;

$R^5$ es $NO_2$, CN, $C(O)R^9$, $SO_2R^{10}$ o $NR^{11}R^{12}$;

$R^7$ y $R^8$ independientemente el uno del otro son hidrógeno o $(C_1-C_6)$-alquilo;

$R^9$ es hidroxilo, $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_3-C_6)$-cicloalquilo, $(C_1-C_6)$-alcoxilo o $NR^7R^8$;

$R^{10}$ es $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_3-C_6)$-cicloalquilo o $NR^7R^8$;

$R^{11}$ y $R^{12}$ independientemente el uno del otro son hidrógeno, $C(O)-(C_1-C_6)$-alquilo, $SO_2-(C_1-C_6)$-alquilo, o forman junto al átomo de N un grupo heteroarilo de 5 miembros, opcionalmente sustituido por halógeno, $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por halógeno o $(C_3-C_6)$-cicloalquilo;

$R^{13}$ es hidroxilo, $(C_1-C_6)$-alquilo o $(C_3-C_6)$-cicloalquilo;

y sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos,

con la condición que

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(3-clorofenil)-piperazina,

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina,

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-piperazina,

4-(3-amino-4-nitrofenil)-1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-piperazina,

1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-4-(4-nitrofenil)-piperazina,

4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-1-(4-nitrofenil)-piperazina,

1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-piperazina,

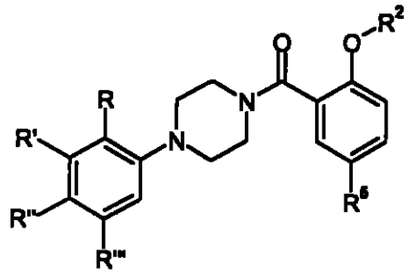
1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-4-(2,4-dinitrofenil)-2-metil-piperazina,

1-(4-cloro-2-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-piperazina y

4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-1-(2,4-dinitrofenil)-2-metil-piperazina

están excluidos.

Otra realización de la presente invención son compuestos de fórmula Ia



Ia

en donde

R es hidrógeno o halógeno;

R' es hidrógeno o halógeno;

R'' es CN, C(O)-($C_1$-$C_6$)-alquilo, ($C_1$-$C_6$)-alquilo sustituido por halógeno o $S(O)_2$-($C_1$-$C_6$)-alquilo;

R''' es hidrógeno;

$R^5$ es $S(O)_2$-($C_1$-$C_6$)-alquilo, $S(O)_2NH_2$ ó $NO_2$; y

$R^2$ es $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_3-C_6)$-cicloalquilo, $(C_1-C_6)$-alquil-$(C_3-C_6)$-cicloalquilo, $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por halógeno, $-(CH_2)_2O-(C_1-C_6)$-alquilo, bencilo o arilo, opcionalmente sustituido por halógeno;

y sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la excepción de

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(3-clorofenil)-piperazina y

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-[3-(trifluorometil) fenil]-piperazina.

Otra realización de la invención son aquellos compuestos de fórmula Ia, en donde

R es hidrógeno o flúor;

R' es hidrógeno o flúor;

R'' es CN, $C(O)CH_3$, $CF_3$ ó $S(O)_2-CH_3$;

R''' es hidrógeno;

$R^5$ es $S(O)_2-CH_3$, $S(O)_2NH_2$ ó $NO_2$; y

$R^2$ es $(C_1-C_6)$-alquilo, $-CH_2$-ciclopropilo, ciclopentilo, $-CH_2-CF_3$, ó $-(CH_2)_2-O-CH_3$, bencilo o fenilo sustituido por flúor;

por ejemplo los siguientes compuestos:

2-Fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-

105

il]-benzonitrilo,

3-fluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

2-fluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona o

[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona.

Otra realización de la presente invención son los compuestos, en donde $R^5$ es $S(O)_2$-$CH_3$ y $R^2$ es $CH_2$-ciclopropilo, por ejemplo el siguiente compuesto: 4-[4-(2-ciclopropil-metoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo.

Compuestos de fórmula Ia son además aquellos, en donde $R^5$ es $S(O)_2$-$CH_3$ y $R^2$ es $CH_2CF_3$, por ejemplo los siguientes compuestos:

[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona o

[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona.

Compuestos de fórmula Ia son además aquellos, en donde $R^5$ es $S(O)_2$-$CH_3$ y $R^2$ es ciclopentilo, por ejemplo los siguientes compuestos:

4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo o

4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-benzonitrilo.

Compuestos preferidos de fórmula I de la presente invención son aquellos, en donde Ar es fenilo sustituido, $R^2$ es $(C_1-C_6)$-alquilo y $R^5$ es $S(O)_2CH_3$ o $S(O)_2CH_2CH_3$.

Los siguientes compuestos específicos se refieren a este grupo:

1-{3-fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

3-fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

2-Fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

3-fluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

2-fluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-

isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

2,3-difluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

2,3-difluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

2,5-difluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

2,6-difluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

3,5-difluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

4-[4-(2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,3-difluoro-benzonitrilo,

5-cloro-2-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

4-[4-(2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,5-difluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo,

(2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2,5-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

1-(4-{4-[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-

piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona,

4-{4-[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

4-{4-[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-benzonitrilo,

4-{4-[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-2-fluoro-benzonitrilo,

[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(2-fluoro-4-etanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-1-{4-[4-(2-sec-butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

rac-4-[4-(2-sec-butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo,

rac-4-[4-(2-sec-butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-benzonitrilo,

rac-(2-sec-butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-(2-sec-butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona, (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluoro-metano-sulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometano-

sulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

2-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-benzonitrilo,

1-{2-fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

[4-(3-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

1-{2-fluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

2-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-benzonitrilo,

(5-etanosulfonil-2-isopropoxi-fenil)-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[4-(4-difluorometil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

3-fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzaldehído,

[4-(4-etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

rac-(2-sec-butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[4-(4-ciclobutanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

[4-(4-ciclopentanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

[4-(4-ciclopropanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-

(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona y

[4-(4-ciclopropanosulfonil-2,5-difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona.

Otro grupo preferido de compuestos de fórmula I son aquellos, en donde Ar es fenilo sustituido, $R^2$ es $(CH_2)_n$-($C_3$-$C_7$)-cicloalquilo y $R^5$ es $S(O)_2CH_3$, por ejemplo los siguiente compuestos

1-{4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-benzonitrilo,

(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

1-{4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-

1-il]-2-fluoro-benzonitrilo,

(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

Rac-[2-(1-ciclopropil-etoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,3-difluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,5-difluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo,

(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

1-{4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

2-[4-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,3-difluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-

piperazin-1-il]-2,5-difluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3,5-difluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,6-difluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3,5-difluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3,5-difluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,6-difluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,6-difluoro-benzonitrilo,

5-cloro-2-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclohexiloxi-5metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-benzonitrilo,

(2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

1-{4-[4-(2-ciclobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-

1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

4-[4-(2-ciclobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo,

(2-ciclobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

1-{4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil}-etanona,

2-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-benzonitrilo,

(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-ciclo-propanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-ciclo-propanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-ciclopropano-sulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Son compuestos más preferidos, en donde Ar es fenilo sustituido, $R^2$ es $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por halógeno y $R^5$ es $S(O)_2CH_3$. Los siguientes compuestos se refieren a este grupo:

1-(3-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-

etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

3-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona,

[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona,

[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona,

3-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-metanona,

[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-metanona,

1-(3-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

2,5-difluoro-4-[4-(5-metanosulfonil-2-trifluorometoxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

2,3-difluoro-4-{4-[2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

2-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

2,3-difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

3,5-difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-

pentafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

2-{4-[2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-5-trifluorometil-benzonitrilo,

rac-2,3-difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

2-Fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

3-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-fenil]-metanona,

2,3-difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

3,5-Difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

[4-(3,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona,

rac-5-cloro-2-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

rac-3,5-difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

rac-2,5-difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

rac-2,6-difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

rac-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

rac-3-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

rac-2-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

rac-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S ó R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S ó R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona y

[5-metanosulfonil-2-((R ó S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

Compuestos preferidos de fórmula I de la presente invención son además aquellos, en donde Ar es fenilo sustituido, $R^2$ es $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por halógeno, $(CH_2)_n$-$(C_3-C_7)$-cicloalquilo, biciclo[2.2.1]heptilo,

$(CH_2)_n$-O-$(C_1$-$C_6)$-alquilo o $CH_2)_n$-heterocicloalquilo y $R^5$ es $NO_2$, por ejemplo los siguientes compuestos:

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(2-metoxi-etoxi)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

(2-isopropoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopropilmetoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclobutilmetoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-butoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-isobutoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopentiloxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(5-nitro-2-propoxi-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclobutoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

Rac-(2-sec-butoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[5-nitro-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[5-nitro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[2-(biciclo[2.2.1]hept-2-iloxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[2-(2-cloro-etoxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona y

[5-nitro-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

Además son preferidos los compuestos, en donde Ar es fenilo sustituido, $R^2$ es $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por halógeno o $(CH_2)_n$-$(C_3-C_7)$-cicloalquilo y $R^5$ es $S(O)_2NHCH_3$.

3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclopentiloxi-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclobutilmetoxi-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclopentil-oxi-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclobutil-metoxi-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(2,2-dimetil-propoxi)-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isopropoxi-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclopentiloxi-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclopropilmetoxi-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclobutilmetoxi-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(2,2-dimetil-propoxi)-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclopentiloxi-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclopropilmetoxi-N-metil-bencenosulfonamida,

4-isobutoxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,

4-(2,2-dimetil-propoxi)-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,

4-isopropoxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,

4-ciclopentiloxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,

4-ciclobutoxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,

4-ciclopropilmetoxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,

4-ciclobutilmetoxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,

N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencenosulfonamida,

N-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,

rac-N-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,

rac-3-[4-(4-ciano-2,5-difluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-bencenosulfonamida y

rac-3-[4-(4-ciano-2,3-difluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-bencenosulfonamida.

Otro grupo de compuestos preferidos de fórmula I son aquellos, en donde Ar es un grupo heteroarilo sustituido de 6 miembros, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, $R^2$ es $(C_1-C_6)$-alquilo o $CH_2)_n-(C_3-C_7)$-cicloalquilo, y $R^5$ es $SO_2CH_3$, por ejemplo:

[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

6-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo,

(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,

[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona,

[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona y

(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona.

Son compuestos de fórmula I más preferidos, en donde Ar es un grupo heteroarilo de 6 miembros sustituido, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, $R^2$ es $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por halógeno y $R^5$ es $SO_2CH_3$, por ejemplo los siguientes compuestos:

rac-[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

rac-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-[4-(5-bromo-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

rac-[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-

1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

rac-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S ó R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,

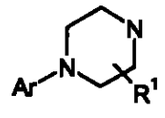
[5-metanosulfonil-2-((R ó S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,

[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona y

[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-metanona.

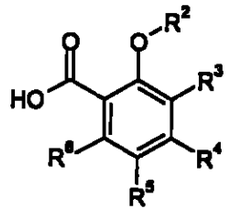
Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse por métodos conocidos en la materia, por ejemplo, mediante los procesos descritos más abajo, que comprenden

a) reaccionar un compuesto de fórmula



II

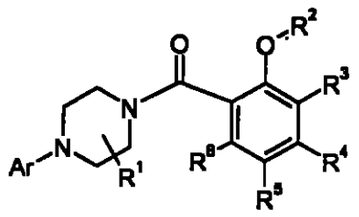
con un compuesto de fórmula



III

en presencia de un agente activante tal como TBTU (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniotetrafluoroborato)

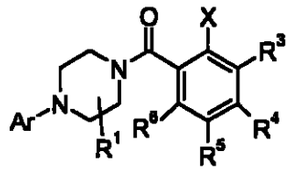
a un compuesto de fórmula



I

en donde los sustituyentes son como se ha definido antes, o

b) reaccionar un compuesto de fórmula



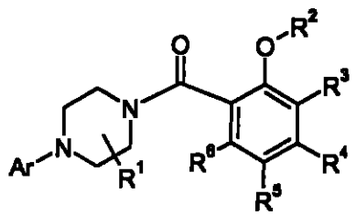
V

con un compuesto de fórmula

$R^2OH$

opcionalmente en presencia de un catalizador, tal como Cu(I)I y una base como carbonato de potasio, carbonato de cesio o sodio,

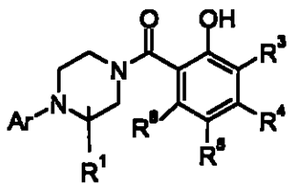
a un compuesto de fórmula



I

en donde X es halógeno y los otros sustituyentes son como se ha definido antes, o

c) reaccionar un compuesto de fórmula



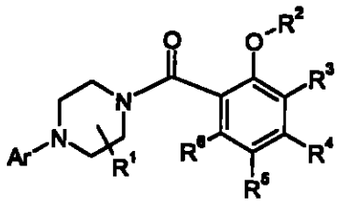
VI

con un compuesto de fórmula

$R^2X$

en presencia de una base y opcionalmente en presencia de microondas

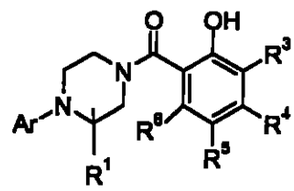
para dar un compuesto de fórmula



I

en donde X es halógeno, mesilato o triflato y los otros sustituyentes son como se ha definido antes, o

d) reaccionar un compuesto de fórmula

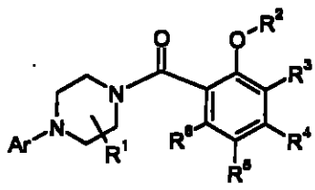


VI

con un compuesto de fórmula

$R^2OH$

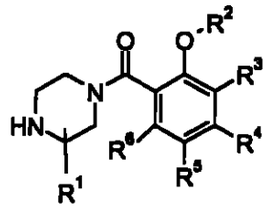
bajo condiciones de Mitsunobu en la presencia de una fosfina a un compuesto de fórmula



I

en donde los sustituyentes son como se ha definido antes, o

e) reaccionar un compuesto de fórmula

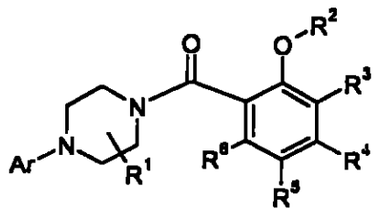


VIII

con un compuesto de fórmula

ArX

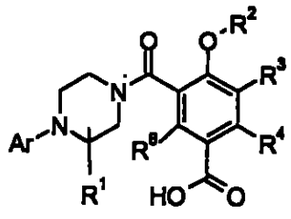
para dar un compuesto de fórmula



I

en donde X es halógeno y los otros sustituyentes son como se ha definido antes, o

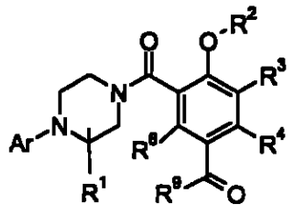
f) reaccionar un compuesto de fórmula



Ia

con una amina o alcohol correspondiente en presencia de un agente activante

para dar un compuesto de fórmula

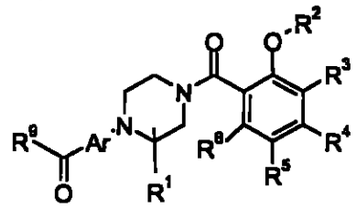


Ib

en donde $R^9$ es $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_3-C_6)$-cicloalquilo, $(C_1-C_6)$-alcoxilo o $NR^7R^8$;

y los otros sustituyentes son como se ha definido antes, o

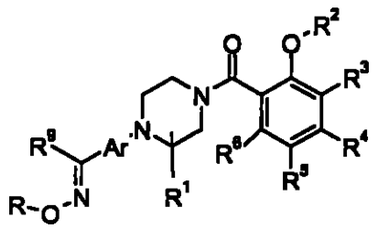
g) reaccionar un compuesto de fórmula



Ic

con un compuesto de fórmula $RONH_2$

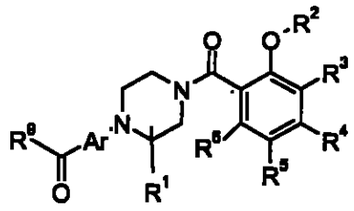
a un compuesto de fórmula



Id

en donde R es H o alquilo y los otros sustituyentes son como se ha definido antes, o

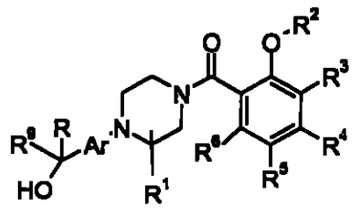
h) reaccionar un compuesto de fórmula



Ic

con un agente reductor como borohidruro de sodio (cuando R es H) o un agente alquilante como alquil-litio (cuando R es alquilo)

para dar un compuesto de fórmula



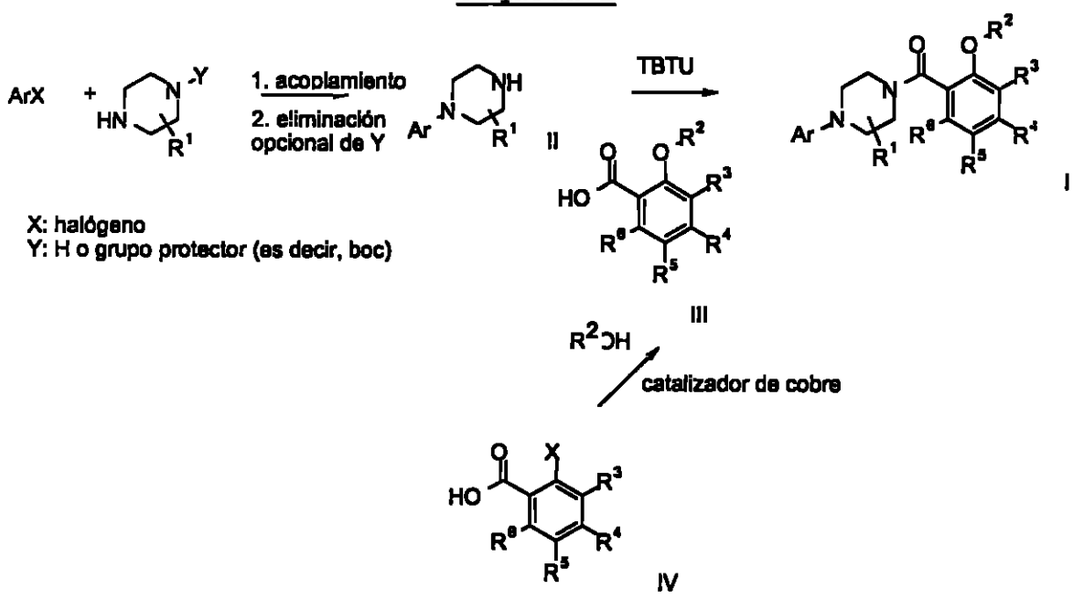
Ie

en donde R es H o alquilo y los otros sustituyentes son como se ha definido antes, y

. si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula I pueden estar preparados de acuerdo con la variante del proceso a) a h) y con los siguientes esquemas 1 a 8. El material de partida está comercialmente disponible o puede estar preparado de acuerdo con los métodos conocidos.

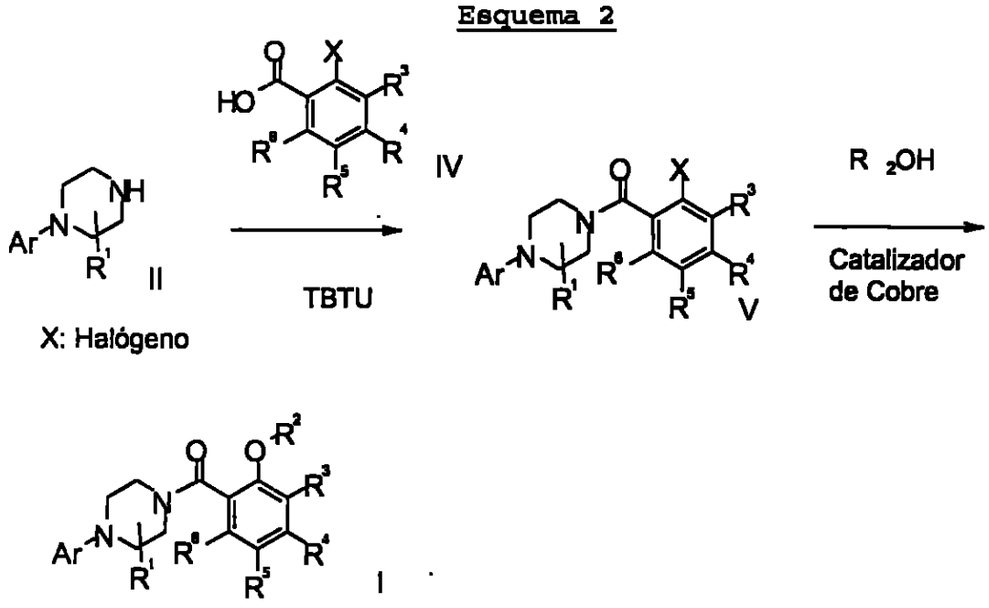
Esquema 1




Los compuestos de fórmula general I pueden prepararse reaccionando derivados de piperazina de fórmula II con un ácido correspondiente de fórmula III en presencia de un agente activante como TBTU (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniotetrafluoroborato). El ácido de fórmula III puede prepararse por reacción de un ácido de fórmula IV con un alcohol de fórmula $R^2OH$, opcionalmente en presencia de una sal de cobre como Cu(I)Br. Los derivados de piperazina de fórmula II pueden prepararse calentando la piperazina correspondiente con ArX o reaccionando una

piperazina N-protegida con ArX en presencia de un catalizador de paladio seguido de la escisión del grupo protector, que es es normalmente terc-butoxicarbonilo (Boc).

Esquema 2

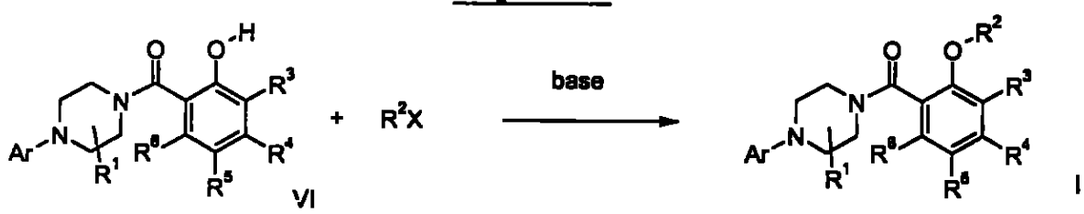





I

Aternativamente, compuestos de fórmula general I pueden prepararse mediante reacción de una acil-piperazina de fórmula V y un alcohol de fórmula $R^2OH$, opcionalmente en presencia de una sal de cobre como Cu(I)I. Derivados de acilpiperazina de fórmula V pueden prepararse mediante reacción de un ácido de fórmula IV con derivados de piperazina de fórmula II en presencia de un agente activador como TBTU (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniotetrafluoroborato).

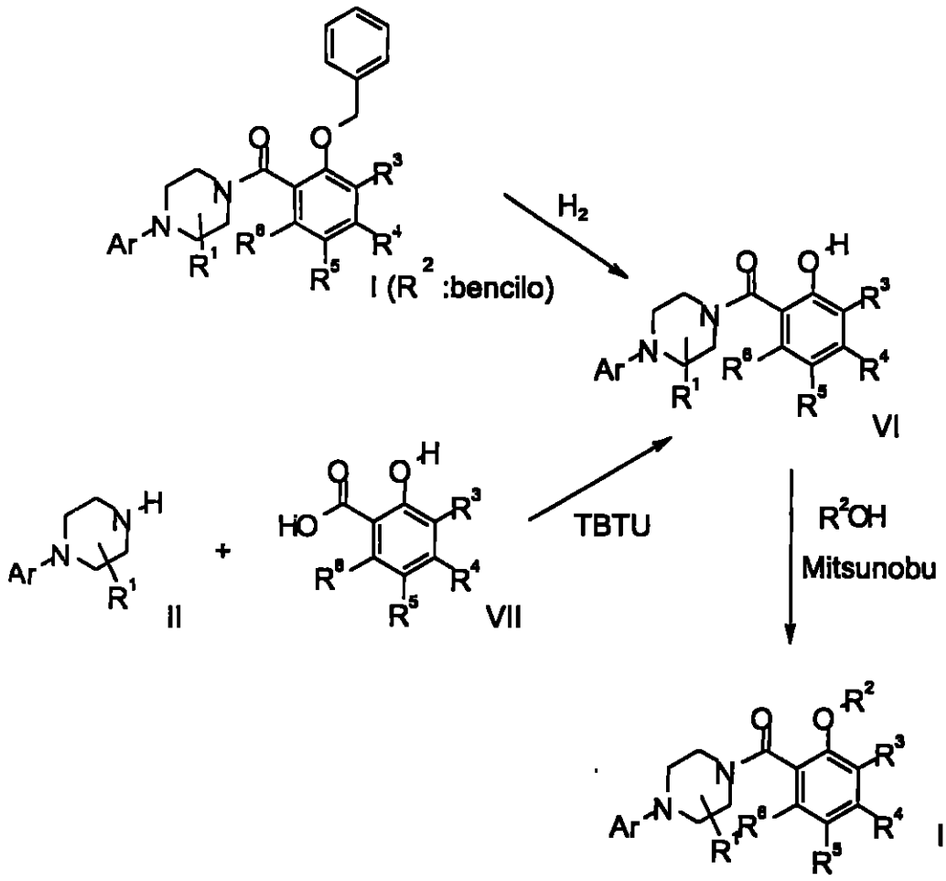
Esquema 3




Los compuestos de fórmula general I pueden prepararse

reaccionando un compuesto de fórmula VI con un electrófilo de fórmula $R^2X$ en presencia de una base como carbonato de potasio y opcionalmente en presencia de microondas, en donde X es un halógeno, mesilato o triflato.

Esquema 4




Los compuestos de fórmula general I pueden prepararse por reacción de fenol de fórmula VI con un alcohol de fórmula $R^2OH$ bajo condiciones de Mitsunobu, en presencia de una fosfina como trifenilfosfina o difenil-2-piridilfosfina, y un dialquilazadicarboxilato como dietilazadicarboxilato o di-terc-butil azodicarboxilato.

El compuesto de fórmula VI puede prepararse mediante desprotección (por ejemplo usando hidrógeno) de un fenol

protegido como un bencil éter (I con $R_2$: bencilo).

Alternativamente un compuesto de fórmula VI puede prepararse reaccionando derivados de piperazina de fórmula II con un ácido de fórmula VII en presencia de un agente activante como TBTU (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniotetrafluoroborato).

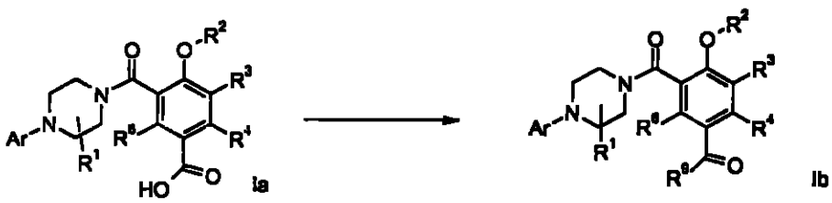
Esquema 5



VIII I

Compuestos de fórmula general I pueden prepararse reaccionando una piperazina de fórmula VIII con ArX.

Esquema 6

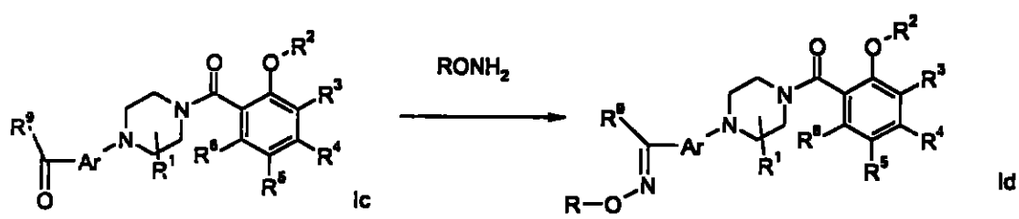


Ia Ib

en donde $R^9$ es $(C_1-C_6)$-alcoxilo o $NR^7R^8$;

Los compuestos de fórmula general Ib en donde $R^9$ es como se ha definido antes pueden prepararse reaccionando un ácido de fórmula Ia con una amina correspondiente o alcohol en presencia de un agente activador como carbonildimidazol.

Esquema 7

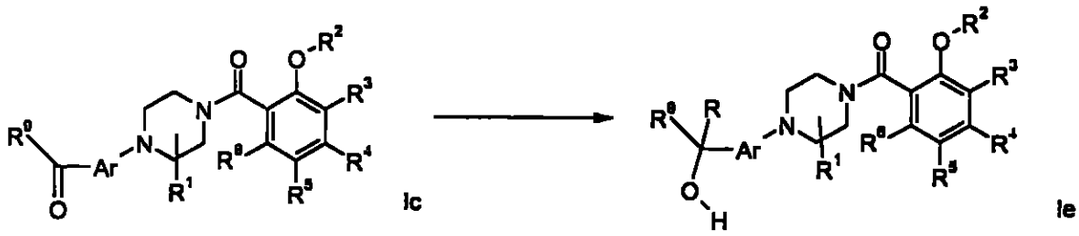


Ic Id

Los compuestos de fórmula general Id pueden prepararse

de acuerdo con el esquema 7 reaccionando un compuesto de fórmula Ic que lleva un grupo carbonilo, con un compuesto de fórmula $RONH_2$, en donde R es H o alquilo y $R^9$ es $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_3-C_6)$-cicloalquilo, $(C_1-C_6)$-alcoxilo o $NR^7R^8$.

Esquema 8



Ic Ie

Los compuestos de fórmula general Ie en donde R es H o alquilo y $R^9$ es $(C_1-C_6)$-alquilo ó $(C_3-C_6)$-cicloalquilo pueden prepararse reaccionando un compuesto de fórmula Ic que lleva un grupo carbonilo, con un agente reductor como borohidruro de sodio (cuando R es H) o un agente alquilante como alquil-litio (cuando R es alquilo).

Mezclas racémicas de compuestos quirales de fórmula I pueden separarse usando HPLC quiral.

Las sales de adición ácida de los compuestos básicos de fórmula I pueden convertirse en las correspondientes bases libres mediante tratamiento con al menos un equivalente estequiométrico de una base adecuada tal que hidróxido sódico o potásico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, amoniaco, y similares.

Los siguientes 660 ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla. Todas las temperaturas se dan en grados Celsius.

Las siguientes abreviaciones se usaron en los ejemplos:

TA: temperatura ambiente;

n-Boc-piperazina: terc-Butil 1-piperazinacarboxilato,

oxone®: (peroximonosulfato potásico) $2KHSO_5 \cdot KHSO_4 \cdot K_2SO_4$,

EtOAc: acetato de etilo;

THF: tetrahidrofurano;

TBTU: 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio-tetrafluoroborato;

DIPEA: diisopropiletilamina,

DMF: N,N-dimetilformamida

**Ejemplo 1.1**

**Preparación de 1-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina**

(a) 4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 20 mmol de 1-bromo-2-fluoro-4-trifluorometil-benceno, 24,7 mmol de n-Boc-piperazina, 0,1 mmol de complejo Tris(dibencilidenacetona)dipaladio cloroformo, 28,8 mmol de t-butóxido sódico y 0,4 mmol de 2-(diciclohexilfosino)bifenilo en 50 ml de tolueno se calentó durante 16 h a 80°C. Tras enfriar a TA la mezcla se trató con 15 g de Isolute HM-N y todos los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano/EtOAc para proporcionar, tras la evaporación, el compuesto del título.

(b) 1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina

Una mezcla de 9 mmol de 4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en 20 ml de dioxano se trató con 8,93 ml de HCl 4N en dioxano durante 2

h a 80°C. La mezcla se concentró y trató con 20 ml de agua, 20 ml de $Na_2CO_3$ 2M y se extrajo con 50 ml de EtOAc. La fase orgánica se lavó con 30 ml de NaCl saturado. Todas las fases acuosas se combinaron y se extrajeron con 50 ml de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título 1.1.

1-H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ= 7,50 (d, J = 13,3 Hz, 1H, H-3), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H, H-5), 7,16 (dd, $J_1$ = 8,8 Hz, $J_2$ = 8,8 Hz, 1H, H-6), 3,5-3,2 (s, br, 1H, NH), 3,04 (m, 4H, piperazina), 2,87 (m, 4H, piperazina).

MS (m/e): 249,2 ($MH^+$, 100%)

**Ejemplo 1.2**

**Preparación de ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico**

(a) Ácido 2-cloro-5-metanosulfonil-benzoico

A 99 mmol de ácido 2-cloro-5-(metiltio)-benzoico en 400 ml de metanol a 0°C se le añadió 296 mmol de oxone® y la mezcla se dejó agitar a TA durante 3,5 h. El precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se extrajo 3 x con 400 ml de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con 2 x 300 ml de HCl 1N y con 300 ml de solución saturada acuosa de NaCl y se secó con $MgSO_4$. La evaporación bajo presión reducida proporcionó el compuesto del título.

(b) Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico

Una mezcla de 2,13 mmol de ácido 2-cloro-5-metanosulfonil-benzoico, 0,64 mmol de Cu(I)Br en 5 ml de $NEt_3$ y 25 ml de isopropanol se calentó a 120°C durante 16 h

en un tubo sellado. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo se recogió en 70 ml de HCl 1N. La extracción con acetato de etilo secando las fracciones orgánicas combinadas y la evaporación proporcionó un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua. La evaporación de las fracciones del producto proporcionó el compuesto del título 1.2.

MS (m/e): 257,0 ($MH^-$, 100%)

En analogía al Ejemplo 1.2(b) los compuestos 1.3 a 1.7 de la siguiente tabla se prepararon a partir de ácido 2-cloro-5-metanosulfonil-benzoico y el alcohol apropiado:

| | **Nombre del Compuesto** | **Alcohol** | **MS (m/e)** |
|---|---|---|---|
| 1.3 | ácido 2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoico | isobutanol | 271,1 ($MH^-$, 100 %) |
| 1.4 | ácido 2-ciclopropil-metoxi-5-metanosulfonil-benzoico | Ciclopropil-metanol | 269,1 ($MH^-$, 100 %) |
| 1.5 | ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico | 2,2,2-trifluoro-etanol | 297,0 ($MH^-$, 100 %) |
| 1.6 | ácido 2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoico | ciclopentanol | 282,9 ($MH^-$, 100 %) |
| 1.7 | ácido 2-(4-fluoro-fenoxi)-5-metano-sulfonil-benzoico | 4-fluorofenol (en THF) | 309,1 ($MH^-$, 100 %) |

**Ejemplo 1.8**

**Preparación de 1-{3-fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona**

Una solución de 0,261 mmol de cloruro de 2-fluoro-5-nitro-benzoilo [CAS: 7304-32-7; Feng y Burgess, Chem.Europ.J. EN, 5:3261-3272 (1999)] en 1 ml de dioxano se trató con 0,522 mmol de trietilamina y luego con una solución de 0,261 mmol de 1-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (CAS: 189763-57-3; WO 97/14,690) en 1 ml de dioxano. La mezcla se agitó a TA durante 30 min. El disolvente se eliminó al vacío. El aceite bruto se recogió en agua. La fase acuosa se extrajo 3 veces con $CH_2Cl_2$. Los extractos combinados se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y el solvente se eliminó al vacío. La goma bruta se purificó sobre gel de sílice (eluyente: heptano/acetato de etilo 0%-20% (10 min) para proporcionar el compuesto del título 1.8.

MS (m/e): 390,2 ($MH^+$, 100%)

**Ejemplo 1.9**

**Preparación de (2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona**

(a) Ácido 2-amino-5-metanosulfonil-benzoico

Una mezcla de 4,26 mmol de ácido 2-cloro-5-metanosulfonil-benzoico, 0,39 mmol de polvo de cobre y 10 ml de hidróxido de amonio al 25% se calentó a 125-130°C con agitación durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se acidificó con HCl 1N a pH=2. El sólido obtenido se lavó con agua y se

secó (HV, 50°C, 1 hora) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 214,1 (M-H, 100%)

(b) Ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico

A una suspensión de 3,0 mmol de ácido 2-amino-5-metanosulfonil-benzoico en una mezcla de 1,7 ml de ácido sulfúrico y 1,7 ml de agua se le añadió por goteo una solución de 3,92 mmol de nitrito de sodio en 1,7 ml de agua a una tasa tal que la temperatura no exceda los 3°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Una solución de 3,0 mmol de KI en 1,7 ml de agua se le añadió por goteo a 0°C. La suspensión marrón se dejó calentar a TA y se agitó durante 30 minutos. El exceso de yodo se destruyó por la adición de unas cuantas gotas de una solución de hidrogenosulfito de sodio. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó (HV, 50°C, 1 hora) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 325,0 (M-H, 100%)

(c) (2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]metanona

A una solución de 9,2 mmol de ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico en 20 ml de dimetilformamida se añadieron de forma sucesiva 11,5 mmol de TBTU, 46,0 mmol de N-etildiisopropilamina y 11,0 mmol de 1-(4-trifluorometilfenil)piperazina (ABCR F07741NB, [30459-17-7]). La reacción se agitó entonces a TA durante dos horas, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ($SiO_2$, 50 g, $CH_2Cl_2$/MeOH/$NH_3$ = 100/0/0 to 95/4,5/0,5), para dar el compuesto del título 1.9. MS (m/e): 539,1 ($M+H^+$).

**Ejemplo 5**

**Preparación de [4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona**

Una mezcla de 0,05 mmol de ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2), 0,06 mmol de 1-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina, 0,055 mmol de TBTU y 0,25 mmol de DIPEA en 1 ml de DMF se agitó a TA durante 16 h. Se le añadió 0,5 ml de MeOH/HCOOH 1/1 y la mezcla se sometió a separación por HPLC preparativa de fase reversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo/agua proporcionando el compuesto del título.

MS (m/e): 489,2 ($MH^+$, 100%)

En analogía al Ejemplo 5 los compuestos 1 a 4, 6 a 46 y 52-54 de la siguiente tabla se prepararon a partir de los derivados del ácido y derivados de piperazina:

| Nº Ej | Nombre sistemático | Materiales de partida | PM enc. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 1 | 1-{3-fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona | 1-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona y Compuesto 1.2 | 463,2 |
| 2 | 4-[4(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo | 4-piperazin-1-il-benzonitrilo y Compuesto 1.2 | 428,2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 3 | 3-fluoro-4-[4-(2-iso-propoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo | 3-fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo y Compuesto 1.2 | 446,2 |
| 4 | 2-Fluoro-4-[4-(2-iso-propoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo | 2-fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo y Compuesto 1.2 | 446,2 |
| 5 | [4-(2-fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-meta-nosulfonil-fenil)-metanona | 1-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina y Compuesto 1.2 | 489,2 |
| 6 | [4-(3-fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-fenil)-metanona | 1-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina y Compuesto 1.2 | 489,2 |
| 7 | 1-{3-fluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona | 1-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona y Compuesto 1.3 | 477,2 |
| 8 | 4-[4-(2-isobutoxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-pipera-zin-1-il]-benzonitrilo | 4-piperazin-1-il-benzonitrilo y Compuesto 1.3 | 442,2 |
| 9 | 3-fluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]benzonitrilo | 3-fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo y Compuesto 1.3 | 460,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 10 | 2-fluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo | 2-fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo y Compuesto 1.3 | 460,3 |
| 11 | (2-isobutoxi-5-metano-sulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina y Compuesto 1.3 | 485,3 |
| 12 | [4-(2-fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutoxi-5-metano-sulfonil-fenil)-metanona | 1-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina y Compuesto 1.3 | 503,2 |
| 13 | [4-(3-fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-iso-butoxi-5-metano-sulfonil-fenil)-metanona | 1-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina y Compuesto 1.3 | 503,1 |
| 14 | [4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-iso-butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-(2-fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazina y Compuesto 1.3 | 513,3 |
| 15 | 1-{4-[4-(2-ciclopropil-metoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona | 1-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona y Compuesto 1.4 | 475,2 |
| 16 | 4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo | 4-piperazin-1-il-benzonitrilo y Compuesto 1.4 | 440,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 17 | 4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo | 3-fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo y Compuesto 1.4 | 458,3 |
| 18 | 4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-benzonitrilo | 2-fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo y Compuesto 1.4 | 458,3 |
| 19 | (2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina y Compuesto 1.4 | 483,2 |
| 20 | (2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina y Compuesto 1.4 | 501,2 |
| 21 | (2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina y Compuesto 1.4 | 501,2 |
| 22 | (2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina y Compuesto 1.4 | 511,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 23 | 1-(3-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona | 1-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona y Compuesto 1.5 | 503,1 |
| 24 | 4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | 4-piperazin-1-il-benzonitrilo y Compuesto 1.5 | 468,1 |
| 25 | 3-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | 3-fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo y Compuesto 1.5 | 468,2 |
| 26 | 2-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | 2-fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo y Compuesto 1.5 | 486,2 |
| 27 | [5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina y Compuesto 1.5 | 511,2 |
| 28 | [4-(2-fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina y Compuesto 1.5 | 529,2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 29 | [4-(3-fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina y Compuesto 1.5 | 529,2 |
| 30 | [4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina y Compuesto 1.5 | 539,2 |
| 31 | 1-{4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona | 1-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona y Compuesto 1.6 | 489,2 |
| 32 | 4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]benzonitrilo | 4-piperazin-1-il-benzonitrilo y Compuesto 1.6 | 454,2 |
| 33 | 4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo | 3-fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo y Compuesto 1.6 | 472,2 |
| 34 | 4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-benzonitrilo | 2-fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo y Compuesto 1.6 | 472,2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 35 | (2-ciclopentiloxi-5-metano-sulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina y Compuesto 1.6 | 515,2 |
| 36 | (2-ciclopentiloxi-5-metano-sulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina y Compuesto 1.6 | 515,2 |
| 37 | (2-ciclopentiloxi-5-metano-sulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina y Compuesto 1.6 | 525,3 |
| 38 | 1-(3-fluoro-4-{4-[2-(4-fluoro-fenoxi)-5-metano-sulfonil-benzoil]-pipera-zin-1-il}-fenil)-etanona | 1-(3-fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona y Compuesto 1.7 | 515,2 |
| 39 | 4-{4-[2-(4-fluoro-fenoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}benzonitrilo | 4-piperazin-1-il-benzonitrilo y Compuesto 1.7 | 480,2 |
| 40 | 3-fluoro-4-{4-[2-(4-fluoro-fenoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | 3-fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo y Compuesto 1.7 | 498,2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 41 | 2-fluoro-4-{4-[2-(4-fluoro-fenoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | 2-fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo y Compuesto 1.7 | 498,2 |
| 42 | [2-(4-fluoro-fenoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina y Compuesto 1.7 | 523,3 |
| 43 | [2-(4-fluoro-fenoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina y Compuesto 1.7 | 541,2 |
| 44 | [2-(4-fluoro-fenoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina y Compuesto 1.7 | 541,2 |
| 45 | [4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[2-(4-fluoro-fenoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-metanona | 1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina y Compuesto 1.7 | 551,3 |
| 46 | [4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metano-sulfonilfenil)-metanona | 1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina y Compuesto 1.2 | 499,2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 52 | 3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-metoxi-benceno-sulfonamida | 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona y ácido 2-metoxi-5-sulfamoil-benzoico | 434,2 |
| 53 | 3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-etoxi-benceno-sulfonamida | 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona y ácido 2-etoxi-5-sulfamoil-benzoico | 448,2 |
| 54 | 1-(3-Fluoro-4-{4-[2-(2-metoxi-etoxi)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona | 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona y ácido 2-(2-metoxietoxi)-5-nitrobenzoico | 446,1 |

**Ejemplo 47**

**Preparación de 1-{3-fluoro-4-[4-(2-metoxi-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona**

A una solución de 0,257 mmol de 1-{3-fluoro-4-[4-(2-fluoro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona (Compuesto 1.8) en 1,5 ml de dioxano se le añadió 102 mg de metóxido de sodio por porciones. La mezcla se agitó a 100°C durante 4h. La mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de agua, se neutralizó con HCl 1N y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice: eluyente: heptano/acetato de etilo 0%-30% (10 min) para proporcionar el compuesto 47.

MS (m/e): 402,2 ($M+H^+$, 100%).

**Ejemplo 48**

**Preparación de (2-benciloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona**

Una mezcla de 0,19 mmol de (2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (Compuesto 1.9), 0,037 mmol de CuI, 0,37 mmol de $Cs_2CO_3$, 0,074 mmol de 1,10-fenantrolina y 0,4 ml de alcohol bencílico se calentó a 110°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a TA, se diluyó con acetato de etilo y se filtró. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre $Na_2SO_4$, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El aceite bruto se purificó sobre gel de sílice, eluyente: heptano/acetato de etilo
0 % -50 % (25 min) para proporcionar el compuesto 48.
MS (m/e): 519,2 ($M+H^+$, 100%)

En analogía al Ejemplo 48 se prepararon los compuestos 49 a 51 de la siguiente tabla a partir de (2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (Compuesto 1.9) y los alcoholes:

| Ej. N° | Nombre sistemático | Materiales de partida | PM enc ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 49 | (2-etoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | Compuesto 1.9 y etanol | 457,2 |
| 50 | (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | Compuesto 1.9 y isopropi-lalcohol | 471,2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 51 | (2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | Compuesto 1.9 y ciclopentanol | 497,2 |

**Ejemplo 1.10**

**Preparación de ácido 5-metanosulfonil-2-(2-metoxi-etoxi)-benzoico**

(a) Ácido 2-amino-5-metanosulfonil-benzoico

Una mezcla de 4,26 mmol de ácido 2-cloro-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2a), 0,39 mmol de polvo de Cobre y 10 ml de hidróxido de amonio al 25% se calentó a 125-130°C con agitación durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se acidificó con HCl 1N a pH=2. El sólido obtenido se lavó con agua y se secó (HV, 50°C, 1 hora) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 214,1 (M-H, 100%)

(b) Ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico

A una suspensión de 3,0 mmol de ácido 2-amino-5-metanosulfonil-benzoico en una mezcla de 1,7 ml de ácido sulfúrico y 1,7 ml de agua se le añadió gota a gota una solución de 3,92 mmol de nitrito de sodio en 1,7 ml de agua a una proporción tal que la temperatura no excedió de 3°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Una solución de 3,0 mmol de KI en 1,7 ml agua se le añadió gota a gota a 0°C. La suspensión marrón se dejó calentar a TA y se agitó durante 30 minutos. El exceso de yodo se destruyó por adición de unas cuantas gotas de una solución de hidrogenosul-

fito de sodio. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó (HV, 50°C, 1 hora) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 325,0 (M-H, 100%)

(c) Ácido 5-metanosulfonil-2-(2-metoxi-etoxi)-benzoico

A una solución de 1,6 mmol de ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico en 30 ml de 2-metoxietanol y 6 ml de trietilamina se le añadieron 79 mg de bomuro de cobre(I) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 4 h. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo se disolvió en 90 ml de HCl 1N. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos organicos combinados se lavaron dos veces con agua y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó con $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título 1.10. MS (m/e): 273,1 ($MH^-$, 100%).

**Ejemplo 1.11**

**Preparación del ácido 5-ciano-2-(2-metoxi-etoxi)-benzoico**

(a) Ácido 2-bromo-5-ciano-benzoico

A una suspensión de 7,1 mmol de bromuro de cobre (II) en acetonitrilo (30 ml) se le añadió gota a gota 8,63 mmol de terc-butilnitrito a 0°C en 2 minutos. Se le añadió por porciones 6,17 mmol de ácido 2-amino-5-ciano-benzoico (CAS: 99767-45-0; WO9518097) en 10 minutos a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas y luego a temperatura ambiente toda la noche. La mitad del disolvente se eliminó al vacío. El residuo se recogió en HCl 1N (15 ml) y acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se extrajo con NaOH 1N (3x10 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl 2N. El sólido resultan-

te se filtró, se lavó con agua y se secó (alto vacío, 50°C) para proporcionar el compuesto del título MS (m/e): 227,1(M+H$^+$,100%).

(b) Ácido 5-ciano-2-(2-metoxi-etoxi)-benzoico

A una solución de 0,16 mmol de ácido 2-bromo-5-ciano-benzoico en 6 ml de 2-metoxietanol y 1,2 ml de trietilamina se le añadieron 23 mg de bromuro de cobre (I) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 4 h. El solvente se eliminó por destilación y el residuo se disolvió en 20 ml 1N HCl. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con agua y una con salmuera. La fase orgánica se secó con $Na_2SO_4$, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título 1.11, MS (m/e): 220,4 (MH$^+$, 100%).

**Ejemplo 1.12**

**Preparación de ácido 5-ciano-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico**

Una mezcla de 11,3 mmol de sodio en 66 mmol de 2,2,2-trifluoroetanol se calentó a 100°C hasta que todo el sodio se disolvió (20 min.). Entonces se añadió una solución de 5,5 mmol de ácido 5-ciano-2-yodo-benzoico [CAS: 219841-92-6; WO9901455] en 2 ml de N-metil-2-pirrolidona y 0,5 mmol de bromuro de cobre (I) y la mezcla de reacción se calentó a 120° C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, se acidificó a pH 2 con HCl conc. y se extrajo 3x con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre $Na_2SO_4$ y se evaporaron. La cromatografía Flash sobre gel de sílice con hepta-

no/acetato de etilo proporcionó el compuesto del título 1.12. MS (EI) (m/e): 245,1 ($M^{+\cdot}$, 94%), 146,0 ($[M-CF_3CH_2O]^{+\cdot}$, 100%).

En analogía al Ejemplo 1.12 los compuestos 1.13 a 1.16 de la siguiente tabla se prepararon a partir del ácido 5-ciano-2-yodo-benzoico y el alcohol apropiado

| | Nombre del Compuesto | Alcohol | MS (m/e) |
|---|---|---|---|
| 1.13 | ácido 5-Ciano-2-isopropoxibenzoico | isopropanol | 204,1 ($M-H^-$, 100 %) |
| 1.14 | ácido 5-Ciano-2-ciclo-propilmetoxibenzoico | ciclopropil-metanol | 216,1 ($M-H^-$, 100 %) |
| 1.15 | ácido 5-Ciano-2-isobutoxi-benzoico | isobutil alcohol | 218,3 ($M-H^-$, 100 %) |
| 1,16 | ácido 5-Ciano-2-ciclopentiloxibenzoico | ciclopentanol | 230,1 ($M-H^-$, 100 %) |

En analogía al Ejemplo 5 los compuestos 55 a 61 de la siguiente tabla se prepararon a partir de los derivados del ácido y derivados de piperazina:

| Ej. N° | Nombre sistemático | Materiales de partida | PM enc. ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 55 | 1-(3-Fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2-metoxi-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona | 1-(3-Fluoro-4-pipera-zin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2-metoxi-etoxi)-benzoico (Compuesto 1.10) | 479,5 |

151

| | | | |
|---|---|---|---|
| 56 | 4-(2-Metoxi-etoxi)-3-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-pipera-zina-1-carbonil]-benzonitrilo | 1-(4-Trifluoro-metil-fenil)-piperazina y ácido 5-ciano-2-(2-metoxi-etoxi)-benzoico (Compuesto 1.11) | 434,5 |
| 57 | 4-(2,2,2-Trifluoro-etoxi)-3-[4-(4-tri-fluorometil-fenil)-piperazina-1-carbo-nil]-benzonitrilo | 1-(4-trifluorometil-fenil)piperazina y ácido 5-Ciano-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-ben-zoico (Compuesto 1.12) | 458,4 |
| 58 | 4-Isopropoxi-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]benzonitrilo | 1-(4-trifluorometil-fenil)piperazina y ácido 5-ciano-2-isopro-poxi-benzoico (Compues-to 1.13) | 418,3 |
| 59 | 4-Ciclopropilmetoxi-3-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-pipe-razina-1-carbonil]-benzonitrilo | 1-(4-trifluorometil-fenil)piperazina y ácido 5-Ciano-2-ciclo-propilmetoxi-benzoico (Compuesto 1.14) | 430,6 |
| 60 | 4-Isobutoxi-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbo-nil]-benzonitrilo | 1-(4-trifluorometil-fenil)piperazina y ácido 5-Ciano-2-iso-butoxibenzoico (Compuesto 1.15) | 432,5 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 61 | 4-Ciclopentiloxi-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-benzonitrilo | 1-(4-trifluorometil-fenil)piperazina y ácido 5-Ciano-2-ciclopentiloxi-benzoico (Compuesto 1.16) | 444,5 |

**Ejemplo 2.1**

**Preparación de (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona**

El compuesto 2.1 se preparó en analogía al Ejemplo 5 usando el ácido 2-hidroxi-5-nitrobenzoico [96-97-9] y 1-(4-trifluorometilfenil)piperazina. MS (m/e): 394,0 (M-H, 100%)

**Ejemplo 2.2**

**Preparación de (2-Hidroxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona**

El compuesto 2.2 se preparó en analogía al Ejemplo 5 usando ácido 2-hidroxi-5-(metilsulfonil)benzoico [68029-77-6] y 1-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina. MS (m/e): 427,5 (M-H, 100%)

**Ejemplo 66**

**Preparación de (2-Butoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona**

Una solución de (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (50 mg), carbonato potásico (87 mg) y 1-bromobutano (0,15 mL) en dimetilacetamida (0,3 mL) se calentó a 150°C durante 15 minutos en un horno microondas. La mezcla de reacción se concentró entonces y se purificó por cromatografía en columna ($SiO_2$) para dar el compuesto del título (55 mg).

En analogía al Ejemplo 66, los compuestos 62 a 97 de la siguiente tabla se prepararon a partir de los derivados de ácido y derivados de piperazina:

| Ej. N° | Nombre sistemático | Materiales de partida | PM enc ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 62 | (2-Isopropoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y 2-bromopropano | 438,4 |
| 63 | (2-Ciclopropil-metoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metilfenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y ciclopropilmetilbromuro | 450,5 |
| 64 | (2-Ciclobutilmetoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y Ciclobutilmetilbromuro | 464,5 |
| 65 | (2-Aliloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.2) y ciclopropilbromuro | 469,5 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 66 | (2-Butoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y bromobutano | 452,4 |
| 67 | Rac-[2-(2-Hidroxi-propoxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y rac-1-Bromo-2-propanol | 454,6 |
| 68 | [2-(2,2-Dimetil-propoxi)-5-nitro-fenil] [4-(4-trifluorometil fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y 1-Bromo-2,2-Dimetilpropano | 466,6 |
| 69 | [2-(3-Metil-butoxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y 1-Bromo-3-metilbutano | 466,5 |
| 70 | (2-Isobutoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluo-rometil-fenil)-pipera-zin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y 1-Bromo-3-metilpropano | 452,5 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 71 | (2-Ciclopentiloxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y Ciclopentil bromuro | 464,5 |
| 72 | (5-Nitro-2-propoxi-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y 1-Bromopropano | 438,5 |
| 73 | (2-Cicloheptiloxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y Bromocicloheptano | 492,5 |
| 74 | (2-Ciclobutoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y Bromociclobutano | 450,4 |
| 75 | [2-(2-Etoxi-etoxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y 2-Bromoetil-etiléter | 468,5 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 76 | [2-((R)-3-Hidroxi-2-metil-propoxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y (R)-(-)-3-bromo-2-metil-1-propanol | 468,4 |
| 77 | (2-Etoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y 2-Bromo-1-etoxi-1,1,2-trifluoro-etano | 424,4 |
| 78 | Rac-(2-sec-Butoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | Rac-(2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y 2-Bromobutano | 452,5 |
| 79 | [2-(2-Hidroxi-etoxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y 2-Bromo-1-etanol | 440,4 |
| 80 | [5-Nitro-2-(2,2,3,3-tetra-fluoro-propoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y 1-Yodo-2,2,3,3,-tetrafluoro-propano | 510,5 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 81 | [5-Nitro-2-(4,4,4-trifluoro-butoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y 1-Bromo-4,4,4,-trifluorobutano | 506,5 |
| 82 | [2-(2-Fluoro-etoxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y 1-Bromo-2-fluoroetano | 442,5 |
| 83 | [2-(3-Hidroxi-2,2-dimetil-propoxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y 3-Bromo-2,2-Dimetil-2-propan-1-ol | 482,6 |
| 84 | [5-Nitro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y 1,1,1-Trifluoro-2-yodo-etano | 478,3 |
| 85 | [2-(1-Etil-propoxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y 3-Bromo-pentano | 466,5 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 86 | [5-Nitro-2-(oxetan-3-iloxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y Tolúeno-4-sulfonato de oxetan-3-ilo(CAS: 26272-83-3) | 452,4 |
| 87 | [2-(3-Hidroxi-propoxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y Bromopropanol | 454,6 |
| 88 | [2-(Biciclo-[2,2,1]-hept-2-iloxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-tri-fluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y exo-2-Bromonorbornano | 490,5 |
| 89 | [2-(2-Metoxi-etoxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y 2-bromoetil-metiléter | 454,5 |
| 90 | [2-(3,3-Dimetil-butoxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y 1-bromo-3,3-dimetilbutano | 480,8 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 91 | [2-(1-Etoxi-ciclopropoxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y 1-Bromo-1-etoxi-ciclopropano | 480,6 |
| 92 | [2-(2-Cloro-etoxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y 2-Cloroetanol | 458,4 |
| 93 | {4-Nitro-2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-feno-xi}-acetonitrilo | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y bromoacetonitrilo | 435,4 |
| 94 | [5-Nitro-2-(3,3,3-trifluoro-pro-poxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y 1,1,1-Trifluoro-1-Yodopropano | 492,4 |
| 95 | [5-Nitro-2-(tetra-hidro-piran-4-iloxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y 4-cloro-tetrahidropirano | 480,4 |

160

| | | | |
|---|---|---|---|
| 96 | [2-(2,2-Difluoro-etoxi)-5-nitrofenil]-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-pipera-zin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y 1-bromo-2,2-difluoroetano | 460,5 |
| 97 | [2-(1,1,2,3,3,3-Hexafluoro-propoxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y 3-Hexafluoropropano | 546,3 |

**Ejemplo 98**

**Preparación de (2-Difluorometoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona**

En analogía al procedimiento publicado en WO9749710, una solución de (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (50 mg), carbonato potásico (1 eq), y clorofluoroacetato de etilo (1 eq) en DMF (1 mL) se agitó a 65°C durante 16 horas. Tras este tiempo la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ($SiO_2$) para proporcionar el compuesto del título (26 mg). MS (m/e): 446,0 ($M+H^+$, 100%).

**Ejemplo 99**

**Preparación de 5-Nitro-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-ciclobutilmetoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona**

El ejemplo 99 se preparó en analogía al Ejemplo 66

usando 1-(clorometil)-2,2,3,3-tetrafluorociclobutano [356-80-9]. MS (m/e): 536,3 ($M+H^+$, 100%).

**Ejemplo 100**

**Preparación de [5-Nitro-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona**

A una solución en reflujo de 50 mg de (2-hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en acetona (2 mL) que contiene carbonato potásico (35 mg) se le añadió 2,2,3,3,3-pentafluoropropil trifluorometanosulfonato (54 mg) durante 10 min. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 20 horas antes de concentrarse al vacío y se purificó por cromatografía en columna (SiO2, CH2Cl2/MeOH) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (66 mg). MS (m/e): 569,0 ($M+H^+$, 100%).

**Ejemplo 101**

**Preparación de [2-(2-Fluoro-1-fluorometil-etoxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona**

Una solución de (2-hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (50 mg), 1,3-difluoro-2-propanol [453-13-4] (27 mg), trifenilfosfina (76 mg) y diisopropilazodicarboxilato (48mg) se sometió a reflujo toda la noche, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ($SiO_2$) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (68 mg). MS (m/e): 474,1 ($M+H^+$, 100%).

En analogía al Ejemplo 48, los compuestos 102 a 104 de la siguiente tabla se prepararon a partir de (2-Yodo-5-

metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (Compuesto 1.9) y un alcohol:

| Ej. N° | Nombre sistemático | Materiales de partida | PM enc ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 102 | [2-(1-Etil-propoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Yodo-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (Compuesto 1.9) y 3-Pentanol | 499,5 |
| 103 | [5-Metanosulfonil-2-(3-metil-oxetan-3-ilmetoxi)-fenil]-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Yodo-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (Compuesto 1.9) y Metiloxetanometanol | 513,4 |
| 104 | Rac-[2-(1-Ciclopropil-etoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | (2-Yodo-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (Compuesto 1.9) y rac-1-ciclopropil-etanol | 497,4 |

**Ejemplo 2.3**

**Preparación de (2-Fluoro-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona**

El compuesto 2.3 se preparó en analogía al Ejemplo 5 usando ácido 2-fluoro-5-(metilsulfonil)benzoico [247569-56-8] y 1-(5-trifluorometil-2-piridil)piperazina [132834-58-

3]. MS (m/e): 432,4 ($M+H^+$, 100%).

**Ejemplo 105**

**Preparación de [5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona**

Una solución de (2-fluoro-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.3) (20 mg), 2-trifluorometil-2-propanol (0,053 mL), carbonato potásico o carbonato de cesio (3 equivalentes) en dimetilacetamida se calentó a 150°C durante 30 min y luego a 180°C durante 1h en un horno microondas. Tras dicho tiempo la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna ($SiO_2$) para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillento (4,9 mg). MS (m/e): 540,3 ($M+H^+$, 100%).

**Ejemplo 2.4**

**Preparación de ácido (2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il-metanona trifluoro-acético**

Una solución de ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2, 1,0 g), terc-butil 1-piperazina-carboxilato (0,78 g), TBTU (1,4 g) y *N*-etildiisopropilamina (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras dicho tiempo, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ($SiO_2$) para proporcionar 4-(2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo como una espuma incolora (1,6 g). Esta última se disolvió en diclorometano (11 mL) y se trató con ácido trifluroacético (4,2 mL) du-

rante 30 minutos. Tras dicho tiempo la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,6 g) como un aceite amarillento. MS (m/e): 327,1 ($M+H^+$, 100%).

**Ejemplo 2.5**

**Preparación de 4-Cloro-6-trifluorometil-pirimidina**

6-Trifluorometil-pirimidin-4-ol ([1546-78-7], 5 g) se sometió a reflujo en oxicloruro de fósforo (17 mL) durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró cuidadosamente al vacío y el residuo se destiló (Kugelrohr) bajo presión reducida (pe = 30-55°C @ 10 mbar) para dar el compuesto del título ([37552-81-1], 1,4 g). MS (EI): 182,0 (M).

**Ejemplo 106**

**Preparación de (2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(5-nitro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona**

Una solución de ácido (2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il-metanona trifluoro-acético (compuesto 2.4, 80 mg) 2-cloro-5-nitro-piridina (29 mg), carbonato potásico (50 mg) en 1-butanol (3 mL) se agitó a 120°C durante 20 horas. Tras dicho tiempo la solución se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía en columna ($SiO_2$) para proporcionar el compuesto del título como una espuma blanca (81 mg). MS (m/e): 449,1 ($M+H^+$, 100%).

**Ejemplo 107**

**Preparación de (2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona**

El ejemplo 107 se preparó en analogía al Ejemplo 106 usando 4-cloro-6-trifluorometil-pirimidina [37552-81-1]. MS

(m/e): 473,1 ($M+H^+$, 100%).

**Ejemplo 2.6**

**Preparación del ácido 2-(4-fluorofenoxi)-5-nitrobenzoico**

El ácido 2-(4-Fluoro-fenoxi)-5-nitro-benzoico puede prepararse mediante un método similar al descrito en la literatura (pej. WO9938845) por reacción de 2-Cloro-5-nitro-benzoato de etilo [16588-17-3] con 4-Fluoro-fenol [371-35-7] proporcionando 2-(4-Fluoro-fenoxi)-5-nitro-benzoato de etilo. El 2-(4-Fluoro-fenoxi)-5-nitro-benzoato de etilo puede entonces hidrolizarse con hidróxido de sodio por ejemplo para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 276,1 ($M+H^+$, 100%).

**Ejemplo 2.7**

**Preparación del ácido 2,3-Difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoro-acético**

(a) 4-(4-Ciano-2,3-difluoro-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de *N*-Boc-Piperazina (0,65 g) en DMA (20 mL) se le añadió lentamente una solución de 2,3,4-trifluorobenzonitrilo (0,49 g) en DMA (10 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 80°C. Tras dicho tiempo el solvente se eliminó al vacío y se purificó por cromatografía en columna ($SiO_2$) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,76 g).

(b) Ácido 2,3-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoro-acético

A una solución de 4-(4-Ciano-2,3-difluoro-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,72 g) en diclo-

rometano (5 mL) se le añadió ácido trifluoroacético y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras dicho tiempo la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0,63 g). MS (m/e): 224,3 ($M+H^+$, 100%).

**Ejemplo 2.8**

**Preparación del ácido 2,5-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoro-acético**

El ejemplo 2.8 se preparó en analogía al Ejemplo 2.7 usando 2,4,5-trifluorobenzonitrilo. MS (m/e): 224,3 ($M+H^+$, 100%).

**Ejemplo 2.9**

**Preparación del ácido 5-metilsulfamoil-2-trifluorometoxi-benzoico**

(a) Ácido 5-clorosulfonil-2-trifluorometoxi-benzoico

Una solución del ácido 2-trifluorometoxi benzoico [1979-29-9] (1,0 g) se añadió en pequeñas cantidades a a ácido clorosulfónico (3,2 mL) a 0°C. Tras completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 4 horas luego se dejó a temperatura ambiente toda la noche y se calentó a 75°C durante otras 3 horas. Tras dicho tiempo la reacción se vertió lentamente en hielo, y el precipitado se filtró entonces, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (1,2 g). MS (m/e): 303,3 (M-H, 100%).

(b) Ácido 5-metilsulfamoil-2-trifluorometoxi-benzoico

A una solución del ácido 5-Clorosulfonil-2-trifluorometoxi-benzoico (0,15 g) en diclorometano (1,5 ml)

se le añadió una solución de metilamina en metanol (8M, 0,31 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 minutos tras completar la precipitación. La mezcla de reacción se concentró entonces al vacío y el residuo se disolvió en NaOH 1N (2 mL) y se extrajo con dietiléter. La fase acuosa se acidificó entonces usando una solución 3 N de ácido clorhídrico (2 mL) y la solución se extrajo con diclorometano (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,12 g). MS (m/e): 298,0 (M-H, 100%).

**Ejemplo 2.10**

**Preparación del ácido 5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benzoico**

(a) 5-Metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benzoato de metilo

Una solución de metil 5-(metanosulfonil)-salicilato [101371-44-2] (50 mg), trifenilfosfina (65 mg) 3,3,3-trifluoro-1-propanol y di-terc-butil azodicarboxilato (55 mg) en THF (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró entonces al vacío y se purificó por cromatografía en columna ($SiO_2$) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (65 mg). MS (m/e): 327,5 ($M+H^+$, 100%).

(b) Ácido 5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benzoico

Al 5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benzoato de metilo (620 mg) en etanol a 60°C se le añadió

una solución 1N de NaOH (3,8 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Tras dicho tiempo se le añadió 3,8 ml de HCl 1N lentamente a la mezcla de reacción y el etanol se evaporó al vacío. El precipitado se lavó entonces con agua varias veces para proporcionar el compuesto del título (497 mg). MS (m/e): 311,0, $M-H^+$, 100%).

**Ejemplo 2.11**

**Preparación del ácido 5-metanosulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoico**

El compuesto 2.11 se preparó en analogía al compuesto 2.10 usando tetrahidro-2H-piran-4-ol. MS (m/e): 299,4 (M-H, 100%).

**Ejemplo 2.12**

**Preparación del ácido 2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico**

El compuesto 2.12 se preparó en analogía al compuesto 2.10 usando ciclobutil metanol. MS (m/e): 299,4 (M-H, 100%).

**Ejemplo 2.13**

**Preparación del ácido 3,5-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo trifluoro-acético**

El compuesto 2.13 se preparó en analogía al compuesto 2.7 usando 3,4,5-trifluorobenzonitrilo. MS (m/e): 224,1 ($M+H^+$, 100%).

**Ejemplo 2.14**

**Preparación del ácido 2,6-Difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo trifluoro-acético**

El compuesto 2.14 se preparó en analogía al compuesto

2.7 usando 2,4,6-trifluorobenzonitrilo. MS (m/e): 224,1 ($M+H^+$, 100%).

**Ejemplo 2.15**

**Preparación del ácido 5-metanosulfonil-2-trifluorometoxi-benzoico**

(a) Ácido 5-sulfino-2-trifluorometoxi-benzoico

Se añadió el ácido 5-clorosulfonil-2-trifluorometoxi-benzoico (1,0 g, compuesto 2.9.a) por porciones en una solución de sulfito de sodio (3,1 g) en 16 mL de agua. La mezcla de reacción se mantuvo bajo condiciones básicas mediante la adición de la cantidad adecuada de 20% de NaOH y se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Tras dicho tiempo la mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo y se acidificó entonces por la adición de una solución al 20% de $H_2SO_4$ hasta alcanzar el pH 2. La solución se extrajo entonces varias veces con dietil éter y acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato sódico) y se concentró *al vacío* para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (0,88 g).

(b) Ácido 5-metanosulfonil-2-trifluorometoxi-benzoico

Al ácido 5-sulfino-2-trifluorometoxi-benzoico (0,82 g) en DMF (5 mL) se le añadió 1,3 g de carbonato potásico y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos antes de añadir yoduro de metilo (0,66 mL). La mezcla de reacción se extrajo entonces a temperatura ambiente durante 60 horas. Tras dicho tiempo la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trató con NaOH 1N (10 mL) y THF (4 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más a

temperatura ambiente. Tras dicho tiempo la solución se acidificó con una solución concentrada de HCl. THF se eliminó entonces al vacío y el precipitado se aisló por filtración y se lavó varias veces con agua para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 283,0 (M-H, 100%).

**Ejemplo 2.16**

**Preparación del ácido 2,4-difluoro-6-piperazin-1-il-benzonitrilo trifluoro-acético**

El compuesto 2.16 se preparó en analogía al compuesto 2.7 usando 2,4,6-trifluorobenzonitrilo. MS (m/e): 224,1 ($M+H^+$, 100%).

**Ejemplo 2.17**

**Preparación del ácido 2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-5-metanosulfonil-benzoico**

El compuesto 2.17 se preparó en analogía al compuesto 2.10 usando 1,3-difluoro-2-propanol. MS (m/e): 293,1 (M-H, 100%).

**Ejemplo 2.18**

**Preparación del ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-benzoico**

(a) 5-Metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-benzoato de metilo

Una solución de metil 5-(metanosulfonil)salicilato [101371-44-2] (0,50 g), ácido trifluoro-metanosulfonato de 2,2,3,3,3-pentafluoro-propilo (0,67 g) y carbonato potásico (0,60 g) en acetona se agitó a 60°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró entonces al vacío y se purificó por cromatografía en columna ($SiO_2$) para proporcionar

el compuesto del título como un sólido blanco (0,44 g). MS (m/e): 363,1 ($M+H^+$, 100%).

(b) Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-benzoico

Al 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-benzoato de metilo (414 mg) en THF (5 mL) se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidrato (72 mg) en agua (5 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras dicho tiempo se añadió 1,72 mL de solución 1N acuosa de ácido clorhídrico. La mezcla de reacción se concentró entonces al vacío y el precipitado resultante se lavó entonces varias veces con agua para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (367 mg). MS (m/e): 347,1 (M-H, 100%).

**Ejemplo 2.19**

**Preparación del ácido 2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-benzoico**

(a) 2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-benzoato de metilo

A una solución de metil 5-(metanosulfonil)-salicilato [101371-44-2] (0,50 g) en tolueno (5 mL) se le añadió *N,N*-dimetilformamida-di-*terc*-butilacetal y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 hora. Tras dicho tiempo la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (258 mg). MS (m/e): 304,4 ($M+NH_4^+$, 100%).

(b) ácido 2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-benzoico

Al 2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-benzoato de metilo

(1,58 g) en THF (25 mL) se le añadió una solución de hidróxido de litio monohidrato (0,35 g) en agua (25 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Tras dicho tiempo el THF se eliminó al vacío y a la solución acuosa restante se le añadió 8 mL de solución 1N de HCl llevando a la precipitación del compuesto. El precipitado se eliminó por filtración y se lavó varias veces con agua para proporcionar el compuesto del título (1,00 g) como un sólido blanco. MS (m/e): 289,9 ($M+NH_4^+$).

**Ejemplo 2.20**

**Preparación del ácido 1-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina trifluoro-acético**

(a) Ácido 2,4,5-Trifluoro-bencenosulfínico

El cloruro de 2,4,5-Trifluoro-bencenosulfonilo ([220227-21-4], 2,5 g) se añadió por porciones a una solución de sulfito de sodio (10,3 g) en 50 mL de agua. La mezcla de reacción se mantuvo bajo condiciones básicas mediante la adición de la cantidad adecuada de 20% de NaOH y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añadió metanol a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otra hora. Tras dicho tiempo la mezcla de reacción se enfrió con un baño de hielo y se acidificó entonces por la adición de una solución al 20% de $H_2SO_4$ hasta alcanzar pH 2. La solución acuosa se extrajo entonces varias veces con dietil éter y acetato de etilo. La solución acuosa se extrajo además con acetato de etilo usando un aparato Kutscher-Steudel (extracción continuua). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato

de sodio) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (2,1 g).

(b) 1,2,4-Trifluoro-5-metanosulfonil-benceno

Al ácido 2,4,5-trifluoro-bencenosulfínico (2,0 g) en DMF (17 mL) se le añadió 4,3 g de carbonato potásico y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos antes de añadir yoduro de metilo (2,2 mL). La mezcla de reacción se extrajo entonces a temperatura ambiente durante 60 horas. Tras dicho tiempo se vertió agua (30 mL) sobre la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se extrajo con dietiléter varias veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y la mezcla restante se destiló para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillento (2,1 g).

(c) Ácido 1-(2,5-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina trifluoro-acético

El compuesto del título se obtuvo en analogía al Ejemplo 2.7 usando 1,2,4-Trifluoro-5-metanosulfonil-benceno. MS (m/e): 277,1 ($M+H^+$).

**Ejemplo 2.21**

**Preparación del ácido 1-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina trifluoro-acético**

El compuesto 2.21 se preparó en analogía al compuesto 2.20 usando cloruro de 2,4,6-trifluoro-bencenosulfonilo [172326-59-9]. MS (m/e): 277,1 ($M+H^+$).

**Ejemplo 2.22**

**Preparación del ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-benzoico**

El compuesto 2.22 se preparó en analogía al compuesto 2.18 usando 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propil triflato. MS (m/e): 329,1 (M-H).

**Ejemplo 2.23**

**Preparación del ácido 1-(2,6-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina trifluoro-acético**

El compuesto 2.23 se preparó en analogía al compuesto 2.20 usando cloruro de 3,4,5-trifluoro-bencenosulfonilo [351003-43-5]. MS (m/e): 277,1 ($M+H^+$).

**Ejemplo 2.24**

**Preparación del ácido 4-piperazin-1-il-6-trifluorometil-pirimidina trifluoro-acético**

El compuesto 2.24 se preparó en analogía al compuesto 2.7 usando 4-cloro-6-trifluorometil-pirimidina [37552-81-1]. MS (m/e): 233,1 ($M+H^+$).

**Ejemplo 2.25**

**Preparación de la 2-piperazin-1-il-5-trifluorometil-pirimidina**

(a) 2-(4-Bencil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-pirimidina

A una solución de cloruro de (3-dimetilamino-2-trifluorometil-aliliden)-dimetil-amonio ([176214-18-9], 0,60 g) en acetonitrilo (10 mL) se le añadió 4-Bencil-piperazina-1-carboxamidina hidrocloruro ([7773-69-5], 0,66 g) y trietilamina (0,87 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Tras dicho tiempo la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillento (0,79 g). MS

(m/e): 323,4 ($M+H^+$).

(b) 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-pirimidina

A una solución de 2-(4-Bencil-piperazin-1-il)-5-trifluorometil-pirimidina (0,63 g) en metanol se le añadió Paladio-C (Degussa E101N; 5%) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, el catalizador se eliminó por filtración y el solvente se eliminó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (0,41 g). MS (m/e): 233,1 ($M+H^+$).

En analogía al Ejemplo 5 los compuestos 108 a 280 de la siguiente tabla se prepararon a partir de los derivados del ácido y derivados de piperazina:

| Ej. N° | Nombre sistemático | Materiales de partida | PM enc ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 108 | [2-(4-Fluoro-fenoxi)-5-nitrofenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina y ácido 2-(4-fluoro-fenoxi)-5-nitro-benzoico (compuesto 2.6) | 490,5 |
| 109 | 2,3-Difluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo | Ácido 2,3-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoroacético (compuesto 2.7) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 1.2) | 464,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 110 | 2,5-Difluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo | Ácido 2,5-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoroacético (compuesto 2.8) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 1.2) | 464,1 |
| 111 | 3-[4(4-Ciano-3-fluorofenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida | 2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 9808835) y Ácido 5-metilsulfamoil-2-trifluorometoxi-benzoico (compuesto 2.9) | 487,1 |
| 112 | 3-Fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benzoico (compuesto 2.10) | 500,3 |
| 113 | 4-{4-[5-Metano-sulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | 4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benzoico (compuesto 2.10) | 482,3 |
| 114 | 2-Fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | 2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 9808835) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)-benzoico (compuesto 2.10) | 500,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 115 | [5-Metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 5-metano-sulfonil-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)-benzoico (compuesto 2.10) | 525,2 |
| 116 | [4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfo-nil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-metanona | 1-(3-Fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (compuesto 5.1) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benzoico (compuesto 2.10) | 543,3 |
| 117 | [4-(2-Fluoro-4-tri-fluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfo-nil-2-(3,3,3-trifluoropro-poxi)-fenil]metanona | 1-(2-Fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (compuesto 1.1) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)-benzoico (compuesto 2.10) | 543,2 |
| 118 | 1-(3-Fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona | 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benzoico (compuesto 2.10) | 517,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 119 | [4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benzoico (compuesto 2.10) | 553,2 |
| 120 | 4-{4-[5-Metanosulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | 4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoico (compuesto 2.11) | 470,0 |
| 121 | 2-Fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | 2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 9808835) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-il-oxi)-benzoico (compuesto 2.11) | 488,1 |
| 122 | 3-Fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(tetra-hidro-piran-4-iloxi)-benzoico (compuesto 2.11) | 488,0 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 123 | [5-Metanosulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoico (compuesto 2.11) | 513,3 |
| 124 | [4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-i-il]-[5-metanosulfo-nil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)fenil]metanona | 1-(3-Fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (compuesto 5.1) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(tetra-hidropiran-4-iloxi)-benzoico (compuesto 2.11) | 531,0 |
| 125 | [4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)fenil]metanona | 1-(2-Fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (compuesto 1.1) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(tetra-hidropiran-4-iloxi)-benzoico (compuesto 2.11) | 531,2 |
| 126 | 1-(3-Fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona | 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(tetra-hidropiran-4-iloxi)-benzoico (compuesto 2.11) | 505,1 |

180

| | | | |
|---|---|---|---|
| 127 | [4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosul-fonil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)fenil]metanona | 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoico (compuesto 2.11) | 541,3 |
| 128 | 2,3-Difluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo | Ácido 2,3-difluoro-4-piperazin-1-il-benzo-nitrilo-trifluoroacético (compuesto 2.7) y Ácido 2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 1.3) | 478,1 |
| 129 | 4-[4-(2-Ciclopropil-metoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,3-difluorobenzonitrilo | Ácido 2,3-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoroacético (compuesto 2.7) y Ácido 2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonilbenzoico (comp. 1.4) | 476,3 |
| 130 | 2,3-Difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | Ácido 2,3-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoroacético (compuesto 2.7) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoico (compuesto 2.11) | 506,4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 131 | 4-[4-(2-Ciclopentil-oxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,3-difluoro-benzonitrilo | Ácido 2,3-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoroacético (compuesto 2.7) y Ácido 2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 1.6) | 490,5 |
| 132 | 2,5-Difluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo | Ácido 2,5-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoroacético (compuesto 2.8) y Ácido 2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 1.3) | 478,4 |
| 133 | 4-[4-(2-Ciclopropil-metoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,5-difluorobenzonitrilo | Ácido 2,5-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoroacético (compuesto 2.8) y Ácido 2-ciclopropil-metoxi-5-metanosulfonil-benzoico (comp. 1.4) | 476,3 |
| 134 | 2,5-Difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | Ácido 2,5-difluoro-4-piperazin-1-il-benzoni-trilo-trifluoroacético (compuesto 2.8) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoico (compuesto 2.11) | 506,4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 135 | 4-[4-(2-Ciclopentil-oxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,5-difluoro-benzonitrilo | Ácido 2,5-difluoro-4-piperazin-1-il-benzoni-trilo-trifluoroacético (compuesto 2.8) y Ácido 2-ciclo-pentiloxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 1.6) | 490,5 |
| 136 | 4-[4-(2-Ciclobutil-metoxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo | 4-Piperazin-1-il-benzo-nitrilo (comercial) y Ácido 2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.12) | 454,6 |
| 137 | 4-[4-(2-Ciclobutil-metoxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-benzonitrilo | 2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 9808835) y Ácido 2-ciclobutil-metoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.12) | 472,3 |
| 138 | 4-[4-(2-Ciclobutil-metoxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y Ácido 2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.12) | 472,3 |
| 139 | (2-Ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.12) | 497,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 140 | (2-Ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(3-Fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (compuesto 5.1) y Ácido 2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.12) | 515,4 |
| 141 | (2-Ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (compuesto 1.1) y Ácido 2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.12) | 515,4 |
| 142 | 1-{4-[4-(2-Ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona | 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) y Ácido 2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.12) | 489,5 |
| 143 | (2-Ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-metanosul-fonil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.12) | 525,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 144 | 2-[4-(2-Ciclobutil-metoxi-5-metanosul-fonil-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-benzonitrilo | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-benzo-nitrilo (compuesto 5.2) y Ácido 2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.12) | 522,4 |
| 145 | 4-[4-(2-Ciclobutil-metoxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,3-difluorobenzonitrilo | Ácido 2,3-difluoro-4-pipe-razin-1-il-benzonitrilo-trifluoroacético (compues-to 2.7) y Ácido 2-ciclo-butilmetoxi-5-metanosulfo-nil-benzoico (comp. 2.12) | 490,5 |
| 146 | 4-[4-(2-Ciclobutil-metoxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,5-difluorobenzonitrilo | Ácido 2,5-difluoro-4-pipe-razin-1-il-benzonitrilo-trifluoroacético (compues-to 2.8) y Ácido 2-ciclo-butilmetoxi-5-metanosulfo-nilbenzoico (comp. 2.12) | 490,5 |
| 147 | 4-[4-(2-Ciclobutil-metoxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3,5-difluorobenzonitrilo | Ácido 3,5-difluoro-4-pipe-razin-1-il-benzonitrilo trifluoroacético (compues-to 2.13) y Ácido 2-ciclo-butilmetoxi-5-metanosulfo-nilbenzoico (comp. 2.12) | 490,5 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 148 | 4-[4-(2-Ciclobutil-metoxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,6-difluorobenzonitrilo | Ácido 2,6-difluoro-4-pipe-razin-1-il-benzonitrilo trifluoroacético (compues-to 2.14) y Ácido 2-ciclo-butil-metoxi-5-metanosul-fonilbenzoico (comp. 2.12) | 490,5 |
| 149 | 2,5-Difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | Ácido 2,5-difluoro-4-piperazin-1-il-benzo-nitrilo-trifluoroacético (compuesto 2.8) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (compuesto 1.5) | 504,0 |
| 150 | 2,3-Difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | Ácido 2,3-difluoro-4-piperazin-1-il-benzo-nitrilo-trifluoroacético (compuesto 2.7) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (compuesto 1.5) | 504,1 |
| 151 | 2,5-Difluoro-4-[4-(5-metanosulfonil-2-trifluorometoxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo | Ácido 2,5-difluoro-4-pipe-razin-1-il-benzonitrilo-trifluoroacético (compues-to 2.8) y Ácido 5-metano-sulfonil-2-trifluorometo-xi-benzoico (comp. 2.15) | 490,0 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 152 | 4-[4-(5-Metanosulfonil-2-trifluorometoxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo | 4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y Ácido 5-metanosulfonil-2-trifluorometoxi-benzoico (compuesto 2.15) | 454,3 |
| 153 | 2-Fluoro-4-[4-(5-metanosulfonil-2-trifluorometoxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo | 2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 9808835) y Ácido 5-metanosulfonil-2-trifluorometoxi-benzoico (compuesto 2.15) | 472,1 |
| 154 | 3-Fluoro-4-[4-(5-metanosulfonil-2-trifluorometoxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y Ácido 5-metanosulfonil-2-trifluorometoxi-benzoico (compuesto 2.15) | 472,0 |
| 155 | (5-Metanosulfonil-2-trifluorometoxi-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 5-metanosulfonil-2-trifluorometoxi-benzoico (compuesto 2.15) | 514,2 ($M+NH_4^+$) |
| 156 | [4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-trifluoro-metoxi-fenil)-metanona | 1-(3-Fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (compuesto 5.1) y Ácido 5-metanosulfonil-2-trifluorometoxi-benzoico (compuesto 2.15) | 532,2 ($M+NH_4^+$) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 165 | 4-[4-(2-Ciclopropil-metoxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3,5-difluoro-benzo-nitrilo | Ácido 3,5-difluoro-4-pipe-razin-1-il-benzonitrilo-trifluoroacético (compues-to 2.13) y Ácido 2-ciclo-propilmetoxi-5-metanosul-fonil-benzoico (comp. 1.4) | 476,1 |
| 166 | 3,5-Difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | Ácido 3,5-difluoro-4-piperazin-1-il-benzo-nitrilo trifluoroacético (compuesto 2.13) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (compuesto 1.5) | 504,1 |
| 167 | 4-[4-(2-Ciclopentil-oxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3,5-difluoro-benzonitrilo | Ácido 3,5-difluoro-4-piperazin-1-il-benzo-nitrilo trifluoroacético (compuesto 2.13) y Ácido 2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 1.6) | 490,3 |
| 168 | 2,6-Difluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo | Ácido 2,6-difluoro-4-pipe-razin-1-il-benzonitrilo trifluoroacético (compues-to 2.14) y Ácido 2-iso-propoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 1.2) | 481,1 ($M+NH_4^+$) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 169 | 2,6-Difluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo | Ácido 2,6-difluoro-4-piperazin-1-il-benzo-nitrilo trifluoroacético (compuesto 2.14) y Ácido 2-isobutoxi-5-metanosul-fonil-benzoico (comp. 1.3) | 495,0 ($M+NH_4^+$) |
| 170 | 4-[4-(2-Ciclopropil-metoxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,6-difluorobenzonitrilo | Ácido 2,6-difluoro-4-piperazin-1-il-benzo-nitrilo-trifluoroacético (compuesto 2.14) y Ácido 2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 1.4) | 493,0 ($M+NH_4^+$) |
| 171 | 2,6-Difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | Ácido 2,6-difluoro-4-piperazin-1-il-benzo-nitrilo-trifluoroacético (compuesto 2.14) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (compuesto 1.5) | 521,3 ($M+NH_4^+$) |
| 172 | 4-[4-(2-Ciclopentil-oxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,6-difluoro-benzonitrilo | Ácido 2,6-difluoro-4-pipe-razin-1-il-benzoni-trilo-trifluoroacético (compues-to 2.14) y Ácido 2-ciclo-pentiloxi-5-metanosulfo-nilbenzoico (comp. 1.6) | 507,3 ($M+NH_4^+$) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 173 | 2,4-Difluoro-6-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo | Ácido 2,4-difluoro-6-piperazin-1-il-benzonitrilo trifluoro-acético (compuesto 2.16) y Ácido 2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (comp. 1.2) | 581,4 ($M+NH_4^+$) |
| 174 | 2-Fluoro-4-{4-[2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | 2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 9808835) y Ácido 2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.17) | 482,3 |
| 175 | 3-Fluoro-4-{4-[2-(2-fluoro-1-fluoro-metil-etoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y Ácido 2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.17) | 482,4 |
| 176 | 2,3-Difluoro-4-{4-[2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | Ácido 2,3-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoro-acético (compuesto 2.7) y Ácido 2-(2-fluoro-1-fluoro-me-til-etoxi)-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 2.17) | 500,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 177 | 2,5-Difluoro-4-{4-[2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | Ácido 2,5-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoroacético (compuesto 2.8) y Ácido 2-(2-fluoro-1-fluoro-metil-etoxi)-5-metanosul-fonil-benzoico (compuesto 2.17) | 500,3 |
| 178 | 3,5-Difluoro-4-{4-[2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | Ácido 3,5-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo trifluoro-acético (compuesto 2.13) y Ácido 2-(2-fluoro-1-fluoro-metil-etoxi)-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 2.17) | 500,3 |
| 179 | 2,6-Difluoro-4-{4-[2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | Ácido 2,6-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo trifluoroacético (compuesto 2.14) y Ácido 2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-5-metanosulfo-nil-benzoico (compuesto 2.17) | 500,3 |
| 180 | 2-Fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-penta-fluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | 2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 9808835) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-benzoico (compuesto 2.18) | 536,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 181 | 3-Fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-benzoico (compuesto 2.18) | 536,3 |
| 182 | [5-Metancsulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | Ácido 1-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) y ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-benzoico (compuesto 2.18) | 561,3 |
| 183 | [4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-fenil]-metanona | 1-(3-Fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (compuesto 5.1) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-benzoico (compuesto 2.18) | 579,0 |
| 184 | 2,3-Difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | Ácido 2,3-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoroacético (compuesto 2.7) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-benzoico (compuesto 2.18) | 554,0 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 185 | 2,5-Difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | Ácido 2,5-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoroacético (compuesto 2.8) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-benzoico (compuesto 2.18) | 554,0 |
| 186 | 3,5-Difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | Ácido 3,5-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo trifluoroacético (compuesto 2.13) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-benzoico (compuesto 2.18) | 554,0 |
| 187 | 2,6-Difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | Ácido 2,6-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo trifluoroacético (compuesto 2.14) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-benzoico (compuesto 2.18) | 571,2 ($M+NH_4^+$) |
| 188 | [4(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfo-nil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-fenil]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-benzoico (compuesto 2.18) | 589,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 189 | 4-{4-[2-(2-Fluoro-1-fluorometil-etoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | 4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y Ácido 2-(2-fluoro-1-fluoro-metil-etoxi)-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 2.17) | 464,1 |
| 190 | [2-(2-Fluoro-1-fluorometil-etoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.17) | 507,3 |
| 191 | [2-(2-Fluoro-1-fluorometil-etoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(3-Fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (compuesto 5.1) y Ácido 2-(2-fluoro-1-fluoro-metil-etoxi)-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 2.17) | 525,2 |
| 192 | [2-(2-Fluoro-1-fluorometil-etoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (Compuesto 1.1) y Ácido 2-(2-fluoro-1-fluoro-metil-etoxi)-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.17) | 525,0 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 193 | [2-(2-Fluoro-1-fluorometil-etoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.17) | 535,3 |
| 194 | 2-{4-[2-(2-Fluoro-1-fluorometil-etoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-5-trifluorometil-benzonitrilo | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-benzonitrilo (compuesto 5.2) y Ácido 2-(2-fluoro-1-fluoro-metil-etoxi)-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.17) | 532,2 |
| 195 | [4-(2,3-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-metanona | 1-(2,3-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (compuesto 5.3) y Ácido 2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.17) | 553,2 |
| 196 | 4-[4-(2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,3-difluoro-benzonitrilo | Ácido 2,3-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoroacético (compuesto 2.7) y Ácido 2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.19) | 478,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 197 | [4-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | Ácido 1-(2,5-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina trifluoro-acético (compuesto 2.20) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 534,3 ($M+NH_4^+$) |
| 198 | [4-(3,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | Ácido 1-(3,5-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina-trifluoro-acético (compuesto 2.21) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 534,3 ($M+NH_4^+$) |
| 199 | 2-[4-(2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo | 2-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 1.2) | 428,5 |
| 200 | [4-(2-Fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-fenil)-metanona | 1-(2-Fluoro-fenil)-pipe-razina (comercial) y Ácido 2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (com-puesto 1.2) | 421,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 201 | [4-(4-Cloro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-(4-Cloro-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 437,3 |
| 202 | 5-Cloro-2-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo | 5-Cloro-2-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 462,1 |
| 203 | [4-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-(4-Cloro-2-fluorofenil)-piperazina hidrocloruro (comercial) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonilbenzoico (comp.1.2) | 455,4 |
| 204 | [4-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-(4-Cloro-3-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 505,3 |
| 205 | [4-(3,4-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-(3,4-Dicloro-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 471,0 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 206 | [4-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piperazina (compuesto 5.4) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosul-fonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 435,3 |
| 207 | rac-2,3-Difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | Ácido 2,3-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoroacético (compuesto 2.7) y ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 535,3 ($M+NH_4^+$) |
| 208 | (2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometoxifenil)-piperazina (WO03007954) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 1.2) | 487,3 |
| 209 | 2-Fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetra-fluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | 2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 9808835) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-benzoico (compuesto 2.22) | 535,3 ($M+NH_4^+$) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 210 | 3-Fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetra-fluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-benzoico (com-puesto 2.22) | 535,5 ($M+NH_4^+$) |
| 211 | [5-Metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-benzoico (com-puesto 2.22) | 560,3 ($M+NH_4^+$) |
| 212 | [4-(2-Fluoro-4-tri-fluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-fenil]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (Compuesto 1.1) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-benzoico (compuesto 2.22) | 578,2 ($M+NH_4^+$) |
| 213 | 2,3-Difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetra-fluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | Ácido 2,3-difluoro-4-piperazin-1-il-benzoni-trilo-trifluoro-acético (compuesto 2.7) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-benzoico (compuesto 2.22) | 553,2 ($M+NH_4^+$) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 214 | 2,5-Difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetra-fluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | Ácido 2,5-difluoro-4-piperazin-1-il-benzo-nitrilo-trifluoroacético (compuesto 2.8) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-benzoico (compuesto 2.22) | 553,2 ($M+NH_4^+$) |
| 215 | 3,5-Difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetra-fluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | Ácido 3,5-difluoro-4-pipe-razin-1-il-benzonitrilo trifluoroacético (compues-to 2.13) y Ácido 5-metano-sulfonil-2-(2,2,3,3-tetra-fluoro-propoxi)-benzoico (compuesto 2.22) | 553,0 ($M+NH_4^+$) |
| 216 | 2,6-Difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetra-fluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | Ácido 2,6-difluoro-4-pipe-razin-1-il-benzonitrilo trifluoroacético (compues-to 2.14) y Ácido 5-metano-sulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-benzoico (compuesto 2.22) | 553,2 ($M+NH_4^+$) |
| 217 | [4-(2-Fluoro-4-meta-nosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosul-fonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-fenil]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-metanosul-fonil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-benzoico (compuesto 2.22) | 588,3 ($M+NH_4^+$) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 218 | [4-(2,6-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | Ácido 1-(2,6-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina trifluoro-acético (compuesto 2.23) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 1.2) | 517,3 |
| 219 | 3-Cloro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo | 3-Cloro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 9625414) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 1.2) | 462,3 |
| 220 | [4-(2-Cloro-4-nitro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-(2-Cloro-4-nitro-fenil)-piperazina (EP 257864) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 1.2) | 482,3 |
| 221 | 3-[4-(2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo | 3-Piperazin-1-il-benzonitrilo (WO02068399) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 1.2) | 428,4 |
| 222 | [4-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-(3,5-Dicloro-piridin-4-il)-piperazina (comercial) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 1.2) | 474,0 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 223 | 5-Cloro-2-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi}-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | 5-Cloro-2-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y ácido 5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (compuesto 1.5) | 502,1 |
| 224 | [4-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metano-sulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-piperazina hidro-cloruro (comercial) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (compuesto 1.5) | 495,4 |
| 225 | [4-(4-Cloro-3-tri-fluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)fenil]metanona | 1-(4-Cloro-3-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (compuesto 1.5) | 545,3 |
| 226 | [4-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metano-sulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona | Ácido 1-(2,5-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina-trifluoro-acético (compuesto 2.20) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (compuesto 1.5) | 574,3 ($M+NH_4^+$) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 227 | [4-(2,6-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona | Ácido 1-(2,6-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina-trifluoro-acético (compuesto 2.23) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (compuesto 1.5) | 557,4 |
| 228 | 5-Cloro-2-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo | 5-Cloro-2-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y Ácido 2-ciclopropil-metoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 1.4) | 474,1 |
| 229 | [4-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-ciclopropil-metoxi-5-metano-sulfonil-fenil)-metanona | 1-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-piperazina hidro-cloruro (comercial) y Ácido 2-ciclopropil-metoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 1.4) | 467,3 |
| 230 | (2-Ciclopropil-metoxi-5-metano-sulfonil-fenil)-[4-(3,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(3,4-Dicloro-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 2-ciclopropil-metoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 1.4) | 483,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 231 | [4-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-ciclopropilmetoxi-5-metano-sulfonil-fenil)-metanona | 1-(4-Cloro-3-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.4) | 517,0 |
| 232 | (2-Ciclopropil-metoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2,5-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | Ácido 1-(2,5-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina trifluoro-acético (compuesto 2.20) y Ácido 2-ciclopropil-metoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.4) | 546,3 ($M+NH_4^+$) |
| 233 | (2-Ciclopropil-metoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2,6-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | Ácido 1-(2,6-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina trifluoro-acético (compuesto 2.23) y Ácido 2-ciclopropil-metoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.4) | 546,3 ($M+NH_4^+$) |
| 234 | 4-[4-(2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,5-difluoro-benzonitrilo | Ácido 2,5-difluoro-4-piperazin-1-il-benzo-nitrilo-trifluoroacético (compuesto 2.8) y Ácido 2-terc-butoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 2.19) | 478,1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 235 | 4-[4-(2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3,5-difluoro-benzonitrilo | Ácido 3,5-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo trifluoroacético (compuesto 2.13) y Ácido 2-terc-butoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 2.19) | 478,1 |
| 236 | 4-[4-(2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,6-difluoro-benzonitrilo | Ácido 2,6-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo trifluoroacético (compuesto 2.14) y Ácido 2-terc-butoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 2.19) | 478,1 |
| 237 | (2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazína (comercial) y Ácido 2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.19) | 530,2 ($M+NH_4^+$) |
| 238 | 2-[4-(2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluoro-metil-benzonitrilo | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-benzo-nitrilo (compuesto 5.2) y Ácido 2-terc-butoxi-5-metanosulfo-nilbenzoico (comp. 2.19) | 527,3 ($M+NH_4^+$) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 239 | (2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2,3-difluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2,3-Difluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazina (compuesto 5.3) y Ácido 2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-benzoico (comp. 2.19) | 548,3 ($M+NH_4^+$) |
| 240 | (2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(3-Cloro-5-trifluoro-metil-piridin-2-il)-piperazina (comercial) y Ácido 2-terc-butoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 2.19) | 520,3 |
| 241 | (2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(5-cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(5-Cloro-piridin-2-il)-piperazina (WO01062751) y Ácido 2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.19) | 452,3 |
| 242 | (2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (comercial) y Ácido 2-terc-butoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 2.19) | 486,4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 243 | 4-[4-(2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-benzonitrilo | 2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 9808835) y Ácido 2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.19) | 460,3 |
| 244 | 4-[4-(2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y Ácido 2-terc-butoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 2.19) | 460,3 |
| 245 | (2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.19) | 485,5 |
| 246 | (2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(3-Fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (compuesto 5.1) y Ácido 2-terc-butoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 2.19) | 503,1 |
| 247 | (2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (Compuesto 1.1) y Ácido 2-terc-butoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 2.19) | 503,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 248 | 6-[4-(2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]nicotinonitrilo | 6-Piperazin-1-il-nicotinonitrilo (comercial) y Ácido 2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.19) | 443,4 |
| 249 | (2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2,5-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | Ácido 1-(2,5-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina-trifluoro-acético (compuesto 2.20) y Ácido 2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.19) | 548,3 ($M+NH_4^+$) |
| 250 | (2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2,6-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | Ácido 1-(2,6-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina trifluoro-acético (compuesto 2.23) y Ácido 2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.19) | 548,3 ($M+NH_4^+$) |
| 251 | [4-(3,4-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(3,4-Dicloro-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (compuesto 1.5) | 511,0 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 252 | 2-[4-(2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-nicotino-nitrilo | 2-Piperazin-1-il-nicotinonitrilo (comercial) y Ácido 2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 1.2) | 429,5 |
| 253 | (2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 2-Piperazin-1-il-4-trifluorometil-pirimidina (comercial) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 1.2) | 473,0 |
| 254 | rac-[4-(2,5-Difluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)fenil]metanona | Ácido 1-(2,5-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina trifluoro-acético (compuesto 2.20) y Ácido rac-5-metano-sulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)benzoico (comp. 3.1) | 571,0 |
| 255 | rac-[4-(2,6-Difluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona | Ácido 1-(2,6-difluoro-4-metanosulfonilfenil)-piperazina trifluoroacético (compuesto 2.23) y Ácido rac-5-metano-sulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)benzoico (comp. 3.1) | 571,2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 256 | rac-5-Cloro-2-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | 5-Cloro-2-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y Ácido rac-5-metano-sulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 516,2 |
| 257 | rac-[4-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(4-Cloro-2-fluoro-fenil)-piperazina hidro-cloruro (comercial) y Ácido rac-5-metanosulfo-nil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 509,3 |
| 258 | rac-[4-(3,4-Dicloro-fenil)-piperazin-1-il] [5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(3,4-Dicloro-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido rac-5-metanosulfo-nil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 525,2 |
| 259 | rac-[4-(4-Cloro-3-trifluorometil-fe-nil)piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(4-Cloro-3-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 559,0 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 260 | rac-3,5-Difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | Ácido 3,5-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo trifluoroacético (compuesto 2.13) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)benzoico (comp. 3.1) | 518,2 |
| 261 | rac-2,5-Difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | Ácido 2,5-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo-trifluoroacético (compuesto 2.8) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)benzoico (comp. 3.1) | 518,0 |
| 262 | rac-2,6-Difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | Ácido 2,6-difluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo trifluoroacético (compuesto 2.14) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)benzoico (comp. 3.1) | 517,8 |
| 263 | (2-Ciclopropil-metoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 2-Piperazin-1-il-4-trifluorometil-pirimidina (comercial) y Ácido 2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.4) | 485,1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 264 | (2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona | Ácido 4-piperazin-1-il-2-trifluorometil-pirimidina trifluoroacético(WO030249) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 473,1 |
| 265 | (2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(3-Fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (compuesto 5.5) y Ácido 2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.19) | 504,0 |
| 266 | (2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 2-Piperazin-1-il-4-trifluorometil-pirimidina (comercial) y Ácido 2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.19) | 487,1 |
| 267 | [5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 2-Piperazin-1-il-4-trifluorometil-pirimidina (comercial) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (compuesto 1.5) | 513,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 268 | rac-[5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi) fenil] [4(4-trifluoro-metil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 2-Piperazin-1-il-4-trifluorometil-pirimidina (comercial) y ácido rac-5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 527,0 |
| 269 | [4-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)fenil]metanona | Ácido 1-(2,5-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina trifluoro-acético y Ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)benzoico (comp. 5.6) | 571,0 |
| 270 | [4-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonilfenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona | Ácido 1-(2,5-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina trifluoro-acético (compuesto 2.20) y Ácido 5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 5.7) | 571,0 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 271 | [4-(2,6-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)fenil]metanona | Ácido 1-(2,6-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina trifluoroacético (compuesto 2.23) y Ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)benzoico (comp. 5.6) | 571,2 |
| 272 | [4-(2,6-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)fenil]metanona | Ácido 1-(2,6-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina trifluoroacético (compuesto 2.23) y Ácido 5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)benzoico (comp. 5.7) | 571,2 |
| 273 | rac-[5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona | Ácido 4-piperazin-1-il-2-trifluorometil-pirimidina trifluoro-acético (WO030249) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 527,0 |
| 274 | rac-[5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona | Ácido 4-piperazin-1-il-6-trifluorometil-pirimidina trifluoroacético (compuesto 2.24) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 527,2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 275 | rac-[5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-pirimidina (compuesto 2.25) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)benzoico (comp. 3.1) | 527,2 |
| 276 | (2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(5-trifluoro-metil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-pirimidina (compuesto 2.25) y Ácido 2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 1.2) | 473,1 |
| 277 | (2-Ciclopropil-metoxi-5-metano-sulfonil-fenil)-[4-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona | Ácido 4-piperazin-1-il-2-trifluorometil-pirimidina trifluoroacético(WO030249) y Ácido 2-ciclopropil-metoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.4) | 485,1 |
| 278 | (2-Ciclopropil-metoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona | Ácido 4-piperazin-1-il-6-trifluorometil-pirimidina trifluoroacético (compuesto 2.24) y Ácido 2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.4) | 485,5 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 279 | [5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-[4-(2-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona | Ácido 4-piperazin-1-il-2-trifluorometil-pirimidina trifluoroacético(WO030249) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (compuesto 1.5) | 513,3 |
| 280 | [5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-[4-(6-trifluorometil-pirimidin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona | Ácido 4-piperazin-1-il-6-trifluorometil-pirimidina trifluoroacético (compuesto 2.24) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (Compuesto 1.5) | 513,3 |

En analogía al Ejemplo 1.2 (b) los compuestos 3.1 a 3.5 de la siguiente tabla se prepararon a partir del ácido 2-cloro-5-metanosulfonil-benzoico y del alcohol apropiado:

| Ej. N° | Nombre del Compuesto | Alcohol | MS (m/e) |
|---|---|---|---|
| 3.1 | Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | rac-1,1,1-Trifluoro-propan-2-ol | 311,3 (MH-) |
| 3.2 | Ácido 2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 3.2) | Ciclohexanol | 297,3 (MH-) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 3.3 | Ácido 2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 3.3) | 2,2-Dimetil-propan-1-ol | 285,1 (MH-) |
| 3.4 | Ácido 2-ciclobutoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 3.4) | Ciclobutanol | 269,3 (MH-) |
| 3.5 | Ácido rac-2-sec-butoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 3.5) | Butan-2-ol | 271,4 (MH-) |

En analogía al Ejemplo 5 los compuestos 281 a 326 de la siguiente tabla se prepararon a partir de los derivados del ácido y derivados de piperazina.

| Ej. N° | Nombre sistemático | Materiales de partida | PM enc ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 281 | 1-{4-[4-(2-Ciclo-hexiloxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluorofenil}etanona | 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO 9714690) y Ácido 2-ciclo-hexiloxi-5-metanosulfonil-benzoico (comp 3.2) | 503,5 |
| 282 | 4-[4-(2-Ciclohexil-oxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo | 4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y Ácido 2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 3.2) | 468,5 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 283 | 4-[4-(2-Ciclohexil-oxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y Ácido 2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 3.2) | 486,5 |
| 284 | 4-[4-(2-Ciclohexil-oxi-5-metanosulfo-nil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-benzonitrilo | 2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 9808835) y ácido 2-Ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 3.2) | 486,5 |
| 285 | (2-Ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 2-ciclohexiloxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 3.2) | 511,5 |
| 286 | (2-Ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (Compuesto 1.1) y Ácido 2-ciclohexiloxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 3.2) | 529,5 |
| 287 | (2-Ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(3-Fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (compuesto 5.1) y Ácido 2-ciclohexiloxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 3.2) | 529,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 288 | (2-Ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 3.2) | 539,5 |
| 289 | 1-(4-{4-[2-(2,2-Dimetil-propoxi)-5--metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona | 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) y Ácido 2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 3.3) | 491,5 |
| 290 | 4-{4-[2-(2,2-Dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | 4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y Ácido 2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 3.3) | 456,6 |
| 291 | 4-{4-[2-(2,2-Dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-benzonitrilo | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y Ácido 2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 3.3) | 474,4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 292 | 4-{4-[2-(2,2-Dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-2-fluoro-benzonitrilo | 2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 9808835) y Ácido 2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 3.3) | 474,5 |
| 293 | [2-(2,2-Dimetil-propoxi)-5-metano-sulfonil-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 3.3) | 499,4 |
| 294 | [2-(2,2-Dimetil-propoxi)-5-metano-sulfonil-fenil]-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (compuesto 1.1) y Ácido 2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 3.3) | 517,5 |
| 295 | [2-(2,2-Dimetil-propoxi)-5-metano-sulfonil-fenil]-[4-(3-fluoro-4-tri-fluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(3-Fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (compuesto 5.1) y Ácido 2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 3.3) | 517,5 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 296 | [2-(2,2-Dimetil-propoxi)-5-metano-sulfonil-fenil]-[4-(2-fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 3.3) | 527,3 |
| 297 | rac-1-(3-Fluoro-4-{4-[5-metanosulfo-nil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona | 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 517,5 |
| 298 | rac-4-{4-[5-Metano-sulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | 4-Piperazin-1-il-benzo-nitrilo (comercial) y Ácido rac-5-metanosulfo-nil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 482,5 |
| 299 | rac-3-Fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 500,4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 300 | rac-2-Fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | 2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 9808835) y Ácido rac-5-metano-sulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 500,4 |
| 301 | rac-5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) y ácido rac-5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 525,3 |
| 302 | rac-[4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)fenil]metanona | 1-(2-Fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (Compuesto 1.1) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 543,5 |
| 303 | rac-[4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(3-Fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (compuesto 5.1) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 543,5 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 304 | rac-[4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 553,0 |
| 305 | 4-{4-[5-Metanosulfonil-2-(2-metoxi-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | 4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2-metoxi-etoxi)-benzoico (Compuesto 1.10) | 444,3 |
| 306 | 3-Fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2-metoxi-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y Ácido 5-metano-sulfonil-2-(2-metoxi-etoxi)-benzoico (Compuesto 1.10) | 462,5 |
| 307 | 2-Fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2-metoxi-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo | 2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 9808835) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2-metoxi-etoxi)-benzoico (Compuesto 1.10) | 462,5 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 308 | [4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (Compuesto 1.1) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2-metoxi-etoxi)-benzoico (Compuesto 1.10) | 505,5 |
| 309 | [4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (compuesto 5.1) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2-metoxi-etoxi)-benzoico (Compuesto 1.10) | 505,5 |
| 310 | [4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2-metoxi-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2-metoxi-etoxi)-benzoico (Compuesto 1.10) | 515,5 |
| 311 | 1-{4-[4-(2-Ciclobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona | 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) y ácido 2-Ciclobutoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 3.4) | 475,4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 312 | 4-[4-(2-Ciclo-butoxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo | 4-Piperazin-1-il-benzoni-trilo (comercial) y Ácido 2-ciclobutoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (com-puesto 3.4) | 440,5 |
| 313 | 4-[4-(2-Ciclo-butoxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y Ácido 2-ciclobutoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 3.4) | 458,5 |
| 314 | 4-[4-(2-Ciclo-butoxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-benzonitrilo | 2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 9808835) y Ácido 2-ciclobutoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 3.4) | 458,5 |
| 315 | (2-Ciclobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comer-cial) y Ácido 2-ciclo-butoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 3.4) | 483,5 |
| 316 | (2-Ciclobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (Compuesto 1.1) y Ácido 2-ciclobutoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (com-puesto 3.4) | 501,5 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 317 | (2-Ciclobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(3-Fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (compuesto 5.1) y Ácido 2-ciclobutoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 3.4) | 501,5 |
| 318 | (2-Ciclobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-metanosul-fonil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 2-Ciclobutoxi-5-metanosul-fonil-benzoico (compuesto 3.4) | 511,5 |
| 319 | rac-1-{4-[4-(2-sec-Butoxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona | 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) y Ácido rac-2-sec-butoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 3.5) | 477,4 |
| 320 | rac-4-[4-(2-sec-Butoxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo | 4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y Ácido rac-2-sec-butoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 3.5) | 442,5 |
| 321 | rac-4-[4-(2-sec-Butoxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y Ácido rac-2-sec-butoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 3.5) | 460,5 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 322 | rac-4-[4-(2-sec-Butoxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-benzonitrilo | 2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 9808835) y Ácido rac-2-sec-butoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 3.5) | 460,5 |
| 323 | rac-(2-sec-Butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido rac-2-sec-butoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 3.5) | 485,5 |
| 324 | rac-(2-sec-Butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (Compuesto 1.1) y Ácido rac-2-sec-butoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 3.5) | 503,3 |
| 325 | rac-(2-sec-Butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(3-Fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (compuesto 5.1) y Ácido rac-2-sec-butoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 3.5) | 503,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 326 | rac-(2-sec-Butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido rac-2-sec-butoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 3.5) | 513,5 |

**Ejemplo 4.1**

**Preparación de ácido 6-Etoxi-2-fluoro-3-metanosulfonil-benzoico**

(a) Ácido 3-Clorosulfonil-2,6-difluoro-benzoico

95 mmol del ácido 2,6-difluorobenzoico en 19 ml de ácido clorosulfónico se agitó durante 2 h a 150°. La mezcla se vertió en 200 ml de hielo y se agitó durante 20 min. La mezcla resultante se filtró, se lavó con agua y se secó (20° toda la noche en el desecador) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro. MS (m/e): 279,4 ($MNa^+$, 81%)

(b) Ácido 2,6-Difluoro-3-sulfino-benzoico

41 mmol del ácido 3-clorosulfonil-2,6-difluoro-benzoico se añadieron lentamente durante 20 min. a una solución de 310 mmol de sulfito de sodio en 200 ml de agua. La mezcla resultante se agitó durante una hora a temperatura ambiente, se enfrió a 0°C y se acidificó con 20% de ácido sulfúrico acuoso. El ácido sulfínico se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro. MS (m/e): 220,9 (M-H, 100%)

(c) Ácido 6-Etoxi-2-fluoro-3-metanosulfonil-benzoico

Una mezcla de 27 mmol del ácido 2,6-difluoro-3-sulfino-benzoico y 9 mmol de $Na_2CO_3$ en 110 ml de metanol se trató con 72 mmol de yoduro de metilo. La mezcla resultante se agitó toda la noche a 60°, se concentró y el residuo oscuro se disolvió en 100 ml de etanol. 100 ml de NaOH 2 molar acuosa se añadió y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 horas. La concentración a alrededor de 100 ml precipitó un sólido amarillento que se filtró y trituró con dietil éter para proporcionar el compuesto bruto del título, que se utilizó sin más purificación.

**Ejemplo 4.2**

**Preparación de la 1-(4-Trifluorometanosulfonil-fenil)-piperazina**

Una mezcla de 1 mmol de 1-Bromo-4-trifluorometano-sulfonil-benceno [Nodiff et al, J.Org.Chem. 25, 60 (1960)], 3 mmol de piperazina y 2 mmol de carbonato potásico en 5 ml de acetonitrilo se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla resultante se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna ($SiO_2$; Et2O / ciclohexano) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro. MS (m/e): 295,2 ($MH^+$, 100%)

**Ejemplo 4.3**

**Preparación de 1-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-piperazina hidrocloruro**

(a) 4-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 5 mmol de 2,4-bis(trifluorometil)-bromobenceno, 6 mmol deN-BOC-piperazina, 8 mmol de NaOtBu, 0,5 mmol de rac-2,2'-bis(difenilfosino)-1,1'-binaftilo y 1 mmol. de complejo tris-(dibencilidèneacetone)dipaladio cloroformo en 20 ml de tolueno se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se diluyó entonces con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se purificó por cromatografía en columna ($SiO_2$; ciclohexano / acetato de etilo 9:1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillento.

MS (m/e): 399,1 ($MH^+$, 100%)

(b) 1-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)piperazina hidrocloruro

3 mmol de 4-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se agitó en 10 ml de 1,4-dioxano saturado con HCl gaseoso. Tras 4 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro. MS (m/e): 299,3 ($MH^+$, 100%)

**Ejemplo 4.4**

**Preparación de 1-[4-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-piperazina hidrocloruro**

(a) 4-[4-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla bien agitada de 0,015 mmol de bis(tri-t-butilfosfina)paladio, 0,01 mmol de bromuro de cetiltrimetilamonio, 2 mmol de hidróxido potásico en polvo, 2 mmol de 3-(4-bromo-fenil)-5-metil-[1,2,4]oxadiazol y 2,1 mmol de N-BOC-piperazina en 1 ml de tolueno se calentó bajo Ar a 90°C

durante 17 horas. La mezcla de reacción resultante se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo y el producto se purificó por cromatografía en columna ($SiO_2$; ciclohexano / acetato de etilo 7:3 ) para dar el compuesto del título como un sólido amarillento. MS (m/e): 345,3 ($MH^+$, 100%)

(b) 1-[4-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-piperazina hidrocloruro

1 mmol de 4-[4-(5-Metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se agitó en 3 ml de 1,4-dioxano saturado con HCl gas. Tras 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro. MS (m/e): 245,1 ($MH^+$, 100%)

**Ejemplo 4.5**

**Preparación de 1-(4-Oxazol-2-il-fenil)-piperazina hidrocloruro**

(a) 4-Bromo-N-(2,2-dimetoxi-etil)-benzamida

Una solución de 24 mmol de aminoacetaldehído dimetilacetal se disolvió en 30 ml de agua y se trató con 25 mmol de hidrogencarbonato potásico. Una solución de 23 mmol de cloruro de 4-bromobenzoilo en 50 ml de acetona se le añadió lentamente bajo agitación durante un periodo de 30 min. La acetona se evaporó y la fase acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo para proporcionar él compuesto del título bruto como un sólido ligeramente marrón.
MS (m/e): 287,1 (M-H, 43%)

(b) 2-(4-Bromo-fenil)-oxazol

Una solución de 21 mmol de pentóxido de fósforo en 20

ml de ácido metilsulfónico se trató con 7 mmol de 4-Bromo-N-(2,2-dimetoxi-etil)-benzamida. La mezcla de reacción se calentó durante 5 horas a 130°, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua helada. El sólido resultante se eliminó por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título bruto como un sólido marronoso. MS (m/e): 224,0 ($MH^+$, 24%)

(c) 4-(4-Oxazol-2-il-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Preparado en analogía al Ejemplo 4.4 (a) a partir de 2-(4-Bromo-fenil)-oxazol y N-BOC-piperazina. MS (m/e): 330,3 ($MH^+$, 100%)

(d) 1-(4-Oxazol-2-il-fenil)-piperazina hidrocloruro

Preparado en analogía al Ejemplo 4.4 (b) a partir de 4-(4-Oxazol-2-il-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y ácido clorhídrico en dioxano. MS (m/e): 230,1 ($MH^+$, 100%)

**Ejemplo 4.6**

**Preparación de 1-[4-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-piperazina hidrocloruro**

(a) 2-(4-Bromo-fenil)-[1,3,4]oxadiazol

12,3 mmol de hidrazida de ácido 4-bromo-benzoico se disolvieron en 26 ml de trietil ortoformiato. La mezcla de reacción se agitó toda la noche a 140°, se evaporó y el residuo cristalizó a partir de etanol para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro. MS (m/e): 225,0 ($MH^+$, 100%)

(b) 4-(4-[1,3,4]Oxadiazol-2-il-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Preparado en analogía al Ejemplo 4.4 (a) a partir de 2-(4-Bromo-fenil)-[1,3,4]oxadiazol y N-BOC-piperazina. MS (m/e): 342,2 ($MH^+$, 100%)

(c) 1-[4-(5-Metil-[1,3,4]oxadiazol-2-il)-fenil]-piperazina hidrocloruro

Preparado en analogía al Ejemplo 4.4 (b) a partir de 4-(4-[1,3,4]Oxadiazol-2-il-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y ácido clorhídrico en dioxano. MS (m/e): 245,3 ($MH^+$, 100%)

**Ejemplo 4.7**

**Preparación de 1-[4-(2-Metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-piperazina hidrocloruro**

(a) 5-(4-Bromo-fenil)-2-metil-2H-tetrazol

Una mezcla de 3,5 mmol de 5-(4-bromo-fenil)-2H-tetrazol, 0,2 mmol de bromuro de tetrabutil amonio, 4,4 mmol de yoduro de metilo, 6 ml de hidróxido de sodio 1M acuoso y 6 ml de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, se evaporó y el producto se purificó por cromatografía en columna ($SiO_2$; ciclohexano / acetato de etilo 7:3). MS (m/e): 239,1 ($MH^+$, 29%)

(b) 4-[4-(2-Metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Preparado en analogía al Ejemplo 4.4 (a) a partir de 5-(4-Bromo-fenil)-2-metil-2H-tetrazol y N-BOC-piperazina.

MS (m/e): 345,1 ($MH^+$, 41%)

(c) 1-[4-(2-Metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-piperazina hidrocloruro

Preparado en analogía al Ejemplo 4.4 (b) a partir de 4-[4-(2-Metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y ácido clorhídrico en dioxano. MS (m/e): 245,1 ($MH^+$, 100%)

**Ejemplo 4.8**

**Preparación de 3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxilato de metilo hidrocloruro**

(a) 2,3,5,6-Tetrahidro-[1,2']-bipirazinil-4,5'-dicarboxilato de 4-terc-butilo 5'-metil éster

Una mezcla de 17 mmol de metil-5-cloropirazina-2-carboxilato, 18 mmol de N-BOC-piperazina y 20 mmol de $K_2CO_3$ en 20 ml de acetonitrilo se calentó bajo reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El compuesto del título se recristalizó a partir de acetato de etilo para proporcionar un sólido incoloro. MS (m/e): 323,4 ($MH^+$, 100%)

(b) 3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxilato de metilo hidrocloruro

Preparado en analogía al Ejemplo 4.4 (b) a partir de 2,3,5,6-Tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4,5'-dicarboxilato de 4-terc-butilo 5'-metil éster y 1,4-dioxano saturado con HCl gas. MS (m/e): 223,1 ($MH^+$, 100%)

**Ejemplo 4.9**

**Preparación de 6'-Cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil trifluoroacetato**

(a) 6'-Cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 10 mmol de 2,6-dicloropirazina y 21 mmol de N-BOC-piperazina en 15 ml de acetonitrilo se calentó bajo reflujo durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía ($SiO_2$; diclorometano / metanol 95:5) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro. MS (m/e): 299,2 ($MH^+$, 100%)

(b) 6'-Cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil trifluoroacetato

Una solución de 2 mmol de 6'-Cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxilato de terc-butilo en 10 ml de diclorometano se trató con 3 mmol de ácido trifluoroacético y se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La concentración y cristalización a partir de dietiléter proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro.
MS (m/e): 198,0 ($M^+$, 100%)

**Ejemplo 4.10**

**Preparación de amida del ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico hidrocloruro**

(a) 5'-Carbamoil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxilato de terc-butilo

3 mmol de 2,3,5,6-Tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4,5'-dicarboxilato de 4-terc-butilo 5'-metil éster (ejemplo 1.13 (a)) se disolvió en una solución 7 molar de amonio gaseoso en metanol. El recipiente de reacción se cerró fuertemente y se calentó toda la noche a 60° C. El enfriamiento de las mezclas de reacción dió lugar a la cristalización del com-

puesto del título. MS (m/e): 308,4 ($MH^+$, 100%)

(b) Amida del ácido 3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico hidrocloruro

0,25 mmol de 5'-Carbamoil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxilato de terc-butilo se agitó durante 1 hora en 1 ml de dioxano saturado con HCl gas. La concentración de la mezcla de reacción dió lugar al compuesto del título, como un sólido incoloro. MS (m/e): 208,3 ($MH^+$, 100%)

**Ejemplo 4.11**

**Preparación de Dimetil-(4-piperazin-1-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amina**

(a) 4-(4-Cloro-[1,3,5]-triazin-2-il)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de 11 mmol de 2,4-diclorotriazina (WO 02/083654) en 20 ml de acetonitrilo se enfrió y se trató con 11 mmol de trietilamina y 11 mmol de N-BOC-piperazina. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C luego durante 2 horas a temperatura ambiente. La adición de 100 ml de salmuera y la extracción con acetato de etilo proporcionó el producto bruto que se purificó a través de la trituración en acetato de etilo. MS (m/e): 300,3 ($MH^+$, 100%)

(b) 4-(4-Dimetilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Una solución de 2 mmol de 4-(4-Cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en 15 ml de dimetilamina 2M en metanol se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La concentración y la purificación mediante

cromatografía ($SiO_2$; acetato de etilo/ciclohexano 1:1) proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro. MS (m/e): 309,1 ($MH^+$, 100%)

(c) Dimetil-(4-piperazin-1-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amina

Una solución de 1 mmol de 4-(4-Dimetilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en 10 ml diclorometano se enfrió y se trató con 14 mmol de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 30 min. Tras enfriar, se añadió 50 ml de hidróxido de sodio 2M acuoso. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un aceite amarillento. MS (m/e): 267,0 ($M+CH_3COO^+$, 100%)

**Ejemplo 4.12**

**Preparación de 6'-Metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo**

(a) 6'-Metoxi-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxilato de terc-butilo

1 mmol de 6'-Cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxilato de terc-butilo [Ejemplo 4.9 (a)] se disolvió en una solución de metanolato de sodio (preparado por disolución de 1 mmol de sodio en 10 ml de metanol). La mezcla se calentó toda la noche a 70°, se concentró y el producto se purificó por cromatografía ($SiO_2$; diclorometano /metanol 99:1) para proporcionar el compuesto del título como una espuma incolora. MS (m/e): 295,3 ($MH^+$, 100%)

(b) 6'-Metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

Preparado en analogía al Ejemplo 4.10 (c) a partir de 6'-

Metoxi-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxilato de terc-butilo y ácido trifluoroacético. MS (m/e): 195,1 ($MH^+$, 80%)

**Ejemplo 4.13**

**Preparación de 2-Metoxi-4-piperazin-1-il-[1,3,5]triazina**

(a) 4-(4-Metoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

1 mmol de 4-(4-Cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo [ejemplo 4.11 a)] se disolvió en una solución de metanolato de sodio (preparado disolviendo 1 mmol de sodio en 5 ml de metanol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró y el compuesto del título se purificó por recristalización a partir de acetato de etilo / ciclohexano. MS (m/e): 296,3 ($MH^+$, 100%)

(b) 2-Metoxi-4-piperazin-1-il-[1,3,5]triazina

Preparado en analogía al Ejemplo 4.10 (c) a partir de 4-(4-Metoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo y ácido trifluoroacético. MS (m/e): 196,4 ($MH^+$, 100%)

**Ejemplo 4.14**

**Preparación del ácido 2-dimetilcarbamoiloxi-5-metanosulfonil-benzoico**

(a) 2-Hidroxi-5-metanosulfonil-benzoato de bencilo

5 mmol de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etil-carbodiimida-hidrocloruro se añadieron lentamente a una suspensión en agitación de 5 mmol de ácido 2-hidroxi-5-metanosulfonil-benzoico, 5 mmol de alcohol bencílico y 0,5 mmol de 4-

dimetilaminopiridina en 10 ml de acetonitrilo. La mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente, se concentró y se trató con 10 ml de agua. Se añadieron unas cuantas gotas de ácido clorhídrico diluido para acidificar la solución. El sólido resultante se filtró y se purificó por cromatografía ($SiO_2$; acetato de etilo / ciclohexano 3:7) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro. MS (m/e): 305,0 (M-H, 100%)

(b) 2-Dimetilcarbamoiloxi-5-metanosulfonil-benzoato de bencilo

Una mezcla de 1 mmol de 2-hidroxi-5-metanosulfonil-benzoato de bencilo, 1,5 mmol de N-metilmorfolina y 0,2 mmol de 4-dimetilaminopiridina en 4 ml de dimetilformamida se trató con 1,3 mmol de cloruro de N,N-dimetil-carbamoilo. La mezcla de reacción se agitó a 60° durante 48 horas, se concentró al vacío y el residuo se recogió en 5 ml de agua. La acidificación con ácido clorhídrico diluido y la extracción con acetato de etilo proporcionó un producto bruto que se purificó por cromatografía ($SiO_2$; acetato de etilo / ciclohexano 1,1). MS (m/e): 378,3 ($MH^+$, 100%)

(c) Ácido 2-dimetilcarbamoiloxi-5-metanosulfonil-benzoico

1 mmol de 2-dimetilcarbamoiloxi-5-metanosulfonil-benzoato de bencilo se disolvió en 5 ml de metanol. 25 mg de paladio al 10% sobre carbono se le añadió y la mezcla de reacción se hidrogenó a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título como un sólido ligeramente amarillento. MS (m/e): 288,0 ($MH^+$, 66%)

En analogía al Ejemplo 5 los compuestos 327 a 355 de

la siguiente tabla se prepararon a partir de los derivados del ácido y derivados de piperazina:

| Ej. N° | Nombre sistemático | Materiales de partida | PM enc ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 327 | (6-Etoxi-2-fluoro-3-metanosulfonilfenil)-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Metanosulfonil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 6-etoxi-2-fluoro-3-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 4.1) | 485,4 |
| 328 | (2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluoro-metano-sulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometano-sulfonilfenil)piperazina (compuesto 4.2) y Ácido 2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 1.2) | 552,0 ($M+NH_4^+$) |
| 329 | (2-Ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluoro-metano-sulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometano-sulfonilfenil)piperazina (compuesto 4.2) y Ácido 2-ciclo-pentiloxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 1.6) | 578,0 ($M+NH_4^+$) |
| 330 | (2-Isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometano-sulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometano-sulfonil-fenil)-piperazina (compuesto 4.2) y Ácido 2-isobutoxi-5-metano-sulfonilbenzoico (compuesto 1.3) | 566,1 ($M+NH_4^+$) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 331 | [4-(2,4-Bis-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-iso-propoxi-5-metano-sulfonil-fenil)-metanona | 1-(2,4-Bis-trifluoro-metil-fenil)-piperazina hidrocloruro (compuesto 4.3) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 1.2) | 539,2 |
| 332 | [4-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-(2,4-Bis-trifluoro-metil-fenil)-piperazina hidrocloruro (compuesto 4.3) y Ácido 2-ciclo-pentiloxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 1.6) | 565,3 |
| 333 | [4-(2,4-Bis-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutoxi-5-metano-sulfonil-fenil)-metanona | 1-(2,4-Bis-trifluoro-metil-fenil)-piperazina hidrocloruro (compuesto 4.3) y Ácido 2-Isobutoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 1.3) | 553,2 |
| 334 | (2-Isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-{4-[4-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenil]-piperazin-1-il}-metanona | 1-[4-(5-Metil-[1,2,4] oxadiazol-3-il)-fenil]-piperazina hidrocloruro (compuesto 4.4) y Ácido 2-isobutoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 1.3) | 499,1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 335 | (2-Ciclopentiloxi-5-metanosulfonilfenil)-{4-[4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-piperazin-1-il}-metanona | 1-[4-(5-Metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-fenil]-piperazina hidrocloruro (compuesto 4.4) y Ácido 2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 1.6) | 511,4 |
| 336 | (2-Isobutoxi-5-metano-sulfonil-fenil)-[4-(4-oxazol-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Oxazol-2-il-fenil)-piperazina; hidrocloruro (compuesto 4.5) y Ácido 2-isobutoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 1.3) | 484,4 |
| 337 | (2-Ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-oxazol-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Oxazol-2-il-fenil)-piperazina; hidrocloruro (compuesto 4.5) y Ácido 2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 1.6) | 496,4 |
| 338 | (2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-{4-[4-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-fenil]-piperazin-1-il}-metanona | 1-[4-(5-Metil-[1,3,4] oxadiazol-2-il)-fenil]-piperazina hidrocloruro (compuesto 4.6) y Ácido 2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 1.2) | 485,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 339 | (2-Isobutoxi-5-metano-sulfonil-fenil)-{4-[4-(5-metil-[1,3,4] oxadiazol-2-il)-fenil]-piperazin-1-il}-metanona | 1-[4-(5-Metil-[1,3,4] oxadiazol-2-il)-fenil]-piperazina hidrocloruro (compuesto 4.6) y Ácido 2-isobutoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 1.3) | 499,2 |
| 340 | (2-Ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-{4-[4-(5-metil-[1,3,4]oxa-diazol-2-il)-fenil]-piperazin-1-il}-metanona | 1-[4-(5-Metil-[1,3,4] oxadiazol-2-il)-fenil]-piperazina hidrocloruro (compuesto 4.6) y Ácido 2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 1.6) | 511,3 |
| 341 | (2-Isobutoxi-5-metano-sulfonil-fenil)-{4-[4-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-piperazin-1-il}-metanona | 1-[4(2-Metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-piperazina hidrocloruro (compuesto 4.7) y ácido 2-isobutoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 1.3) | 499,1 |
| 342 | 4-(2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2'] bipirazinil-5'-carboxilato de metilo | 3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxilato de metilo; hidrocloruro (compuesto 4.8) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosul-fonil-benzoico (compuesto 1.2) | 463,4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 343 | 4-(2-Isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxilato de metilo | 3,4,5,6-Tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxilato de metilo; hidrocloruro (compuesto 4.8) y Ácido 2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 1.3) | 477,1 |
| 344 | (6'-Cloro-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']-bipirazinil-4-il)-(2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-fenil)-metanona | 6'-Cloro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil; ácido trifluoroacético (compuesto 4.9) y Ácido 2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 1.2) | 439,1 |
| 345 | amida del ácido 4-(2-Isopropoxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico | Amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico; hidrocloruro (compuesto 4.10) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonilbenzoico (comp.1.2) | 448,3 |
| 346 | amida del ácido 4-(2-Isobutoxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico | Amida del ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-carboxílico; hidrocloruro (compuesto 4.10) y ácido 2-isobutoxi-5-metanosulfonilbenzoico (comp.1.3) | 462,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 347 | [4-(4-Dimetilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isobutoxi-5-metano-sulfonil-fenil)-metanona | Dimetil-(4-piperazin-1-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amina (compuesto 4.11) y Ácido 2-isobutoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (Compuesto 1.3) | 463,3 |
| 348 | [4-(4-Dimetilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | Dimetil-(4-piperazin-1-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amina (compuesto 4.11) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 449,3 |
| 349 | (2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(6'-metoxi-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-metanona | Ácido 6'-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bi-pirazinil; trifluoro-acético (compuesto 4.12) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 435,2 |
| 350 | (2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-metoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 2-Metoxi-4-piperazin-1-il-[1,3,5]triazina (compuesto 4.13) y Ácido 2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 436,4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 351 | Dimetil-carbamato de 4-metanosulfonil-2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-fenilo | 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 2-dimetilcarbamoiloxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 4.14) | 500,4 |
| 352 | Dimetil-carbamato de 2[4(2-fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-metanosulfonil-fenilo | 1-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 2-dimetilcarbamoiloxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 4.14) | 528,3 |
| 353 | (2-Ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona | 1-Fenil-piperazina (comercial) y Ácido 2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.4) | 415,5 |
| 354 | (2-Ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Metoxi-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 2-ciclopropil-metoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.4) | 445,3 |
| 355 | (2-Ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 4-Piperazin-1-il-fenol (comercial) y Ácido 2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.4) | 431,4 |

**Ejemplo 356**

**Preparación de 1-{3-Fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona oxima**

0,12 mmol de 1-{3-Fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona se disolvió en 1 ml de una mezcla 1:1 de etanol y agua. Se añadió 0,8 mmol de hidroxilamina hidrocloruro, seguido por 8,4 mmol de acetato de sodio. La mezcla resultante se agitó toda la noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua, se filtró, se lavó y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.

MS (m/e): 478,2 ($MH^+$, 100%)

**Ejemplo 357**

**Preparación de la 1-{3-fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona O-metil-oxima**

0,12 mmol de 1-{3-Fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona se disolvió en 1 ml de una mezcla 1:1 de etanol y agua. Se añadió 0,8 mmol de O-metil-hidroxilamina hidrocloruro, seguido de 8,4 mmol de acetato sódico. La mezcla se agitó toda la noche a TA, se diluyó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró. La goma resultante se trituró con dietil éter/heptano para dar el compuesto del título como un sólido incoloro. MS (m/e): 492,3 ($MH^+$, 100%)

**Ejemplo 4.15**

**Preparación de la (2,6-Difluoro-3-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona**

(a) Ácido 3-clorosulfonil-2,6-difluoro-benzoico

77 mmol de ácido 2,6-difluorobenzoico se disolvió en 15,5 ml de ácido clorosulfónico y se agitó durante 2 h a 150° C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 100 ml de hielo / agua. El sólido se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro. MS (m/e): 255,1 (M-H, 44%)

(b) Ácido 2,6-difluoro-3-sulfino-benzoico

240 mmol de sulfito de sodio se disolvió en 150 ml de agua. 32 mmol de ácido 3-clorosulfonil-2,6-difluoro-benzoico se le añadió bajo agitación durante un periodo de alrededor de 20 min. Tras la agitación durante una hora adicional a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió y se acidificó con ácido sulfúrico al 20% acuoso. El producto se extrajo con acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como sólido incoloro. MS (m/e): 221,3 (M-H, 34%)

(c) Ácido 2,6-difluoro-3-metanosulfonil-benzoico

Una suspension de 18 mmol de carbonato de sodio y 9 mmol de ácido 2,6-Difluoro-3-sulfino-benzoico en 30 ml de metanol se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se calentó a 60° C. Se añadieron 24 mmol de yoduro de metilo y la mezcla de reacción se calentó toda la noche a 60° C. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se descartó y la fase acuosa se acidificó por adición de ácido clorhídrico concentrado. La extracción con acetato de etilo proporcionó el compuesto del título como un sólido ligeramente marronoso. MS (m/e): 235,1 (M-H, 16%)

(d) (2,6-Difluoro-3-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Este compuesto se preparó en analogía al Ejemplo 5 a partir de 1-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina y ácido 2,6-difluoro-3-metanosulfonil-benzoico. MS (m/e): 477,0 ($MH^+$, 67%)

**Ejemplo 4.16**

**Preparación de 4-[4-(2,6-Difluoro-3-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo**

Preparado en analogía al Ejemplo 5 a partir de 4-piperazin-1-il-benzonitrilo y ácido 2,6-difluoro-3-metanosulfonil-benzoico. MS (m/e): 406,3 ($MH^+$, 84%)

**Ejemplo 358**

**Preparación de la (2-Ciclopentiloxi-6-etoxi-3-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona**

0,12 mmol de (6-Etoxi-2-fluoro-3-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (ejemplo 55) se añadieron a una solución de ciclopentanolato de sodio (preparado a partir de 1 mmol de sodio disuelto en 1 ml de ciclopentanol). La mezcla se calentó durante 1 hora a 80°C, se vertió sobre hielo/agua y se extrajo con acetato de etilo. La cromatografía ($SiO_2$; acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título como un sólido ligeramente amarillo. MS (m/e): 551,1 ($MH^+$, 29%)

**Ejemplo 359**

**Preparación de (2,6-diisopropoxi-3-metanosulfonil-fenil)-[4(2-fluoro-4-metanosulfonilfenil)-piperazin-1-il]-metanona**

0,27 mmol de 2,6-difluoro-3-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (Ejemplo 4.15) se le añadió a una solución de isopropanolato de sodio (preparado disolviendo 3 mmol de sodio en 2 ml de isopropanol). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 5 horas, se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo, proporcionando el compuesto del título como un sólido ligeramente amarillo.

MS (m/e): 557,3 ($MH^+$, 66%)

**Ejemplo 360**

**Preparación de la (2-fluoro-6-isopropoxi-3-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona**

0,2 mmol de (2,6-difluoro-3-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona se disolvieron en una solución de isopropanolato de sodio (preparado disolviendo 0,2 mmol de sodio en 1 ml de isopropanol). La mezcla de reacción se calentó a 50° C durante 2 horas, luego se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La solución se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El producto se purificó mediante cromatografía ($SiO_2$, acetato de etilo / ciclohexano 9:1) para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro. MS (m/e): 517,1 ($MH^+$, 100%)

**Ejemplo 361**

**Preparación de la (6-ciclopentiloxi-2-fluoro-3-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona**

El compuesto se preparó en analogía al Ejemplo 358 a partir de (2,6-difluoro-3-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona y ciclopentanolato de sodio. MS (m/e): 560,5 ($MNH_4^+$, 43%)

**Ejemplo 362**

**Preparación de 4-[4-(2-Fluoro-6-isopropoxi-3-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo**

El compuesto se preparó en analogía al Ejemplo 359 a partir del 4-[4-(2,6-difluoro-3-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo e isopropanolato de sodio. MS (m/e): 446,0 ($MH^+$, 49%)

**Ejemplo 5.1**

**Preparación de la 1-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina**

(a) 4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Una mezcla de 4,9 mmol de 4-cloro-2-fluorobenzotrifluoruro, 5,9 mmol n-Boc-piperazina, 0,05 mmol acetato de paladio, 6,9 mmol de t-butóxido sódico y 0,49 mmol de 2-(di-t-butilfosino)bifenilo en 10 ml de tolueno se calentó durante 16 h a 80°C. Tras enfriar a TA, la mezcla se diluyó con éter, la suspensión se filtró sobre decalite y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con un gradiente de heptano / EtOAc para proporcionar tras la evaporación el compuesto del título.

(b) 1-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina

Una mezcla de 2,87 mmol de 4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en 10

ml de diclorometano se trató con 14,4 mmol de ácido trifluoroacético y se sometió a reflujo durante 3 h. La mezcla se concentró y trató con 10 ml d agua, NaOH y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$ y se evaporaron para proporcionar el compuesto del título 5,1, MS (m/e): 249,2 ($MH^+$, 100%)

**Ejemplo 5.2**

**Preparación de 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-benzonitrilo**

El compuesto se preparó de forma análoga al compuesto 5.1 a partir de 2-Cloro-5-trifluorometil-benzonitrilo (DE2550262). MS (m/e): 256,0 ($MH^+$, 100%)

**Ejemplo 5.3**

**Preparación de 1-(2,3-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina**

El compuesto se preparó en analogía al compuesto 2.20 a partir de cloruro de 2,3,4-Trifluoro-bencenosulfonilo (comercial). MS (m/e): 277,2 ($MH^+$, 100%)

**Ejemplo 5.4**

**Preparación de la 1-(2-Fluoro-4-metil-fenil)-piperazina**

El compuesto se preparó en analogía al Compuesto 1.1 a partir de 4-bromo-3-fluorotolueno (comercial). MS (m/e): 195,3 ($MH^-$, 100%)

**Ejemplo 5.5**

**Preparación de 1-(3-Fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina**

El compuesto se preparó de forma análoga al compuesto 2.7 a partir de la 2,3-difluoro-5-trifluorometil-piridina

(EP0104715). MS (m/e): 250,2 ($MH^+$, 100%)

**Ejemplo 5.6**

**Preparación del ácido 5-Metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico**

(a) rac-5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoato de metilo

Una mezcla de 21,7 mmol de 2-hidroxi-5-metanosulfonil-benzoato de metilo [68029-77-6], 32,5 mmol de trifluoro-metanosulfonato de 2,2,2-trifluoro-1-metil-etilo [212556-43-9], 43,4 mmol de carbonato potásico en 87 ml de DMF se agitó a 80°C durante 48 horas . Tras enfriar a TA, la mezcla se concentró al vacío, se recogió en agua y se agitó durante 1 hora. La filtración proporcionó el compuesto del título.

(b) 5-Metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoato de metilo

El compuesto del título se obtuvo mediante separación de rac-5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoato de metilo mediante HPLC quiral (Chiralcel OD, 15 % etanol/ Heptano, flujo 35 ml, 220 nm, tiempo de retención: 86 min.).

(c) Ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico

El compuesto se preparó en analogía al compuesto 2.10(b) a partir de 5-Metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoato de metilo MS (m/e): 311,0 (M-H, 100%)

**Ejemplo 5.7**

**Preparación del ácido 5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico**

(a) 5-Metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoato de metilo

El compuesto del título se obtuvo mediante separación de rac-5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoato de metilo mediante HPLC quiral (Chiralcel OD, 15 % etanol/ Heptano, flujo 35 ml, 220 nm, tiempo de retención: 74 min.).

(c) ácido 5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico

El compuesto se preparó de forma análoga al compuesto 2.10(b) a partir del 5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoato de metilo MS (m/e): 311,0 (M-H, 100%)

**Ejemplo 5.8**

**Preparación de 2-Cloro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo**

Una mezcla de 7,0 mmol 2-cloro-4-fluorobenzonitrilo (comercial), 10,5 mmol piperazina en 4 ml de N,N-dimetilacetamida se calentó durante 1 h a 85°C. Tras enfriar a TA y la evaporación al vacío, la mezcla se diluyó con diclorometano y se purificó sobre sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano / MeOH para proporcionar, tras la evaporación, el compuesto del título. MS (m/e): 222,1 ($MH^+$, 100%).

**Ejemplo 5.9**

**Preparación de 1-(2-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona**

El compuesto se preparó en analogía al compuesto 5.8 a partir de la 2,4-difluoroacetofenona (comercial). MS (m/e): 223,2 (M-H, 100%).

**Ejemplo 5.10**

**Preparación de 1-(3-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina**

El compuesto se preparó en analogía al compuesto 2.20 a partir de clcruro de 2,4-difluorobencenosulfonilo (comercial). MS (m/e): 259,1 ($MH^+$, 100%)

**Ejemplo 5.11**

**Preparación de 1-(4-Fluoro-2-piperazin-1-il-fenil)-etanona**

El compuesto se preparó en analogía al compuesto 5.8 a partir de 2,4-difluoroacetofenona (comercial). MS (m/e): 223,2 (M-H, 100%)

**Ejemplo 5.12**

**Preparación del ácido 6-isopropoxi-isoftalámico**

El compuesto se preparó en analogía al compuesto 2.10 a partir de 6-Hidroxi-isoftalamato de metilo [89366-34-7]. MS (m/e): 222,1 (M-H, 100%)

**Ejemplo 5.13**

**Preparación del ácido 5-etanosulfonil-2-isopropoxi-benzoico**

(a) 5-Etanosulfonil-2-hidroxi-benzoato de metilo

El compuesto se preparó en analogía al compuesto 2.20(b) a partir de ácido 2-Hidroxi-5-sulfino-benzoico [19479-88-0] y yoduro de etilo

(b) Ácido 5-etanosulfonil-2-isopropoxi-benzoico

El compuesto se preparó en analogía al compuesto 2.10 a partir de 5-etanosulfonil-2-hidroxi-benzoato de metilo.

MS (m/e): 271,1 (M-H, 100%)

**Ejemplo 5.14**

**Preparación de 1-(4-Difluorometil-2-fluoro-fenil)-piperazina**

(a) 1-Cloro-4-difluorometil-2-fluoro-benceno

24,7 mmol de 4-Cloro-3-fluorobenzaldehído se disolvió en DAST (5,1 ml) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, a 50°C durante 2 horas y luego a temperatura ambiente durante 65 horas. La solución se añadió gota a gota a una solución saturada de bicarbonato (150 ml) bajo enfriamiento. La fase acuosa se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtraron y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con heptano para proporcionar tras la evaporación el compuesto del título.

(b) 1-(4-Difluorometil-2-fluoro-fenil)-piperazina

El compuesto se preparó en analogía al Compuesto 1.1 a partir de 1-Cloro-4-difluorometil-2-fluoro-benceno. MS (m/e): 231,2 ($M+H^+$, 100%)

**Ejemplo 5.15**

**Preparación de 1-(6-Trifluorometil-piridin-3-il)-piperazina**

El compuesto se preparó en analogía al Compuesto 1.1 a partir de 5-Bromo-2-trifluorometil-piridina [436799-32-5]. MS (m/e): 232,1 ($M+H^+$, 100%)

**Ejemplo 5.16**

**Preparación de 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzoato de etilo**

El compuesto se preparó en analogía al compuesto 5.8 a

partir del etil-3,4-difluorobenzoato (comercial). MS (m/e): 253,2 ($M+H^+$, 100%)

**Ejemplo 5.17**

**Preparación de la 1-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-piperazina**

El compuesto puede prepararse a partir de 4-Nitro-2-trifluorometil-piridina 1-óxido [147149-97-1] en analogía al procedimiento usado durante la Preparación de 4-Bromo-2-metil-6-trifluorometil-piridina [615579-78-1] (WO03087056). MS (m/e): 227 ($M+H^+$, 100%)

**Ejemplo 5.18**

**Preparación de la 1-(6-Metil-piridin-3-il)-piperazina**

El compuesto se preparó en analogía al Compuesto 1.1 a partir de 5-Bromo-2-metill-piridina (comercial). MS (m/e): 178,1 ($M+H^+$, 100%)

En analogía al Ejemplo 5 los compuestos 363 a 461 de la siguiente tabla, se prepararon a partir de los derivados del ácido y los derivados de piperazina:

| Ej N° | Nombre sistemático | Materiales de partida | PM enc ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 363 | 2-[4-(2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluoro-metil-benzonitrilo | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-benzoni-trilo (compuesto 5.2) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 496,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 364 | 4-[4-(2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-trifluoro-metil-benzonitrilo | 4-Piperazin-1-il-2-trifluorometil-benzo-nitrilo (WO0017163) y ácido 2-Isopropoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 496,3 |
| 365 | 1-{4[4-(2-Isopropoxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-trifluorometil-fenil}-etanona | 1-(4-Piperazin-1-il-2-trifluorometil-fenil)-etanona (WO0210277) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 513,4 |
| 366 | 2-Cloro-4-[4-(2-iso-propoxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo | 2-Cloro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (com-puesto 5.8) y Ácido 2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (Com-puesto 1.2) | 462,3 |
| 367 | 1-{2-Fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona | 1-(2-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)etanona (com-puesto 5.9) y Ácido 2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (Com-puesto 1.2) | 463,4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 368 | [4-(3-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-(3-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (compuesto 5.10) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 499,3 |
| 369 | 1-{4-[4-(2-Ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil}-etanona | 1-(2-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (compuesto 5.9) y Ácido 2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.4) | 475,4 |
| 370 | (2-Ciclopropil-metoxi-5-metano-sulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(3-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (compuesto 5.10) y Ácido 2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.4) | 511,4 |
| 371 | [4-(3-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-(3-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (compuesto 5.10) y Ácido 2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.3) | 513,4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 372 | 1-{2-Fluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona | 1-(2-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (compuesto 5.9) y Ácido 2-isobutoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (Compuesto 1.3) | 477,3 |
| 373 | 2-[4-(2-Ciclopentil-oxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-benzonitrilo | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-benzonitrilo (compuesto 5.2) y Ácido 2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.6) | 522,4 |
| 374 | 2-[4-(2-Ciclopropil-metoxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-benzonitrilo | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-benzo-nitrilo (compuesto 5.2) y Ácido 2-ciclopropil-metoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.4) | 508,6 |
| 375 | 2-[4-(2-Isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluoro-metil-benzonitrilo | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-benzonitrilo (compuesto 5.2) y Ácido 2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.3) | 510,6 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 376 | 2-{4-[5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-5-trifluorometil-benzonitrilo | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-benzonitrilo (compuesto 5.2) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (Compuesto 1.5) | 536,5 |
| 377 | rac-[4-(3-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(3-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (compuesto 5.10) y Ácido rac-5-metano-sulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 553,2 |
| 378 | rac-1-(2-Fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona | 1-(2-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (compuesto 5.9) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 517,4 |
| 379 | 1-{4-Fluoro-2-[4-(2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona | 1-(4-Fluoro-2-piperazin-1-il-fenil)-etanona (compuesto 5.11) y Ácido 2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 463,4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 380 | 3-[4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-iso-propoxi-benzamida | 1-(2-Fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (comp. 1.1) y Ácido 6-isopropoxi-isoftalámico (compuesto 5.12) | 454,6 |
| 381 | 4-Isopropoxi-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-benzamida | 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (co-mercial) y Ácido 6-isopropoxi-isoftalámico (compuesto 5.12) | 436,4 |
| 382 | 3-[4-(3-Fluoro-4-trifluorometil-fenil) -piperazina-1-carbo-nil]-4-isopropoxi-benzamida | 1-(3-Fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (comp. 5.1) y Ácido 6-isopropoxi-isoftalámico (compuesto 5.12) | 454,6 |
| 383 | 3-[4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isopropoxi-benzamida | 1-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-pipera-zina (comercial) y Ácido 6-isopropoxi-isoftalámi-co (compuesto 5.12) | 464,4 |
| 384 | 3-[4-(2-Ciano-4-tri-fluorometil-fenil)-piperazina-1-carbo-nil]-4-isopropoxi-benzamida | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-benzo-nitrilo (comp. 5.2) y Ácido 6-isopropoxi-isoftalámico (comp.5.12) | 461,4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 385 | 3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isopropoxi-benzamida | 4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y Ácido 6-isopropoxi-isoftalámico (comp.5.12) | 393,2 |
| 386 | 3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isopropoxi-benzamida | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y Ácido 6-isopropoxi-isoftalámico (compuesto 5.12) | 411,4 |
| 387 | 3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isopropoxi-benzamida | 2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 9808835) y Ácido 6-isopropoxi-isoftalámico (compuesto 5.12) | 411,4 |
| 388 | 3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isopropoxi-benzamida | 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) y Ácido 6-isopropoxi-isoftalámico (compuesto 5.12) | 428,6 |
| 389 | [4-(2,3-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-(2,3-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (compuesto 5.3) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 517,4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 390 | (5-Etanosulfonil-2-isopropoxi-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 5-etanosulfonil-2-isopropoxi-benzoico (comp. 5.13) | 485,5 |
| 391 | (5-Etanosulfonil-2-isopropoxi-fenil)-[4-(2-fluoro-4-metano-sulfonilfenil)-pipe-razin-1-il]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-pipera-zina (comercial) y Ácido 5-etanosulfonil-2-isopropoxi-benzoico (compuesto 5:13) | 513,4 |
| 392 | 4-[4-(5-Etano-sulfo-nil-2-isopropoxi-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO962-5414) y Ácido 5-etano-sulfonil-2-isopropoxi-benzoico (comp. 5.13) | 460,5 |
| 393 | (5-Etanosulfonil-2-isopropoxi-fenil)-[4-(2-fluoro-4-trifluo-rometil-fenil)-pipe-razin-1-il]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (comp. 1.1) y Ácido 5-etanosulfonil-2-isopro-poxibenzoico (comp.5.13) | 503,3 |
| 394 | [4-(2,3-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil) -piperazin-1-il]-(5-etanosulfo-nil-2-isopropoxi-fenil)-metanona | 1-(2,3-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (compuesto 5.3) y Ácido 5-etano-sulfonil-2-isopropoxi-benzoico (comp. 5.13) | 531,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 395 | (2-Ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2,3-difluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2,3-Difluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazina (compuesto 5.3) y Ácido 2-ciclo-pentiloxi-5-metano-sulfonil-benzoico (Compuesto 1.6) | 542,1 |
| 396 | (2-Ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2,3-difluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2,3-Difluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazina (comp. 5.3) y Ácido 2-ciclopropilmetoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (Compuesto 1.4) | 529,3 |
| 397 | [4-(2,3-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metano-sulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)fenil]-metanona | 1-(2,3-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (compuesto 5.3) y Ácido 5-metano-sulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (Compuesto 1.5) | 557,2 |
| 398 | rac-[4-(2,3-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(2,3-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (compuesto 5.3) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 571,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 399 | [4-(2,3-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosul-fonil-2-trifluoro-metoxi-fenil)-metanona | 1-(2,3-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (compuesto 5.3) y Ácido 5-metano-sulfonil-2-trifluoro-metoxi-benzoico (com-puesto 2.15) | 543,2 |
| 400 | [4-(4-Difluorometil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-fenil)-metanona | 1-(4-Difluorometil-2-fluoro-fenil)-piperazina (compuesto 5.14) y Ácido 2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (Com-puesto 1.2) | 471,1 |
| 401 | [4-(3-Cloro-5-tri-fluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il] [5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(3-Cloro-5-trifluoro-metil-piridin-2-il)-piperazina (comercial) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (Com-puesto 1.5) | 546,3 |
| 402 | [5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piri-din-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (comercial) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (Compuesto 1.5) | 512,4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 403 | 6{4-[5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-nicotinonitrilo | 6-Piperazin-1-il-nicotinonitrilo (comercial) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (Compuesto 1.5) | 469,3 |
| 404 | 6-[4-(2-Ciclopropil-metoxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo | 6-Piperazin-1-il-nicotinonitrilo (comercial) y Ácido 2-ciclopropil-metoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.4) | 441,4 |
| 405 | (2-Ciclopropil-metoxi-5-metano-sulfonil-fenil)-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (comercial) y Ácido 2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.4) | 484,5 |
| 406 | [4-(3-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopropil-metoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-(3-Cloro-5-trifluoro-metil-piridin-2-il)-piperazina (comercial) y Ácido 2-ciclopropil-metoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.4) | 518,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 407 | rac-[4-(3-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(3-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (comercial) y Ácido raç-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 560,3 |
| 408 | rac-[5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (comercial) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 526,2 |
| 409 | rac-6-{4-[5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-nicotinonitrilo | 6-Piperazin-1-il-nicotinonitrilo (comercial) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 483,4 |
| 410 | [4-(6-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopropil-metoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-(6-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (WO03097636) y ácido 2-Ciclopropil-metoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.4) | 518,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 411 | 6-[4-(2-Ciclopentil-oxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo | 6-Piperazin-1-il-nicotinonitrilo (comercial) y Ácido 2-ciclo-pentiloxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 1.6) | 455,5 |
| 412 | (2-Ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(5-trifluoro-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (comercial) y Ácido 2-ciclopentiloxi-5-metano-sulfonil-benzoico (Compuesto 1.6) | 498,3 |
| 413 | [4-(3-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopentil-oxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-(3-Cloro-5-trifluoro-metil-piridin-2-il)-piperazina (comercial) y Ácido 2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.6) | 532,3 |
| 414 | [4-(6-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-(6-Cloro-5-trifluoro-metil-piridin-2-il)-piperazina (WO03097636) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfo-nil-benzoico (Compuesto 1.2) | 506,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 415 | (2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(5-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (comercial) y Ácido 2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 472,2 |
| 416 | 6-[4-(2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-nicotino-nitrilo | 6-Piperazin-1-il-nicotinonitrilo (comercial) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 429,5 |
| 417 | [4-(3-Cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-(3-Cloro-5-trifluoro-metil-piridin-2-il)-piperazina (comercial) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 506,3 |
| 418 | rac-[4-(5-Cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metano-sulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)fenil]-metanona | 1-(5-Cloro-piridin-2-il)-piperazina (WO01062751) y Ácido rac-5-metanosulfo-nil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 492,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 419 | [4-(5-Cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-(5-Cloro-piridin-2-il)-piperazina (WO01062-751) y Ácido 2-ciclopentiloxi-5-metano-sulfonil-benzoico (comp. 1.6) | 464,3 |
| 420 | [4-(5-Cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopropil-metoxi-5-metano-sulfonil-fenil)-metanona | 1-(5-Cloro-piridin-2-il)-piperazina (WO01062-751) y Ácido 2-ciclopropil-metoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (Compuesto 1.4) | 450,4 |
| 421 | [4-(5-Cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(5-Cloro-piridin-2-il)-piperazina (WO01062-751) y Ácido 5-metano-sulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (Compuesto 1.5) | 478,2 |
| 422 | [4-(5-Cloro-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-(5-Cloro-piridin-2-il)-piperazina (WO01062-751) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 438,3 |
| 423 | Rac-[4-(6-Cloro-piridazin-3-il)-piperazin-1-il]-[5-metano-sulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)fenil]-metanona | 3-Cloro-6-piperazin-1-il-piridazina (WO02030-405) y Ácido rac-5-metano-sulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)benzoico (comp3.1) | 493,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 424 | [4-(6-Cloro-piridazin-3-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 3-Cloro-6-piperazin-1-il-piridazina (WO02030-405) y Ácido 2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoico (comp. 1.6) | 465,4 |
| 425 | (2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(6-Trifluorometil-piridin-3-il)-piperazina (compuesto 5.15) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 472,2 |
| 426 | [5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(6-Trifluorometil-piridin-3-il)-piperazina (compuesto 5.15) y Ácido 5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (Compuesto 1.5) | 512,4 |
| 427 | rac-[5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(6-Trifluorometil-piridin-3-il)-piperazina (compuesto 5.15) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 526,2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 428 | 3-Fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzoato de etilo | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzoato de etilo (compuesto 5.16) y Ácido 2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 493,4 |
| 429 | [4-(5-Bromo-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-(5-Bromo-piridin-2-il)-piperazina (WO95345-55) y Ácido 2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 482,4 |
| 430 | (2-Ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(6-trifluoro-metil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(6-Trifluorometil-piridin-3-il)-piperazina (compuesto 5.15) y Ácido 2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.6) | 498,3 |
| 431 | (2-Ciclopropil-metoxi-5-metano-sulfonil-fenil)-[4-(6-trifluo-rometil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(6-Trifluorometil-piridin-3-il)-piperazina (compuesto 5.15) y Ácido 2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.4) | 484,5 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 432 | [4-(5-Bromo-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(5-Bromo-piridin-2-il)-piperazina (WO95345-55) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (Compuesto 1.5) | 522,2 |
| 433 | [5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-[4-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-Trifluorometil-piridin-4-il)-piperazina (compuesto 5.17) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (Compuesto 1.5) | 512,4 |
| 434 | (2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-Trifluorometil-piridin-4-il)-piperazina (compuesto 5.17) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 472,2 |
| 435 | rac-[4-(5-Bromo-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(5-Bromo-piridin-2-il)-piperazina (WO95345-55) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 536,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 436 | [4-(3-Fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(3-Fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (compuesto 5.5) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (Compuesto 1.5) | 530,3 |
| 437 | [4-(3-Fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-(3-Fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (compuesto 5.5) y Ácido 2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (comp. 1.2) | 490,4 |
| 438 | rac-[4-(3-Fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(3-Fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (compuesto 5.5) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (comp. 3.1) | 544,3 |
| 439 | (2-Ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(3-Fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (compuesto 5.5) y Ácido 2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.6) | 516,4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 440 | (2-Ciclopropil-metoxi-5-metano-sulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(3-Fluoro-5-trifluoro-metil-piridin-2-il)-piperazina (compuesto 5.5) y Ácido 2-ciclo-propilmetoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (Compuesto 1.4) | 502,3 |
| 441 | rac-[5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(2-trifluoro-metil-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-Trifluorometil-piridin-4-il)-piperazina (compuesto 5.17) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 526,2 |
| 442 | [5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-[4-(6-metil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(6-Metil-piridin-3-il)-piperazina (compuesto 5.18) y Ácido 5-metano-sulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (Compuesto 1.5) | 458,4 |
| 443 | (2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(6-metil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(6-Metil-piridin-3-il)-piperazina (compuesto 5.18) y Ácido 2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 418,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 444 | (2-Ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(6-metil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(6-Metil-piridin-3-il)piperazina (compuesto 5.18) y Ácido 2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.6) | 444,4 |
| 445 | (2-Ciclopropil-metoxi-5-metano-sulfonil-fenil)-[4-(6-metil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(6-Metil-piridin-3-il)-piperazina (compuesto 5.18) y Ácido 2-ciclopropilmetoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (Compuesto 1.4) | 430,5 |
| 446 | [5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-[4-(5-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(5-Metil-piridin-2-il)-piperazina (WO03032-996) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (compuesto 1.5) | 458,0 |
| 447 | (2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(5-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(5-Metil-piridin-2-il)-piperazina (WO03032-996) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 418,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 448 | (2-Ciclopropil-metoxi-5-metano-sulfonil-fenil)-[4-(5-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(5-Metil-piridin-2-il)-piperazina (WO03032-996) y Ácido 2-ciclopropil-metoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (Compuesto 1.4) | 430,5 |
| 449 | rac-[5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(5-Metil-piridin-2-il)-piperazina (WO0303-2996) y Ácido rac-5-metano-sulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 472,3 |
| 450 | rac-[5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(6-metil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(6-Metil-piridin-3-il)-piperazina (compuesto 5.18) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (comp. 3.1) | 472,2 |
| 451 | [5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (WO02002529) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (Compuesto 1.5) | 512,4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 452 | (2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (WO02002529) y ácido 2-Isopropoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 472,3 |
| 453 | (2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluoro-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (WO02002529) y Ácido 2-terc-butoxi-5-metanosul-fonil-benzoico (compuesto 2.19) | 486,2 |
| 454 | [4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosul-fonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-metanosul-fonil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 5.6) | 570,4 ($M+NH_4^+$) |
| 455 | rac-[5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (WO02002529) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 526,0 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 456 | [4-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 5.7) | 570,4 ($M+NH_4^+$) |
| 457 | (2-Ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4(4-trifluorometil-piridin-2-il)-pipera-zin-1-il]-metanona | 1-(4-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (WO02002529) y Ácido 2-ciclopentiloxi-5-metano-sulfonil-benzoico (Com-puesto 1.6) | 498,2 |
| 458 | (2-Isopropoxi-5-meta-nosulfonil-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-pipera-zin-1-il]-metanona | 1-(6-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (EP 462638) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosul-fonilbenzoico (comp.1.2) | 472,1 |
| 459 | rac-[5-Metanosulfo-nil-2-(2,2,2-trifluo-ro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(6-trifluo-rometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(6-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (EP 462638) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 526,0 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 460 | [5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(6-Trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (EP 462638) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benzoico (compuesto 1.5) | 512,2 |
| 461 | 3-Fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzaldehído | 1-(4-Difluorometil-2-fluoro-fenil)-piperazina (compuesto 5.14) y Ácido 2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 1.2) | 449,1 |

**Ejemplo 462**

**Preparación de la rac-{4-[2-Fluoro-4-(1-hidroxi-etil)-fenil]-piperazin-1-il}-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona**

0,086 mmol de la 1-{3-fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona se disolvieron en 1 ml de etanol y se añadió 0,26 mmol de borhidruro sódico. La mezcla se sometió a reflujo durante 40 min., se enfrió a temperatura ambiente, se trató con agua, se acidificó con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre $Na_2SO_4$, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó sobre sílice eluyendo con heptano/acetato de etilo para proporcionar tras la evaporación el compuesto del título.

MS (m/e): 465,4 ($M+H^+$, 100%)

**Ejemplo 463**

**Preparación de la {4-[2-fluoro-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenil]-piperazin-1-il}-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona**

A una solución de 0,173 mmol de 1-{3-fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona en tetrahidrofurano (2 ml) se le añadió gota a gota 0,190 mmol de solución 1,6M de Metil litio en éter a unos -75°C. La mezcla se agitó durante 2 h y se dejó calentar a 0°C. La mezcla se trató con una solución al 20% de $NH_4Cl$ y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron en $Na_2SO_4$, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó en sílice eluyendo con diclorometano/MeOH para dar, tras la evaporación, el compuesto del título. MS (m/e): 479,5 ($M+H^+$, 100%)

Los ejemplos 464-471 han sido preparados mediante separación del material racémico mediante HPLC quiral:

| Ej N° | Nom. sistemático | Mat. de partida | Condiciones Separación | PMenc ($MH^+$) |
|---|---|---|---|---|
| 464 | [5-Metanosulfonil-2-((S ó R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-pipera-zin-1-il]-metanona | rac-[5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluoro-metil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona (ejemplo 408) | Chiralpak AD, 20 % Isopropanol / Heptano, flujo 35 ml, 254 nm, 170 min. | 525,8 (M) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 465 | [5-Metanosulfonil-2-((R ó S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | rac-[5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona (ej. 408) | Chiralpak AD, 20 % Isopropanol / Heptano, flujo 35 ml, 254 nm, 245 min. | 525,3 (M) |
| 466 | [4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metano-sulfonil-2-((S ó R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona | rac-[4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metano-sulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ej. 302) | Chiralpak AD, 25 % Isopropanol / Heptano, flujo 35 ml, 220 nm, 141 min. | 543,2 |
| 467 | [4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metano-sulfonil-2-((R ó S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona | rac-[4-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metano-sulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ej. 302) | Chiralpak AD, 25 % Isopropanol / Heptano, flujo 35 ml, 220 nm, 199 min. | 543,2 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 468 | [5-Metanosulfonil-2-((S ó R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | rac-5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (ejemplo 301) | Chiralpak AD, 25 % Isopropanol / Heptano, flujo 35 ml, 220 nm, 197 min. | 525,2 |
| 469 | [5-Metanosulfonil-2-((R ó S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | rac-5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (ejemplo 301) | Chiralpak AD, 25 % Isopropanol / Heptano, flujo 35 ml, 220 nm, 280 min. | 525,2 |
| 470 | [4-(3-Fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona | rac-[4-(3-Fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ejemplo 438) | Chiralpak AD, 20 % Isopropanol / Heptano, flujo 35 ml, 254 nm, 110 min. | 544,3 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 471 | [4-(3-Fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona | rac-[4-(3-Fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona (ej. 438) | Chiralpak AD, 20 % Isopropanol / Heptano, flujo 35 ml, 254 nm, 145 min. | 544,0 |

**Ejemplo 6.1**

**Preparación del ácido 2-isobutoxi-5-metilsulfamoil-benzoico**

(a) Ácido 5-clorosulfonil-2-hidroxi-benzoico

A 3,26 mol de ácido clorosulfónico a 0°C se le añadió 652 mmol de ácido salicílico en pequeñas porciones y la mezcla se dejó agitar a TA durante 1 h, luego a 50°C durante 1 h, y finalmente a 70°C durante 1 h. La mezcla se añadió gota a gota a 1000 ml de agua helada con agitación y la agitación continuó durante 30 min adicionales. Los cristales blancos que aparecieron se recogieron mediante filtración, se lavaron tres veces con agua, y luego se secaron al vacío a 45°C durante 16 h para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 236,8 ([{$^{37}$Cl}M-H]$^-$, 33%), 235,0 ([{$^{37}$Cl}M-H]$^-$, 100%)

(b) Ácido 2-Hidroxi-5-metilsulfamoil-benzoico

A 63 mmol de ácido 5-clorosulfonil-2-hidroxi-benzoico en 120 ml de diclorometano a TA se le añadió gota a gota 317 mmol de metilamina (solución 8 M en etanol) y la mezcla se dejó agitar a TA durante 1 h. La mezcla se concentró

entonces al vacío. El residuo se suspendió en una solución 1 M de NaOH ac. y se extrajo dos veces con éter. La fase acuosa se acidificó con 5 M HCl ac., saturado con NaCl, y se extrajo 3 veces con THF. Los extractos de THF combinados se lavaron dos veces con solución saturada acuosa de NaCl y se secaron con $Na_2SO_4$. La evaporación al vacío proporcionó el compuesto del título. MS (m/e): 249,0 ($M+NH_4^+$, 100%), 231,9 ($M+H^+$, 63%)

(c) 2-Hidroxi-5-metilsulfamoil-benzoato de metilo

A 77 mmol de ácido 2-hidroxi-5-metilsulfamoil-benzoico en 300 ml THF se le añadió 85 mmol de CDI y la mezcla se calentó a 70°C durante 1 h. Se añadió entonces 770 mmol de metanol y la mezcla se calentó a 70°C durante 16 h. La mezcla se enfrió entonces a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano/diclorometano 45:45:10) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 244,1 ($[M-H]^-$, 100%)

(d) 2-Isobutoxi-5-metilsulfamoil-benzoato de metilo

A 2,9 mmol de 2-hidroxi-5-metilsulfamoil-benzoato de metilo, 3,1 mmol de 2-metil-1-propanol y 3,3 mmol de trifenilfosfina en 10 ml de THF se le añadió 3,1 mmol de di-terc-butil azodicarboxilato y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró entonces al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano 2:3) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 300,2 ($[M-H]^-$, 100%)

(e) Ácido 2-isobutoxi-5-metilsulfamoil-benzoico

A 3,3 mmol de 2-isobutoxi-5-metilsulfamoil-benzoato de metilo en 10 ml de THF se le añadió 20 mmol de NaOH ac. 2 M y la mezcla se calentó a 50°C durante 2 h. La mezcla se enfrió entonces a TA y se extrajo dos veces con éter. La fase acuosa se acidificó con ácido cítrico ac. 10% y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con $Na_2SO_4$. La evaporación al vacío seguido por trituración en éter proporcionó el compuesto del título. MS (m/e): 286,2 ($[M-H]^-$, 100%)

En analogía al Ejemplo 6.1(d) y (e), los compuestos 6.2 a 6.10 de la siguiente tabla se prepararon a partir de 2-hidroxi-5-metilsulfamoil-benzoato de metilo y el alcohol apropiado, seguido por hidrólisis con hidróxido de sodio acuoso:

| Ej N° | Nombre sistemático | alcohol | MS (M/e) |
|---|---|---|---|
| 6.2 | Ácido 2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metilsulfamoil-benzoico | 2,2-Dimetil-1-propanol | 300,2 (M -H) |
| 6.3 | Ácido 2-isopropoxi-5-metil-sulfamoil-benzoico | 2-Propanol | 272,2 (M -H) |
| 6.4 | Ácido 2-ciclopentiloxi-5-metilsulfamoil-benzoico | Ciclopentanol | 298,2 (M -H) |
| 6.5 | Ácido 2-ciclobutoxi-5-metilsulfamoil-benzoico | Ciclobutanol | 284,1 (M -H) |
| 6.6 | Ácido 2-ciclopropilmetoxi-5-metilsulfamoil-benzoico | Ciclopropil-metanol | 284,1 (M -H) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 6.7 | Ácido 2-ciclobutilmetoxi-5-metilsulfamoil-benzoico | Ciclobutil-metanol | 298,2 (M -H) |
| 6.8 | Ácido 5-metilsulfamoil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoico | Tetrahidro-2H-piran-4-ol | 314,1 (M -H) |
| 6.9 | Ácido 2-(2-metoxi-etoxi)-5-metilsulfamoil-benzoico | 2-Metoxi-etanol | 288,1 (M -H) |
| 6.10 | Ácido 5-metilsulfamoil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benzoico | 3,3,3-Trifluoro-1-propanol | 326,2 (M -H) |

**Ejemplo 6.11**

**Preparación del ácido 5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico**

(a) 5-Metilsulfamoil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoato de metilo

A 3,3 mmol 2-hidroxi-5-metilsulfamoil-benzoato de metilo y 3,3 mmol de carbonato potásico en 50 ml de acetona se le añadió gota a gota 4,9 mmol d 2,2,2-trifluoro-etil trifluorometanosulfonato y la mezcla se calentó a 60°C durante 16 h. La mezcla se concentró entonces al vacío. El residuo se suspendió en diclorometano y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano 3:7) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 328,0 ($M+H^+$, 100%)

(b) Ácido 5-metil-sulfamoil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico

A 2,3 mmol de 5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-trifluoro-

etoxi)-benzoato de metilo en 10 ml THF se le añadió NaOH 20 mmol 2 M ac. y la mezcla se calentó a 50°C durante 2 h. La mezcla se enfrió entonces a TA y se extrajo dos veces con éter. La fase acuosa se acidificó con ácido cítrico 10% ac. y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con $Na_2SO_4$. La evaporación al vacío seguido por trituración en éter proporcionó el compuesto del título. MS (m/e): 312,0 ($[M-H]^-$, 100%)

**Ejemplo 6.19**

**Preparación del ácido rac-5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico**

(a) rac-5-Metilsulfamoil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoato de metilo

A 4,1 mmol de 2-hidroxi-5-metilsulfamoil-benzoato de metilo y 4,1 mmol de carbonato potásico en 5 ml de DMF se le añadió gota a gota 6,1 mmol de trifluoro-metanosulfonato de 2,2,2-trifluoro-1-metil-etilo y la mezcla se calentó a 90°C durante 16 h. La mezcla se enfrió entonces a TA, se vertió sobre agua y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con $Na_2SO_4$. La evaporación al vacío seguido por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano) proporcionó el compuesto del título.

MS (m/e): 359,2 ($M+NH_4^+$, 80%), 342,0 ($M+H^+$, 100%)

(b) Ácido rac-5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico

A 1,6 mmol de 5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoato de metilo en 10 ml de THF se le aña-

dió 20 mmol de NaOH 2 M ac. y la mezcla se calentó a 50°C durante 2 h. La mezcla se enfrió entonces a TA y se extrajo dos veces con éter. La fase acuosa se acidificó con 10% ácido cítrico ac. y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con $Na_2SO_4$. La evaporación al vacío seguido por trituración en éter y hexano proporcionó el compuesto del título. MS (m/e): 326,2 ($[M-H]^-$, 100%)

**Ejemplo 6.14**

**Preparación del ácido 5-ciclopropanosulfonil-2-isopropoxi-benzoico**

(a) Ácido 2-hidroxi-5-sulfino-benzoico

A 317 mmol de sulfito de sodio en 200 ml de agua a TA se le añadió gota a gota durante 30 min una solución de 42,3 mmol de ácido 5-clorosulfonil-2-hidroxi-benzoico en 80 ml de dioxano y la agitación continuó durante 30 min más. Se añadió entonces NaOH 5 M ac. gota a gota hasta que la mezcla de reacción tuvo un pH 14 y la mezcla se dejó agitando a TA durante 2 h más. La mezcla se enfrió entonces a 0°C y se añadió $H_2SO_4$ concentrado hasta que la mezcla de reacción tuvo un pH 1. Se le añadió acetato de etilo y las fases se separaron. La fase orgánica se secó con $Na_2SO_4$. La evaporación al vacío proporcionó el compuesto del título. MS (m/e): 201,0 ($[M-H]^-$, 100%)

(b) Ácido 5-(3-cloro-propano-1-sulfonil)-2-hidroxi-benzoico

A 16,7 mmol de ácido 2-hidroxi-5-sulfino-benzoico y 41,7 mmol de trietilamina en 40 ml de DMF se le añadió 18,3 mmol de 1-cloro-3-yodopropano y la mezcla se calentó a 40°C

durante 1 h. La mezcla se enfrió entonces a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de diclorometano/metanol/acético ácido) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 279,1 ([{$^{37}$Cl}M-H]$^-$, 33%), 277,0 ([{$^{35}$Cl}M-H]$^-$, 100%)

(c) Ácido 5-ciclopropanosulfonil-2-hidroxi-benzoico

A 8,0 mmol del ácido 5-(3-cloro-propano-1-sulfonil)-2-hidroxi-benzoico en 30 ml de THF a -78°C se le añadió gota a gota durante 30 min 23,9 mmol de una solución 0,9 M de potasio bis(trimetilsilil)amida en tolueno. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y la agitación continuó durante 30 min más a TA. La mezcla se diluyó entonces con THF/acetato de etilo (1:1) y se lavó secuencialmente con HCl 1 M ac. y solución saturada acuosa de NaCl, se secó con $Na_2SO_4$, y se concentró al vacío. El residuo se trituró en éter/pentano para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 241,2 ([M-H]$^-$, 100%)

(d) 5-Ciclopropanosulfonil-2-hidroxi-benzoato de metilo

A 7,2 mmol de ácido 5-ciclopropanosulfonil-2-hidroxi-benzoico en 20 ml de dicloroetano que contiene unas cuantas gotas de DMF se le añadió gota a gota 8,7 mmol de cloruro de oxalilo. Tras agitar durante 90 min a TA, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y luego se le añadió 144 mmol de metanol seguido por 72 mmol de piridina y la agitación continuó a TA durante 1 h. La mezcla se lavó entonces con HCl 1 M ac., se secó con $Na_2SO_4$, y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyente:

gradiente de acetato de etilo/heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 255,2 ([M-H]$^-$, 100%)

(e) Ácido 5-ciclopropanosulfonil-2-isopropoxi-benzoico

A 0,6 mmol de 5-ciclopropanosulfonil-2-hidroxi-benzoato de metilo, 3,7 mmol 2-propanol y 0,9 mmol difenil-2-piridilfosfina en 8 ml THF se le añadió 0,9 mmol de di-terc-butil azodicarboxilato y la mezcla se agitó a TA durante 3 h. Se añadió entonces 4 mmol de solución 5 M ac. de NaOH y la mezcla se calentó a 60°C durante 1 h. La mezcla se concentró entonces al vacío. El residuo se resuspendió en acetato de etilo y se lavó dos veces con una solución 1 M ac. de NaOH. Las fases acuosas combinadas se acidificaron entonces a pH 1 por adición de HCl ac. al 25% y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron entonces con $Na_2SO_4$, y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 282,9 ([M-H]$^-$, 100%)

En analogía al Ejemplo 6.14 (e), los compuestos 6.15 a 6.18 de la siguiente tabla se prepararon a partir de 5-ciclopropanosulfonil-2-hidroxi-benzoato de metilo y el alcohol apropiado, seguido por hidrólisis con hidróxido de sodio acuoso:

| Ej N° | Nombre sistemático | alcohol | MS (m/e) |
|---|---|---|---|
| 6.15 | Ácido 5-ciclopropanosulfonil-2-isobutoxi-benzoico | 2-Metil-1-propanol | 297,1 (M -H) |
| 6.16 | Ácido 2-ciclopentiloxi-5-ciclopropanosulfonil-benzoico | Ciclopentanol | 309,1 (M -H) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 6.17 | Ácido 5-ciclopropanosulfonil-2-ciclopropilmetoxi-benzoico | Ciclopropil-metanol | 295,2 (M -H) |
| 6.18 | Ácido 2-ciclobutoxi-5-ciclopropanosulfonil-benzoico | Ciclobutanol | 295,2 (M -H) |

**Ejemplo 6.12**

**Preparación de la 1-(4-etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazina**

(a) Ácido 3,4-difluoro-bencenosulfínico

A 2,47 mol de sulfito de sodio en 1120 ml de agua a TA se le añadió gota a gota durante 20 min una solución de 329 mmol de cloruro de 3,4-difluoro-bencenosulfonilo en 560 ml de dioxano y la agitación continuó durante 30 min. más. Se añadió entonces NaOH 1 M ac. gota a gota hasta que la mezcla de reacción tuvo un pH de 14 y la mezcla se dejó agitar a TA durante 16 h. más. La mezcla se enfrió entonces a 0°C y se añadió $H_2SO_4$ concentrado hasta que la mezcla de reacción tuvo un pH de 1, La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada ac. de NaCl y luego se secó con $Na_2SO_4$. La evaporación al vacío proporcionó el compuesto del título. MS (m/e): 177,1 ($[M-H]^-$, 100%)

(b) 4-Etanosulfonil-1,2-difluoro-benceno

A 3,0 mmol de ácido 3,4-difluoro-bencenosulfínico y 3,0 mmol de trietilamina en 10 ml DMF se le añadió 7,5 mmol de yodoetano y la mezcla se calentó a 90°C durante 9 h. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron entonces dos veces con solución saturada

293

ac. de NaCl, se secaron sobre $Na_2SO_4$, y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano 1:7) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 206,9 ($M+H^+$, 100%)

(c) 1-(4-Etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazina

A 2,0 mmol de 4-etanosulfonil-1,2-difluoro-benceno en 5 ml de N,N-dimetilacetamida se le añadió 5,6 mmol de piperazina y la mezcla se calentó a 80°C durante 45 min. La mezcla se concentró entonces al vacío para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 273,0 ($M+H^+$, 100%)

En analogía al Ejemplo 6.12 (b) y (c), los compuestos 6.13, y 6.21 a 6.23 de la siguiente tabla se prepararon a partir del ácido 3,4-difluoro-bencenosulfínico y los haluros de alquilo indicados, seguido por reacción con piperazina:

| Ej. N° | Nombre sistemático | haluro de alquilo | PM enc. ($M+H^+$) |
|---|---|---|---|
| 6.13 | 1-[4-(Butano-1-sulfonil)-2-fluorofenil]-piperazina | Yodobutano | 301,1 |
| 6.21 | 1-[2-Fluoro-4-(propano-2-sulfonil)fenil]piperazina | 2-Yodopropano | 287,0 |
| 6.22 | 1-(4-Ciclopropilmetano-sulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazina | Bromometilciclo-propano y NaI | 299,2 |
| 6.23 | 1-[2-Fluoro-4-(2-metoxi-etanosulfonil)-fenil]-piperazina | 1-Yodo-2-metoxi-etano | 303,1 |

295
296

**Ejemplo 6.20**

**Preparación de la 1-(4-Ciclopropanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazina**

(a) 4-(3-Cloro-propano-1-sulfonil)-1,2-difluoro-benceno

A 28,3 mmol del ácido 3,4-difluoro-bencenosulfínico y 36,8 mmol de trietilamina en 100 ml de DMF se le añadió 70,7 mmol de 1-cloro-3-yodopropano y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron entonces con una solución saturada ac. de NaCl, se secó sobre $Na_2SO_4$, y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de acetato de etilo/heptano) para proporcionar el compuesto del título.

MS (m/e): 257,2 ($\{^{37}Cl\}M+H^+$, 33%), 255,1($\{^{35}Cl\}M+H^+$, 100%),

(b) 4-Ciclopropanosulfonil-1,2-difluoro-benceno

A 11,8 mmol de 4-(3-cloro-propano-1-sulfonil)-1,2-difluoro-benceno en 400 ml de THF a -78°C se le añadió gota a gota durante 30 min 14,2 mmol de una solución 0,9 M de potasio bis(trimetilsilil)amida en THF. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y la agitación continuó durante 30 min. más a TA. La mezcla se paró por adición de HCl 1 M ac. y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con $Na_2SO_4$, y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano 1:5) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 219,2 ($M+H^+$, 100%)

(c) 1-(4-Ciclopropanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazina

A 0,2 mmol de 4-ciclopropanosulfonil-1,2-difluoro-benceno en 5 ml de N,N-dimetilacetamida se le añadió 0,5 mmol de piperazina y la mezcla se calentó a 80°C durante 90 min. La mezcla se concentró entonces al vacío para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 285,0 ($M+H^+$, 100%)

**Ejemplo 6.24**

**Preparación de 1-(4-ciclobutanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazina hidrocloruro**

(a) 4-Ciclobutanosulfonil-1,2-difluoro-benceno

A 5,6 mmol de ácido 3,4-difluoro-bencenosulfínico y 6,2 mmol de trietilamina en 10 ml de DMF se le añadieron 8,4 mmol de bromociclobutano y 0,2 mmol de yoduro de sodio y la mezcla se calentó a 100°C durante 48 h. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron entonces con solución saturada ac. de NaCl, se secó sobre $Na_2SO_4$, y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de acetato de etilo/heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 233,1 ($M+H^+$, 100%)

(b) 1-(4-Ciclobutanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazina hidrocloruro

A 2,8 mmol de 4-ciclobutanosulfonil-1,2-difluoro-benceno en 20 ml de N,N-dimetilacetamida se le añadió 8,3 mmol de piperazina y la mezcla se calentó a 80°C durante 45 min. La mezcla se concentró entonces al vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyente: gradiente

de acetato de etilo/metanol). Las fracciones que contienen producto se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se resuspendió en 100 ml de dioxano y se añadió 6,0 mmol de HCl (como una solución 4 M en dioxano). Tras agitar durante 10 min, los cristales blancos conseguidos se recogieron por filtración, se lavaron dos veces con éter, para proporcionar el compuesto del título.

MS (m/e): 299,1 ($M+H^+$, 100%)

En analogía al Ejemplo 6.24 (a) y (b), el compuesto 6.25 de la siguiente tabla se preparó a partir del ácido 3,4-difluoro-bencenosulfínico, bromociclobutano y yoduro de sodio, seguido por reacción con piperazina y subsiguiente tratamiento con HCl en dioxano:

| Ej N° | Nombre sistemático | Materiales de partida | PM enc ($M+H^+$) |
|---|---|---|---|
| 6.25 | 1-(4-Ciclopentanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazina hidrocloruro) | Ácido difluoro-bencenosulfínico y bromociclopentano | 313,3 |

**Ejemplo 6.26**

**Preparación de la 1-[2-fluoro-4-(3,3,3-trifluoro-propano-1-sulfonil)-fenil]-piperazina**

(a) 1,2-Difluoro-4-(3,3,3-trifluoro-propilsulfanil)-benceno

A 3,4 mmol 3,4-difluoro-tiofenol y 5,1 mmol 1-yodo-3,3,3-trifluoropropano en 5 ml acetona se le añadió 3,7 mmol de carbonato potásico y la mezcla se calentó a 140°C durante 3 h bajo radiación de microondas. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se

lavaron entonces con solución saturada ac. de NaCl, se secó sobre $Na_2SO_4$, y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 243,1 ($M+H^+$, 100%)

(b) 1,2-Difluoro-4-(3,3,3-trifluoro-propano-1-sulfonil)-benceno

A 3,0 mmol de 1,2-difluoro-4-(3,3,3-trifluoro-propilsulfanil)-benceno en 5 ml de diclorometano se le añadió 8,3 mmol de ácido m-cloroperbenzoico y la mezcla se calentó a 50°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano y se lavó tres veces con una solución saturada ac. de NaHCO3. La fase orgánica se lavó entonces con una solución saturada ac. de NaCl, se secó sobre $Na_2SO_4$, y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de acetato de etilo/heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 275,1 ($M+H^+$, 100%)

(c) 1-[2-Fluoro-4-(3,3,3-trifluoro-propano-1-sulfonil)-fenil]-piperazina

A 0,5 mmol de 1,2-difluoro-4-(3,3,3-trifluoro-propano-1-sulfonil)-benceno en 5 ml N,N-dimetilacetamida se le añadió 1,5 mmol de piperazina y la mezcla se calentó a 80°C durante 90 min. La mezcla se concentró entonces al vacío y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de metanol/diclorometano) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 341,2 ($M+H^+$, 100%)

En analogía al Ejemplo 6.26 (a) a (c), los compuestos 6.27 y 6.28 de la siguiente tabla se prepararon a partir de

3,4-difluoro-tiofenol y el agente alquilante indicado, seguido por oxidación con ácido m-cloroperbenzoico y reacción con piperazina:

| Ej No | Nombre sistemático | Agente alquilante | PM enc ($M+H^+$) |
|---|---|---|---|
| 6.27 | 1-[2-Fluoro-4-(tetrahidro-piran-4-sulfonil)-fenil]-piperazina | Tolueno-4-sulfonato de tetrahidro-piran-4-ilo | 329,1 |
| 6.28 | 1-(4-Ciclohexanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazina | Yodociclohexano | 327,3 |

**Ejemplo 6.29**

**Preparación de 1-[2,3-difluoro-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina hidrocloruro**

(a) 1,2,3-Trifluoro-4-(propano-2-sulfonil)-benceno

A 20,4 mmol de ácido 2,3,4-trifluoro-bencenosulfínico (Preparado en analogía al Ejemplo 2.20(a) a partir de cloruro de 2,3,4-trifluoro-bencenosulfonilo) y 61,2 mmol de trietilamina en 20 ml de DMF se le añadió 40,8 mmol de 2-yodopropano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron entonces dos veces con solución saturada ac. de NaCl, se secó sobre $Na_2SO_4$, y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano 1:4) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 239,1 ($M+H^+$, 100%)

(b) 4-[2,3-Difluoro-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

A 7,6 mmol de 1,2,3-trifluoro-4-(propano-2-sulfonil)-benceno en 20 ml N,N-dimetilacetamida se le añadió 15,9 mmol de terc-butil-1-piperazina carboxilato y la mezcla se calentó a 90°C durante 1 h. La mezcla se enfrió entonces a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano 1:2) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 405,2 ($M+H^+$, 100%)

(c) 1-[2,3-Difluoro-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina hidrocloruro

A 7,5 mmol del 4-[2,3-difluoro-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en 100 ml de dioxano se le añadió 30,2 mmol de HCl (como una solución 4 M en dioxano) y la mezcla se calentó a 80°C durante 1 h. La mezcla se enfrió entonces a temperatura ambiente y los cristales blancos formados se recogieron por filtración, lavando dos veces con éter, para proporcionar el compuesto del título.

MS (m/e): 305,2 ($M+H^+$, 100%)

En analogía al Ejemplo 6.29 (a) a (c), los compuestos 6.30, 6.32 y 6.33 de la siguiente tabla se prepararon a partir de los ácidos sulfínicos indicados y haluros de alquilo, seguido por reacción con terc-butil-1-piperazina carboxilato e hidrólisis con HCl en dioxano:

| Ej N° | Nombre sistemático | Materiales de partida | PM enc (M+H) |
|---|---|---|---|
| 6.30 | 1-(4-Etanosulfonil-2,3-difluoro-fenil)-piperazina hidrocloruro | Ácido 2,3,4-trifluoro-bencenosulfínico y yodoetano | 291,2 |
| 6.32 | 1-[2,5-Difluoro-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina hidrocloruro | Ácido 2,4,5-trifluoro-bencenosulfínico y 2-yodopropano | 305,1 |
| 6.33 | 1-(4-Etanosulfonil-2,5-difluoro-fenil)-piperazina hidrocloruro | Ácido 2,4,5-trifluoro-bencenosulfínico y yodoetano | 291,1 |

**Ejemplo 6.31**

**Preparación de 1-(4-ciclopropanosulfonil-2,3-difluoro-fenil)-piperazina hidrocloruro**

(a) 1-(3-Cloro-propano-1-sulfonil)-2,3,4-trifluoro-benceno

A 30,6 mmol del ácido 2,3,4-trifluoro-bencenosulfínico (ácido (preparado en analogía al Ejemplo 2.20(a) a partir de cloruro de 2,3,4-trifluoro-bencenosulfonilo) y 91,8 mmol de trietilamina en 20 ml de DMF se le añadió 61,2 mmol de 1-cloro-3-yodopropano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió entonces en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron entonces dos veces con solución saturada ac. de NaCl, se secó sobre $Na_2SO_4$, y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano 1:4) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e):

301

275,2 ({$^{37}$Cl}M+H$^+$, 33%), 273,1({$^{35}$Cl}M+H$^+$, 100%),

(b) 1-Ciclopropanosulfonil-2,3,4-trifluoro-benceno

A 5,9 mmol de 1-(3-cloro-propano-1-sulfonil)-2,3,4-trifluoro-benceno en 200 ml de THF a -78°C se le añadió gota a gota durante 30 min 7,0 mmol de una solución 0,9 M de potasio bis(trimetilsilil)amida en THF. La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y la agitación continuó durante 30 min. más a TA. La mezcla se paró entonces por adición de HCl 1 M ac. y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con $Na_2SO_4$, y se concentraron al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano 1:4) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 237,2 (M+H$^+$, 100%)

(c) 4-(4-Ciclopropanosulfonil-2,3-difluoro-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

A 4,2 mmol de 1-ciclopropanosulfonil-2,3,4-trifluoro-benceno en 20 ml N,N-dimetilacetamida se le añadió 8,9 mmol carboxilato de terc-butil-1-piperazina y la mezcla se calentó a 90°C durante 1 h. La mezcla se enfrió entonces a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de diclorometano/acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 403,3 (M+H$^+$, 100%)

(d) 1-(4-Ciclopropanosulfonil-2,3-difluoro-fenil)-piperazina hidrocloruro

A 3,7 mmol de 4-(4-ciclopropanosulfonil-2,3-difluoro-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en 100 ml de

303

dioxano se le añadió 14,9 mmol de HCl (como una solución 4M en dioxano) y la mezcla se calentó a 80°C durante 1 h. La mezcla se enfrió entonces a temperatura ambiente y los cristales blancos formados se recogieron por filtración, lavando dos veces con éter, para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 303,2 ($M+H^+$, 100%)

En analogía al Ejemplo 6.31 (a) a (d), el compuesto 6.34 de la siguiente tabla se preparó a partir del ácido sulfínico indicado y el haluro de alquilo, seguido por tratamiento con potasio bis(trimetilsilil)amida, reacción con terc-butil-1-piperazina carboxilato y desprotección con HCl en dioxano:

| Ej N° | Nombre sistemático | Mat. de partida | PM enc. (M+H) |
|---|---|---|---|
| 6.34 | 1-(4-Ciclopropanosulfonil-2,5-difluoro-fenil)-piperazina hidrocloruro | Ácido 2,4,5-trifluoro-bencenosulfínico y 2-yodopropano | 303,1 |

**Ejemplo 6.35**

**Preparación de rac-2-Metil-1-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina hidrocloruro**

(a) rac-3-Metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

A 1-bromo-4-trifluorometil-benceno (1 g), rac-3-Metil-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g), en tolueno (10 mL) se le añadió *terc*-butilato de sodio (0,6 g), 2-(diciclohexilfosino)bifenilo (31 mg), y tris(dibencilidenacetona)Pd-$CHCl_3$ (23 mg). La mezcla de reacción se extra-

jo entonces a 80°C toda la noche. Se añadió entonces acetato de etilo a la mezcla de reacción. Los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró entonces al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 0,46 g de el compuesto del título. MS (m/e): 345,2 ($M+H^+$, 100%)

(b) rac-2-Metil-1-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina hidrocloruro

A 0,58 mmol de rac-3-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en 3 ml de dioxano se le añadió 8,7 mmol de HCl (como una solución 4M en dioxano) y la mezcla se calentó a 90°C durante 3 h. La mezcla se enfrió entonces a 0°C y se diluyó con 10 ml de éter. Los cristales blancos formados se recogieron por filtración, se lavaron con éter, y se secaron al vacío para proporcionar el compuesto del título.

MS (m/e): 245,1 ($M+H^+$, 100%)

**Ejemplo 6.36**

**Preparación del ácido 5-acetil-2-isopropoxi-benzoico**

(a) 5-Acetil-2-isopropoxi-benzoato de metilo

A 25,8 mmol de metil-5-acetil-2-hidroxibenzoato, 28,3 mmol de 2-propanol y 29,6 mmol de trifenilfosfina en 100 ml de THF se le añadió 28,3 mmol de di-terc-butil azodicarboxilato y la mezcla se agitó a TA durante 90 min. La mezcla se concentró entonces al vacío para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 237,1 ($M+H^+$, 100%)

(b) Ácido 5-acetil-2-isopropoxi-benzoico

A 25,8 mmol de 5-acetil-2-isopropoxi-benzoato de meti-

lo en 100 ml de THF se le añadió 400 mmol de NaOH 2 M ac. y la mezcla se calentó a 80°C durante 2 h. La mezcla se enfrió entonces a TA y se extrajo dos veces con éter. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico ac. al 15% y se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con $Na_2SO_4$. La evaporación al vacío seguido por trituración en éter proporcionó el compuesto del título. MS (m/e): 221,2 ($[M-H]^-$, 100%)

En analogía al Ejemplo 5 los compuestos 472 a 619 de la siguiente tabla se prepararon a partir de los derivados del ácido y los derivados de piperazina:

| Ej N° | Nombre sistemático | Materiales de partida | PM enc ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 472 | 3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-etoxi-bencenosulfonamida | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625-414) y ácido 2-Etoxi-5-sulfamoil-benzoico (JP53050139) | 433,2 |
| 473 | 3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-etoxi-bencenosulfonamida | 2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 980-8835) y ácido 2-Etoxi-5-sulfamoil-benzoico (JP53050139) | 431,3 (M -H) |
| 474 | 3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-etoxi-bencenosulfonamida | 4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y Ácido 2-etoxi-5-sulfamoilbenzoico (JP53050139) | 413,3 (M -H) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 475 | 3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida | 2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO980-8835) y Ácido 2-isobutoxi-5-metilsulfamoil-benzoico (comp. 6.1) | 475,1 |
| 476 | 3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(2,2-dimetil-propoxi)-N-metil-bencenosulfonamida | 2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9808-835) y Ácido 2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metil-sulfamoil-benzoico (compuesto 6.2) | 489,3 |
| 477 | 3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isopropoxi-N-metil-bencenosulfonamida | 2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 9808835) y Ácido 2-isopropoxi-5-metilsulfamoil-benzoico (comp. 6.3) | 461,2 |
| 478 | 3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclopentiloxi-N-metil-bencenosulfonamida | 2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9808-835) y Ácido 2-ciclopentiloxi-5-metilsulfamoil-benzoico (comp.6.4) | 487,3 |
| 479 | 3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida | 2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9808-835) y Ácido 2-ciclobutoxi-5-metilsulfamoil-benzoico (compuesto 6.5) | 473,1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 480 | 3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclopropilmetoxi-N-metil-bencenosulfonamida | 2-Fluoro-4-piperazin-i-il-benzonitrilo (WO 9808835) y ácido 2-Ciclo-propilmetoxi-5-metil-sulfamoil-benzoico (compuesto 6.6) | 473,2 |
| 481 | 3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclobutilmetoxi-N-metil-bencenosulfonamida | 2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 9808835) y ácido 2-Ciclobutil-metoxi-5-metilsulfamoil-benzoico (compuesto 6.7) | 487,3 |
| 482 | 3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-bencenosulfonamida | 2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 9808835) y Ácido 5-metilsulfamoil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoico (compuesto 6.8) | 503,2 |
| 483 | 3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(2-metoxi-etoxi)-N-metil-bencenosulfonamida | 2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 9808835) y Ácido 2-(2-Metoxi-etoxi)-5-metil-sulfamoil-benzoico (compuesto 6.9) | 477,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 484 | 3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-bencenosulfonamida | 2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 9808835) y Ácido 5-metilsulfamoil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benzoico (comp. 6.10) | 515,2 |
| 485 | 3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(2-metoxi-etoxi)-N-metil-bencenosulfonamida | 4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y Ácido 2-(2-metoxi-etoxi)-5-metilsulfamoil-benzoico (compuesto 6.9) | 459,1 |
| 486 | 3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-bencenosulfonamida | 4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y Ácido 5-metilsulfamoil-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoico (comp.6.10) | 497,0 |
| 487 | 3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]N-metil-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-bencenosul-fonamida | 4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y Ácido 5-metilsulfamoil-2-(tetrahidropiran-4-iloxi)benzoico (comp. 6.8) | 485,2 |
| 488 | 3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida | 4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y Ácido 2-isobutoxi-5-metilsulfamoil-benzoico (compuesto 6.1) | 457,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 489 | 3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(2,2-dimetil-propoxi)-N-metil-bencenosulfonamida | 4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y Ácido 2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metilsulfamoil-benzoico (comp.6.2) | 471,1 |
| 490 | 3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isopropoxi-N-metil-bencenosulfonamida | 4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y Ácido 2-isopropoxi-5-metilsulfamoil-benzoico (compuesto 6.3) | 443,2 |
| 491 | 3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclopentiloxi-N-metil-bencenosulfonamida | 4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y Ácido 2-ciclopentiloxi-5-metilsulfamoil-benzoico (compuesto 6.4) | 469,2 |
| 492 | 3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida | 4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y Ácido 2-ciclobutoxi-5-metilsulfamoil-benzoico (compuesto 6.5) | 455,3 |
| 493 | 3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclopropil-metoxi-N-metil-bencenosulfonamida | 4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y Ácido 2-ciclopropil-metoxi-5-metilsulfamoil-benzoico (compuesto 6.6) | 455,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 494 | 3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclobutil-metoxi-N-metil-bencenosulfonamida | 4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y Ácido 2-ciclobutil-metoxi-5-metilsulfamoil-benzoico (compuesto 6.7) | 469,2 |
| 495 | 3-[4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida | 1-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazina (comercial) y ácido 2-Isobutoxi-5-metil-sulfamoil-benzoico (compuesto 6.1) | 528,0 |
| 496 | 4-(2,2-Dimetil-propoxi)-3-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-bencenosulfonamida | 1-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazina (comercial) y ácido 2-(2,2-Dimetil-propoxi)-5-metilsulfamoilbenzoico (compuesto 6.2) | 559,2 (M+NH4+) |
| 497 | 3-[4(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isopropoxi-N-metil-benceno-sulfonamida | 1-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazina (comercial) y 2-Ácido isopropoxi-5-metilsulfamoil-benzoico (compuesto 6.3) | 514,1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 498 | 4-Ciclopentiloxi-3-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-bencenosulfonamida | 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (comercial) y 2-Ácido ciclopentiloxi-5-metilsulfamoil-benzoico (compuesto 6.4) | 557,0 (M+NH4+) |
| 499 | 4-Ciclobutoxi-3-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-bencenosulfonamida | 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 2-ciclobutoxi-5-metilsulfamoil-benzoico (compuesto 6.5) | 526,0 |
| 500 | 4-Ciclopropilmetoxi-3-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-bencenosulfonamida | 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 2-ciclopropilmetoxi-5-metilsulfamoil-benzoico (compuesto 6.6) | 526,0 |
| 501 | 4-Ciclobutilmetoxi-3-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-bencenosulfonamida | 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 2-ciclobutilmetoxi-5-metilsulfamoil-benzoico (compuesto 6.7) | 557,0 (M+NH4+) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 502 | 3-[4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(2-metoxi-etoxi)-N-metil-bencenosulfonamida | 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 2-(2-metoxi-etoxi)-5-metilsulfamoil-benzoico (compuesto 6.9) | 530,1 |
| 503 | 3-[4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-bencenosulfonamida | 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 5-metilsulfamoil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benzoico (comp.6.10) | 585,0 (M+NH4+) |
| 504 | 3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625-414) y Ácido 2-isobutoxi-5-metilsulfamoil-benzoico (compuesto 6.1) | 475,0 |
| 505 | 3[4(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(2,2-dimetil-propoxi)-N-metilbenceno-sulfonamida | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625-414) y Ácido 2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metil-sulfamoil-benzoico (compuesto 6.2) | 489,0 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 506 | 3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isopropoxi-N-metil-bencenosulfonamida | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y Ácido 2-isopropoxi-5-metilsulfamoil-benzoico (compuesto 6.3) | 478,0 (M+NH4+) |
| 507 | 3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclopentiloxi-N-metil-bencenosulfonamida | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625-414) y Ácido 2-ciclopentiloxi-5-metil-sulfamoil-benzoico (comp.6.4) | 487,1 |
| 508 | 3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625-414) y Ácido ciclobutoxi-5-metilsul-famoil-benzoico (compuesto 6.5) | 472,8 |
| 509 | 3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclopropilmetoxi-N-metil-bencenosulfonamida | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625-414) y Ácido 2-ciclopropilmetoxi-5-metil-sulfamoil-benzoico (compuesto 6.6) | 472,8 |
| 510 | 3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclobutilmetoxi-N-metil-bencenosulfonamida | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625-414) y Ácido 2-ciclobutilmetoxi-5-metilsulfamoil-benzoico (comp.6.7) | 487,1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 511 | 3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-bencenosulfonamida | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y ácido 5-Metilsulfamoil-2-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-benzoico (compuesto 6.8) | 503,0 |
| 512 | 3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(2-metoxietoxi)-N-metil-bencenosulfona-mida | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y Ácido 2-(2-metoxi-etoxi)-5-metil-sulfamoil-benzoico (compuesto 6.9) | 477,1 |
| 513 | 3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-bencenosulfonamida | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y Ácido 5-metil-sulfamoil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benzoico (compuesto 6.10) | 515,1 |
| 514 | 3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida | 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) y Ácido 2-isobutoxi-5-metilsulfamoil-benzoico (comp.6.1) | 492,1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 515 | 3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(2,2-dimetil-propoxi)-N-metil-bencenosulfonamida | 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) y Ácido 2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metilsulfamoil-benzoico (compuesto 6.2) | 506,3 |
| 516 | 3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isopropoxi-N-metil-bencenosulfonamida | 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) y Ácido 2-isopropoxi-5-metilsulfamoil-benzoico (comp.6.3) | 478,2 |
| 517 | 3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclopentiloxi-N-metil-bencenosulfonamida | 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) y Ácido 2-ciclopentiloxi-5-metil-sulfamoil-benzoico (compuesto 6.4) | 504,2 |
| 518 | 3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida | 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) y Ácido 2-Ciclobutoxi-5-metil-sulfamoil-benzoico (compuesto 6.5) | 590,6 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 519 | 3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclopropilmetoxi-N-metil-benceno-sulfonamida | 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) y Ácido 2-ciclopropilmetoxi-5-metilsulfamoil-benzoico (compuesto 6.6) | 490,2 |
| 520 | 3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclobutilmetoxi-N-metil-bencenosulfonamida | 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) y Ácido 2-ciclobutilmetoxi-5-metil-sulfamoil-benzoico (compuesto 6.7) | 504,2 |
| 521 | 3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-(tetrahidro-piran-4-iloxi)-bencenosulfonamida | 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) y Ácido 5-metilsulfamoil-2-(tetra-hidro-piran-4-iloxi)-benzoico (compuesto 6.8) | 520,3 |
| 522 | 3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(2-metoxi-etoxi)-N-metil-benceno-sulfonamida | 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) y Ácido 2-(2-Metoxi-etoxi)-5-metil-sulfamoil-benzoico (compuesto 6.9) | 494,2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 523 | 3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-bencenosulfonamida | 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO9714690) y Ácido 5-metilsulfamoil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benzoico (comp. 6.10) | 532,2 |
| 524 | 4-Isobutoxi-N-metil-3-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosul-fonamida | 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 2-isobutoxi-5-metilsulfamoil-benzoico (comp.6.1) | 500,2 |
| 525 | 4-(2,2-Dimetil-propoxi)-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-benceno-sulfonamida | 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metil-sulfamoil-benzoico (compuesto 6.2) | 514,2 |
| 526 | 4-Isopropoxi-N-metil-3-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida | 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 2-isopropoxi-5-metilsulfamoil-benzoico (comp. 6.3) | 486,2 |
| 527 | 4-Ciclopentiloxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-benceno-sulfonamida | 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 2-ciclopentiloxi-5-metil-sulfamoil-benzoico (compuesto 6.4) | 512,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 528 | 4-Ciclobutoxi-N-metil-3-[4-(4-trifluoro-metil-fenil)-pipera-zina-1-carbonil]-benceno-sulfonamida | 1-(4-Trifluorometil-fe-nil)-piperazina (comer-cial) y Ácido 2-ciclo-butoxi-5-metilsulfamoil-benzoico (compuesto 6.5) | 498,2 |
| 529 | 4-Ciclopropilmetoxi-N-metil-3-[4-(4-tri-fluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-benceno-sulfonamida | 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (co-mercial) y Ácido 2-ciclo-propilmetoxi-5-metil-sulfamoil-benzoico (compuesto 6.6) | 498,2 |
| 530 | 4-Ciclobutilmetoxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-benceno-sulfonamida | 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (co-mercial) y ácido 2-Ciclobutilmetoxi-5-metil-sulfamoil-benzoico (compuesto 6.7) | 512,3 |
| 531 | N-Metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-bencenosulfonamida | 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (co-mercial) y Ácido 5-metilsulfamoil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benzoico (comp. 6.10) | 540,2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 532 | 3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencenosulfonamida | 2-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO 9808835) y Ácido 5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (comp.6.11) | 501,1 |
| 533 | 3-[4-(4-Ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencenosulfonamida | 4-Piperazin-1-il-benzonitrilo (comercial) y Ácido 5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (compuesto 6.11) | 483,3 |
| 534 | 3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencenosulfonamida | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625-414) y Ácido 5-metil-sulfamoil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (compuesto 6.11) | 501,1 |
| 535 | 3-[4-(4-Acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencenosulfonamida | 1-(3-Fluoro-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (WO-9714690) y Ácido 5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-benzoico (compuesto 6.11) | 518,2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 536 | 3-[4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencenosulfonamida | 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (comp. 6.11) | 554,1 |
| 537 | N-Metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-benceno-sulfonamida | 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 5-metil-sulfamoil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (comp. 6.11) | 526,0 |
| 538 | [4-(4-Etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-fenil)-metanona | 1-(4-Etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazina (compuesto 6.12) y Ácido 2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 513,3 |
| 539 | {4-[4-(Butano-1-sulfonil)-2-fluoro-fenil]-piperazin-1-il}-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-[4-(Butano-1-sulfonil)-2-fluoro-fenil]-piperazina (compuesto 6.13) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 541,0 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 540 | 4-[4-(5-Ciclopropano-sulfonil-2-isopro-poxi-benzoil)-pipe-razin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) y ácido 5-Ciclopropanosulfonil-2-isopropoxi-benzoico (compuesto 6.14) | 472,3 |
| 541 | (5-Ciclopropanosulfo-nil-2-isopropoxi-fenil)-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-trifluoro-metil-fenil)-piperazina (Compuesto 1.1) y Ácido 5-ciclopropanosulfonil-2-isopropoxi-benzoico (compuesto 6.14) | 515,4 |
| 542 | (5-Ciclopropanosulfo-nil-2-isobutoxi-fenil)-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-pipera-zina (comercial) y Ácido 5-ciclopropanosulfonil-2-isobutoxi-benzoico (compuesto 6.15) | 539,5 |
| 543 | 4-[4-(5-Ciclopropano-sulfonil-2-isobutoxi-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625-414) y Ácido 5-ciclopro-panosulfonil-2-isobuto-xi-benzoico (comp. 6.15) | 486,5 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 544 | (5-Ciclopropanosulfonil-2-isobutoxi-fenil)-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (Compuesto 1.1) y Ácido 5-ciclopropanosulfonil-2-isobutoxi-benzoico (compuesto 6.15) | 529,4 |
| 545 | (2-Ciclopentiloxi-5-ciclopropanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 2-ciclopentiloxi-5-ciclopropanosulfonil-benzoico (compuesto 6.16) | 551,3 |
| 546 | 4-[4-(2-Ciclopentiloxi-5-ciclopropanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625-414) y Ácido 2-ciclopentiloxi-5-ciclopropanosulfonil-benzoico (compuesto 6.16) | 498,3 |
| 547 | (2-Ciclopentiloxi-5-ciclopropanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (Compuesto 1.1) y ácido 2-Ciclopentiloxi-5-ciclo-propanosulfonil-benzoico (comp. 6.16) | 541,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 548 | (5-Ciclopropanosulfonil-2-ciclopropil-metoxi-fenil)-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 5-ciclopropanosulfonil-2-ciclopropilmetoxi-benzoico (comp. 6.17) | 537,4 |
| 549 | 4-[4-(5-Ciclopropanosulfonil-2-ciclopropilmetoxi-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625-414) y Ácido 5-ciclopropanosulfonil-2-ciclopropil-metoxi-benzoico (compuesto 6.17) | 484,5 |
| 550 | (5-Ciclopropanosulfonil-2-ciclopropil-metoxi-fenil)-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (Compuesto 1.1) y Ácido 5-ciclopropanosulfonil-2-ciclopropilmetoxi-benzoico (comp. 6.17) | 527,3 |
| 551 | (2-Ciclobutoxi-5-ciclopropanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 2-ciclobutoxi-5-ciclopropanosulfonil-benzoico (compuesto 6.18) | 537,4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 552 | (5-Ciclopropanosulfonil-2-isopropoxi-fenil)-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 5-ciclopropanosulfonil-2-isopropoxi-benzoico (compuesto 6.14) | 525,3 |
| 553 | rac-3-[4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-bencenosulfonamida | 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido rac-5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 6.19) | 585,1 (M+NH4+) |
| 554 | rac-N-Metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1carbonil] bencenosulfonamida | 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido rac-5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (comp. 6.19) | 557,2 (M+NH4+) |
| 555 | rac-3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-bencenosulfonamida | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625-414) y Ácido rac-5-metilsulfamoil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi)-benzoico (comp. 6.19) | 532,3 (M+NH4+) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 556 | [4-(4-Ciclopropano-sulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-(4-Ciclopropanosulfo-nil-2-fluoro-fenil)-piperazina (comp. 6.20) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 542,2 (M+NH4+) |
| 557 | rac-3-[4-(4-Ciano-2,5-difluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-bencenosulfonamida | Ácido 2,5-difluoro-4-piperazin-1-il-benzo-nitrilo-trifluoro-acético (compuesto 2.8) y Ácido rac-5-metilsul-famoil-2-(2,2,2-tri-fluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (comp. 6.19) | 550,1 (M+NH4+) |
| 558 | rac-3-[4-(4-Ciano-2,3-difluoro-fenil)-piperazina-1-carbo-nil]-N-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-bencenosulfonamida | Ácido 2,3-difluoro-4-piperazin-1-il-benzo-nitrilo-trifluoro-acético (comp. 2.7) y Ácido rac-5-metilsulfa-moil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 6.19) | 550,1 (M+NH4+) |
| 559 | {4-[2-Fluoro-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-[2-Fluoro-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pipe-razina (compuesto 6.21) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 544,3 (M+NH4+) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 560 | [4-(4-Ciclopropil-metanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-fenil)-metanona | 1-(4-Ciclopropilmetano-sulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazina (comp. 6.22) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosul-fonil-benzoico (compuesto 1.2) | 556,2 (M+NH4+) |
| 561 | {4-[2-Fluoro-4-(2-metoxi-etanosulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-(2-iso-propoxi-5-metano-sulfonil-fenil)-metanona | 1-[2-Fluoro-4-(2-metoxi-etanosulfonil)-fenil]-piperazina (compuesto 6.23) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 560,3 (M+NH4+) |
| 562 | (2-Ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etano-sulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazina (compuesto 6.12) y Ácido 2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.4) | 542,2 (M+NH4+) |
| 563 | (2-Ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etano-sulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazina (compuesto 6.12) y Ácido 2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.6) | 556,1 (M+NH4+) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 564 | (2-Ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etano-sulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazina (compuesto 6.12) y Ácido 2-ciclohexiloxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 3.2) | 570,2 (M+NH4+) |
| 565 | [2-(2,2-Dimetil-propoxi)-5-metanosul-fonil-fenil]-[4-(4-etanosulfonil-2-fluo-ro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazina (compuesto 6.12) y ácido 2-(2,2-Dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 3.3) | 558,2 (M+NH4+) |
| 566 | [4-(4-Etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-pipe-razin-1-il]-(2-isobu-toxi-5-metanosulfo-nil-fenil)-metanona | 1-(4-Etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazina (compuesto 6.12) y Ácido 2-isobutoxi-5-metanosul-fonilbenzoico (comp.1.3) | 544,2 (M+NH4+) |
| 567 | (2-Ciclobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etano-sulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazina (compuesto 6.12) y Ácido 2-ciclobutoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (com-puesto 3.4) | 542,3 (M+NH4+) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 568 | rac-(2-sec-Butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etano-sulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazina (compuesto 6.12) y ácido rac-2-sec-Butoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 3.5) | 544,2 (M+NH4+) |
| 569 | (2-Ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etano-sulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazina (compuesto 6.12) y ácido 2-Ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.12) | 556,1 (M+NH4+) |
| 570 | [4-(4-Ciclobutano-sulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-(4-Ciclobutanosulfo-nil-2-fluoro-fenil)-piperazina hidrocloruro (compuesto 6.24) y Ácido 2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (com-puesto 1.2) | 556,1 (M+NH4+) |
| 571 | [4-(4-Ciclopentano-sulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-(4-Ciclopentanosul-fonil-2-fluoro-fenil)-piperazina hidrocloruro (compuesto 6.25) y Ácido 2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (Com-puesto 1.2) | 570,3 (M+NH4+) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 572 | [4-(4-Ciclopropano-sulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-ciclopropil-metoxi-5-metanosul-fonil-fenil)-metanona | 1-(4-Ciclopropanosul-fonil-2-fluoro-fenil)-piperazina (comp. 6.20) y Ácido 2-ciclopropil-metoxi-5-metano-sulfo-nil-benzoico (comp. 1.4) | 537,2 |
| 573 | (2-Ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-ciclo-propanosulfonil-2-fluoro-fenil)-pipe-razin-1-il]-metanona | 1-(4-Ciclopropanosulfo-nil-2-fluoro-fenil)-pipe-razina (compuesto 6.20) y Ácido 2-ciclo-pentiloxi-5-metanosulfo-nil-benzoico (comp. 1.6) | 568,0 (M+NH4+) |
| 574 | (2-Ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-ciclo-propanosulfonil-2-fluoro-fenil)-pipe-razin-1-il]-metanona | 1-(4-Ciclopropanosulfo-nil-2-fluoro-fenil)-piperazina (comp. 6.20) y Ácido 2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 3.2) | 582,1 (M+NH4+) |
| 575 | [4-(4-Ciclopropano-sulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metano-sulfonil-fenil]-metanona | 1-(4-Ciclopropanosulfo-nil-2-fluoro-fenil)-piperazina (compuesto 6.20) y Ácido 2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 3.3) | 570,2 (M+NH4+) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 576 | (2-Ciclobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-ciclo-propanosulfonil-2-fluoro-fenil)-pipe-razin-1-il]-metanona | 1-(4-Ciclopropanosulfo-nil-2-fluoro-fenil)-piperazina (comp. 6.20) y Ácido 2-ciclobutoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 3.4) | 536,9 |
| 577 | {4-[2-Fluoro-4-(3,3,3-trifluoro-propano-1-sulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-[2-Fluoro-4-(3,3,3-trifluoro-propano-1-sulfonil)-fenil]-pipe-razina (compuesto 6.26) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 581,0 |
| 578 | [4-(4-Ciclopropano-sulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-(4-Ciclopropanosul-fonil-2-fluoro-fenil)-piperazina (compuesto 6.20) y Ácido 2-isobu-toxi-5-metanosulfo-nil-benzoico (compuesto 1.3) | 556,1 (M+NH4+) |
| 579 | {4-[2-Fluoro-4-(tetrahidro-piran-4-sulfonil)-fenil]-pi-perazin-1-il}-(2-iso-propoxi-5-metano-sul-fonil-fenil)-metanona | 1-[2-Fluoro-4-(tetra-hidro-piran-4-sulfonil)-fenil]-piperazina (com-puesto 6.27) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosul-fonilbenzoico (comp.1.2) | 586,2 (M+NH4+) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 580 | (2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-{4-[2-fluoro-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-metanona | 1-[2-Fluoro-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina (compuesto 6.21) y Ácido 2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-benzoico (comp. 2.19) | 558,2 (M+NH4+) |
| 581 | (2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazina (compuesto 6.12) y Ácido 2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.19) | 544,2 (M+NH4+) |
| 582 | (2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-ciclopropanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Ciclopropanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazina (compuesto 6.20) y Ácido 2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-benzoico (comp. 2.19) | 556,1 (M+NH4+) |
| 583 | {4-[2-Fluoro-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona | 1-[2-Fluoro-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pipera-zina (compuesto 6.21) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (compuesto 1.5) | 584,1 (M+NH4+) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 584 | [4-(4-Etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metano-sulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(4-Etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazina (compuesto 6.12) y ácido 5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (Compuesto 1.5) | 570,3 (M+NH4+) |
| 585 | [4-(4-Ciclopropano-sulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfo-nil-2-(2,2,2-trifluo-ro-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(4-Ciclopropanosulfo-nil-2-fluoro-fenil)-pipe-razina (compuesto 6.20) y Ácido 5-metano-sulfonil-2-(2,2,2-tri-fluoro-etoxi)-benzoico (Compuesto 1.5) | 582,1 (M+NH4+) |
| 586 | rac{4-[2-Fluoro-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-[5-metanosulfo-nil-2-(2,2,2-trifluo-ro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona | 1-[2-Fluoro-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-pipe-razina (compuesto 6.21) y Ácido rac-5-metano-sulfonil-2-(2,2,2-tri-fluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (comp. 3.1) | 598,2 (M+NH4+) |
| 587 | rac-[4-(4-Etanosulfo-nil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(4-Etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazina (compuesto 6.12) y ácido rac-5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 584,1 (M+NH4+) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 588 | rac-[4-(4-Ciclopropanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(4-Ciclopropanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazina (compuesto 6.20) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi) benzoico (comp.3.1) | 596,2 (M+NH4+) |
| 589 | [4-(4-Ciclohexanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-(4-Ciclohexanosulfonil-2-fluoro-fenil)-pipera-zina (comp. 6.28) y Ácido 2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 584,3 (M+NH4+) |
| 590 | {4-[2,3-Difluoro-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-[2,3-Difluoro-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina hidrocloruro (compuesto 6.29) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 545,2 |
| 591 | [4-(4-Etanosulfonil-2,3-difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-fenil)-metanona | 1-(4-Etanosulfonil-2,3-difluoro-fenil)-pipera-zina hidrocloruro (comp. 6.30) y Ácido 2-isopro-poxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 531,1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 592 | [4-(4-Ciclopropano-sulfonil-2,3-difluo-ro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-(4-Ciclopropanosulfo-nil-2,3-difluoro-fenil)-piperazina hidrocloruro (compuesto 6.31) y Ácido 2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-benzoico (Com-puesto 1.2) | 543,3 |
| 593 | {4-[2,5-Difluoro-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-[2,5-Difluoro-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina hidro-cloruro (compuesto 6.32) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 545,2 |
| 594 | [4-(4-Etanosulfonil-2,5-difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metano-sulfonil-fenil)-metanona | 1-(4-Etanosulfonil-2,5-difluoro-fenil)-pipera-zina hidrocloruro (comp. 6.33) y Ácido 2-isopro-poxi-5-metano-sulfonil-benzoico (compuesto 1.2) | 531,1 |
| 595 | [4-(4-Ciclopropano-sulfonil-2,5-difluo-ro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 1-(4-Ciclopropanosulfo-nil-2,5-difluoro-fenil)-piperazina hidrocloruro (comp. 6.34) y Ácido 2-Isopropoxi-5-metanosul-fonilbenzoico (comp.1.2) | 543,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 596 | (2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-ciclobutanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Ciclobutanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazina hidrocloruro (compuesto 6.24) y Ácido 2-terc-Butoxi-5-metanosulfonilbenzoico(comp.2.19) | 553,6 |
| 597 | (2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-{4-[2,3-difluoro-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-metanona | 1-[2,3-Difluoro-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina hidrocloruro (compuesto 6.29) y Ácido 2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.19) | 503,1 (M-tBu+H) |
| 598 | (2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etanosulfonil-2,3-difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Etanosulfonil-2,3-difluoro-fenil)-piperazina hidrocloruro (compuesto 6.30) y ácido 2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.19) | 489,2 (M-tBu+H) |
| 599 | (2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-ciclopropanosulfonil-2,3-difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Ciclopropanosulfonil-2,3-difluoro-fenil)-piperazina hidrocloruro (compuesto 6.31) y ácido 2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.19) | 501,1 (M-tBu+H) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 600 | (2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-{4-[2,5-difluoro-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-metanona | 1-[2,5-Difluoro-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina hidrocloruro (compuesto 6.32) y Ácido 2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.19) | 503,2 (M-tBu+H) |
| 601 | (2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etano-sulfonil-2,5-difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Etanosulfonil-2,5-difluoro-fenil)-piperazina hidrocloruro (compuesto 6.33) y ácido 2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.19) | 489,1 (M-tBu+H) |
| 602 | (2-terc-Butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-ciclopropano-sulfonil-2,5-difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | 1-(4-Ciclopropanosulfonil-2,5-difluoro-fenil)-piperazina hidrocloruro (compuesto 6.34) y Ácido 2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 2.19) | 501,3 (M-tBu+H) |
| 603 | [4-(4-Ciclobutano-sulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(4-Ciclobutanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazina hidrocloruro (compuesto 6.24) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (Compuesto 1.5) | 579,1 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 604 | {4-[2,3-Difluoro-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona | 1-[2,3-Difluoro-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina hidrocloruro (compuesto 6.29) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (Compuesto 1.5) | 602,2 (M+NH4+) |
| 605 | [4-(4-Etanosulfonil-2,3-difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)fenil]-metanona | 1-(4-Etanosulfonil-2,3-difluoro-fenil)-piperazina hidrocloruro (compuesto 6.30) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)benzoico (Compuesto 1.5) | 571,2 |
| 606 | [4-(4-Ciclopropano-sulfonil-2,3-difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metano-sulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(4-Ciclopropanosulfonil-2,3-difluoro-fenil)-piperazina hidrocloruro (compuesto 6.31) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (compuesto 1.5) | 600,2 (M+NH4+) |
| 607 | {4-[2,5-Difluoro-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona | 1-[2,5-Difluoro-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina hidrocloruro (compuesto 6.32) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (Compuesto 1.5) | 602,3 (M+NH4+) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 608 | [4-(4-Etanosulfonil-2,5-difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]metanona | 1-(4-Etanosulfonil-2,5-difluoro-fenil)-piperazina hidrocloruro (compuesto 6.33) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (Compuesto 1.5) | 588,3 (M+NH4+) |
| 609 | [4-(4-Ciclopropano-sulfonil-2,5-difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(4-Ciclopropanosulfonil-2,5-difluoro-fenil)-piperazina hidrocloruro (compuesto 6.34) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (Compuesto 1.5) | 600,2 (M+NH4+) |
| 610 | rac-[4-(4-Ciclobutanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(4-Ciclobutanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazina hidrocloruro (comp. 6.24) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (comp. 3.1) | 593,2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 611 | rac-{4-[2,3-Difluoro-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona | 1-[2,3-Difluoro-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina hidrocloruro (comp. 6.29) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 599,2 |
| 612 | rac-[4-(4-Etanosulfonil-2,3-difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(4-Etanosulfonil-2,3-difluoro-fenil)-piperazina hidrocloruro (compuesto 6.30) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 602,2 (M+NH4+) |
| 613 | rac-[4-(4-Ciclopropanosulfonil-2,3-difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(4-Ciclopropanosulfonil-2,3-difluoro-fenil)-piperazina hidrocloruro (compuesto 6.31) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico ácido (compuesto 3.1) | 614,3 (M+NH4+) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 614 | rac-4-[2,5-Difluoro-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazin-1-il}-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona | 1-[2,5-Difluoro-4-(propano-2-sulfonil)-fenil]-piperazina hidrocloruro (compuesto 6.32) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 616,2 (M+NH4+) |
| 615 | rac-[4-(4-Etanosulfonil-2,5-difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(4-Etanosulfonil-2,5-difluoro-fenil)-piperazina hidrocloruro (compuesto 6.33) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 602,3 (M+NH4+) |
| 616 | rac-[4-(4-Ciclopropanosulfonil-2,5-difluoro-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(4-Ciclopropanosulfonil-2,5-difluoro-fenil)-piperazina hidrocloruro (compuesto 6.34) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 614,3 (M+NH4+) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 617 | [4-(4-Hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona | 4-Piperazin-1-il-fenol (comercial) y Ácido 2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 1.2) | 419,1 |
| 618 | rac-(2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[3-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona | rac-2-Metil-1-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina hidrocloruro (comp. 6.35) y Ácido 2-Isopropoxi-5-metanosulfonilbenzoico (comp.1.2) | 485,2 |
| 619 | 1-{4-Isopropoxi-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-fenil}-etanona | 1-(4-Trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial) y Ácido 5-acetil-2-isopropoxi-benzoico (comp. 6.36) | 435,2 |

**Ejemplo 6.37**

**Preparación del ácido 4-isopropoxi-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-benzoico**

(a) 4-Isopropoxi-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-benzonitrilo

A una solución de 3,6 mmol de ácido 5-ciano-2-isopropoxi-benzoico (Compuesto 1.13) en 20 ml de THF se le añadieron 4,0 mmol de TBTU, 21,6 mmol de N-etildiisopropil-amina y 4,0 mmol de 1-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina (comercial). La reacción se extrajo entonces a TA durante 16 h, se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano

1:1) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 418,3 ($M+H^+$, 100%)

(b) Ácido 4-isopropoxi-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-benzoico

A 3,2 mmol de 4-isopropoxi-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-benzonitrilo en 15 ml de etanol se le añadió 30 mmol de NaOH ac. 2M y la mezcla se calentó a 85°C durante 16 h. La mezcla se enfrió entonces a TA, se diluyó con agua y se acidificó a pH 1 con HCl conc., y luego se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con $Na_2SO_4$, se concentraron al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: metanol/diclorometano 5:95) para proporcionar el compuesto del título.MS (m/e): 435,3 ($[M-H]^-$, 100%)

**Ejemplo 620**

**Preparación de 4-isopropoxi-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-benzoato de metilo**

A 0,3 mmol del ácido 4-isopropoxi-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-benzoico en 2 ml de DMF se le añadió 0,4 mmol de CDI y la mezcla se calentó a 50°C durante 30 min. Se le añadió entonces 5,2 mmol de metanol y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se enfrió entonces a temperatura ambiente, se concentró al vacío, y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano 1:4) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 451,2 ($M+H^+$, 100%)

**Ejemplo 621**

**Preparación de la 4-isopropoxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-benzamida**

A 0,3 mmol del ácido 4-isopropoxi-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-benzoico en 2 ml de DMF se le añadió 0,4 mmol de CDI y la mezcla se calentó a 50°C durante 30 min. Se añadió entonces 5,2 mmol de metilamina (solución ac. al 41%) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se enfrió entonces a temperatura ambiente, se concentró al vacío, y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 450,1 ($M+H^+$, 100%)

**Ejemplo 6.38**

**Preparación de la 3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-hidroxi-bencenosulfonamida**

(a) Ácido 2-hidroxi-5-sulfamoil-benzoico

Se burbujeó gas amoníaco a través de una solución de 107 mmol de ácido 5-clorosulfonil-2-hidroxi-benzoico en 250 ml de acetona a 0°C durante 2 h. Entonces se burbujeó argón gas a través de la mezcla de reacción durante 1 h para purgar el exceso de amoniaco. La mezcla se diluyó entonces con agua, el pH se ajustó a pH 14 por adición de una solución ac. 5M de NaOH, y la mezcla se extrajo entonces con éter/acetato de etilo (1:1). La fase acuosa se acidificó con HCl concentrado, saturado con NaCl, y se extrajo dos veces con THF. Los extractos combinados de THF se secaron con $Na_2SO_4$. La evaporación del disolvente al vacío seguido por el secado del residuo por calentamiento a 60°C toda la

noche al vacío proporcionó el compuesto del título. MS (m/e): 216,1 ([M-H]$^-$, 100%)

(b) 2-Hidroxi-5-sulfamoil-benzoato de metilo

A 62 mmol del ácido 2-hidroxi-5-sulfamoil-benzoico en 80 ml de THF se le añadió 80 mmol de CDI y la mezcla se calentó a 50°C durante 1 h. Se añadió entonces 616 mmol de metanol y la mezcla se calentó a 50°C durante 16 h. La mezcla se enfrió entonces a temperatura ambiente, se concentró al vacío, y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyente: diclorometano/metanol 20:1). Las fracciones que contenían producto se concentraron al vacío y el residuo se suspendió en acetato de etilo y se lavó con solución ac. de NaHCO3. La fase orgánica se secó con $Na_2SO_4$ y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 230,2 ([M-H]$^-$, 100%)

(c) 2-(4-Metoxi-benciloxi)-5-sulfamoil-benzoato de metilo

A 4,8 mmol de 2-hidroxi-5-sulfamoil-benzoato de metilo, 5,2 mmol de 4-metoxibencil alcohol y 5,2 mmol de trifenilfosfina en 8 ml de THF se le añadió 5,2 mmol de di-terc-butil azodicarboxilato y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se concentró entonces al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de acetato de etilo/heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 350,2 ([M-H]$^-$, 100%)

(d) Ácido 2-(4-metoxi-benciloxi)-5-sulfamoil-benzoico

A 2,5 mmol de 2-(4-metoxi-benciloxi)-5-sulfamoil-benzoato de metilo en 6 ml de THF se le añadió 5 mmol de NaOH ac. 2M y la mezcla se calentó a 60°C durante 30 min.

La mezcla se enfrió entonces a TA y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase acuosa se acidificó a pH 1 con HCl 5M ac. y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturado ac. y se secaron con $Na_2SO_4$. La evaporación al vacío proporcionó el compuesto del título. MS (m/e): 336,1 ($[M-H]^-$, 100%)

(e) (3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(4-metoxi-benciloxi)-bencenosulfonamida

A una solución de 3,5 mmol de ácido 2-(4-metoxi-benciloxi)-5-sulfamoil-benzoico en 4 ml de dimetilformamida y 12 ml de THF se le añadieron 5,3 mmol de TBTU, 17,5 mmol de N-etildiisopropilamina y 3,5 mmol de 3-fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414). La reacción se extrajo entonces a TA durante 1 h, se concentró al vacío, y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de acetato de etilo/heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 525,1 ($M+H^+$)

(f) (3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-hidroxi-bencenosulfonamida

Se burbujeó hidrógeno gas a través de una solución de 1,0 mmol de (3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(4-metoxi-benciloxi)-bencenosulfonamida en 40 ml de THF que contiene 50 mg de 10% paladio sobre carbón y unas cuantas gotas de ácido acético durante 6 h a TA. La mezcla de reacción se purgó con argón, se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: gradiente de metanol/diclorometano) para proporcionar

el compuesto del título. MS (m/e): 403,1 ([M-H]$^-$, 100%)

En analogía al Ejemplo 6.38(e) y (f), los compuestos 6.39 y 6.40 de la siguiente tabla se prepararon a partir de ácido 2-(4-metoxi-benciloxi)-5-sulfamoil-benzoico y la piperazina apropiada, seguido por hidrogenolisis con paladio catalítico sobre carbón:

| Ej N° | Nombre | piperazina | MS (m/e) |
|---|---|---|---|
| 6.39 | 3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-hidroxi-bencenosulfonamida | 3-Fluoro-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414) | 403,1 (M -H) |
| 6.40 | 3-[4-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-hidroxi-bencenosulfonamida | 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (comercial) | 456,2 (M -H) |

**Ejemplo 622**

**Preparación de la 3-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isobutoxi-bencenosulfonamida**

A 0,1 mmol de (3-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-hidroxi-bencenosulfonamida (compuesto 6.38), 0,5 mmol 2-metil-1-propanol y 0,3 mmol de difenil-2-piridilfosfina en 4 ml de THF se le añadió 0,3 mmol de di-terc-butil azodicarboxilato y la mezcla se agitó a 60°C durante 4 h. La mezcla se diluyó entonces con acetato de etilo y se lavó dos veces con HCl ac. 5 M y luego con una solución saturada ac. de NaCl. La fase orgánica se secó entonces con $Na_2SO_4$, y se concentró al vacío. El residuo se

trituró en éter para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 459,2 ([M-H]$^-$, 100%)

En analogía al Ejemplo 622, los compuestos 623 a 632 de la siguiente tabla se prepararon a partir de los compuestos 6.38 a 6.40 y el alcohol apropiado:

| Ej N° | Nombre | Materiales de partida | PM enc ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 623 | 3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclo-pentiloxi-benceno-sulfonamida | 3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-hidroxi-benceno-sulfonamida (comp. 6.38) y ciclopentanol | 471,3 (M-H) |
| 624 | 3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida | 3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-hidroxi-bencenosulfonamida (compuesto 6.39) y 2-propanol | 445,2 (M-H) |
| 625 | 3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isobutoxi-benceno-sulfonamida | 3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-hidroxi-benceno-sulfonamida (comp. 6.39) y 2-metil-1-propanol | 459,2 (M-H) |
| 626 | 3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclo-pentiloxi-benceno-sulfonamida | 3-[4-(4-Ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-hidroxi-benceno-sulfonamida (compuesto 6.39) y ciclopentanol | 471,3 (M-H) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 627 | 3-[4-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isobutoxi-benceno-sulfonamida | 3-[4-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-pipera-zina-1-carbonil]-4-hidroxibencenosulfona-mida (compuesto 6.40) y 2-metil-1-propanol | 512,3 (M-H) |
| 628 | 4-Ciclopentiloxi-3-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-benceno-sulfonamida | 3-[4-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-pipera-zina-1-carbonil]-4-hidro-xibencenosulfonamida (compuesto 6.40) y ciclo-pentanol | 524,5 (M-H) |
| 629 | 3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-pipe-razina-1-carbonil]-4-isopropoxi-bencenosulfonamida | 3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-hidroxi-bencenosulfonamida (com-puesto 6.38) y 2-propanol | 445,1 (M-H) |
| 630 | 3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-pipe-razina-1-carbonil]-4-ciclo-butilmetoxi-benceno-sulfonamida | 3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-car-bonil]-4-hidroxi-benceno-sulfonamida (comp. 6.38) y ciclobutanometanol | 471,3 (M-H) |
| 631 | 3-[4-(2-Fluoro-4-metanosulfonilfnil)-piperazina-1-carbo-nil]-4-isopro-poxi-bencenosulfona-mida | 3-[4-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-pipera-zina-1-carbonil]-4-hidro-xi-bencenosulfona-mida (comp. 6.40) y 2-propanol | 498,4 (M-H) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 632 | 4-Ciclobutilmetoxi-3-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-benceno-sulfonamida | 3-[4-(2-Fluoro-4-metano-sulfonil-fenil)-pipera-zina-1-carbonil]-4-hidroxi-bencenosulfona-mida (compuesto 6.40) y Ciclobutanometanol | 524,5 (M-H) |

**Ejemplo 7.1:**

**Preparación de la 3-piperazin-1-il-5-trifluorometil-piridazina**

(a)-3-Cloro-5-trifluorometil-piridazina

5-Trifluorometil-piridazin-3-ol [244268-34-6 (1g) se le añadió a una solución de fosforiloxicloruro y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 hora. Tras dicho tiempo, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en hielo y tras 5 minutos se extrajo dos veces a partir de la solución acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se destiló en un aparato Kugelrohr (pe= 80-100°C @ 12 mBar) para proporcionar el compuesto del título (0,26 g). MS (m/e): 182,0

(b) 4-(5-Trifluorometil-piridazin-3-il)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

3-Cloro-5-trifluorometil-piridazina (200 mg) se le añadió a piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (231 mg) en dimetilacetamida (3mL) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 3 horas. Tras dicho tiempo la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. El sólido se eliminó por fil-

tración y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró entonces al vacío y luego se purificó por cromatografía en columna ($SiO_2$, Heptano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título como un sólido blanco (364 mg). MS (m/e): 333,4 ($M+H^+$, 100%)

(c) 3-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-piridazina

4-(5-Trifluorometil-piridazin-3-il)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (45mg) se disolvió en diclorometano (0,5 mL) y se le añadió ácido trifluoroacético (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos antes de ser concentrado al vacío para proporcionar el compuesto del título bruto que se utilizó directamente en el siguiente paso sin más purificación o análisis.

**Ejemplo 7.2:**

**Preparación del ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-benzoico**

Al ácido 2-Fluoro-5-metanosulfonil-benzoico (247569-56-8) (600 mg) en dimetilacetamida (10 mL) se le añadió carbonato de cesio a 170°C. Se añadió primero 2-trifluorometil-propanol (0,94 mL) a la mezcla de reacción seguido por 0,47 mL adicionales cada 24 horas. Tras un total de 72 horas, la mezcla de reacción se acidificó por adición de ácido fórmico, se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título como un sólido marrón claro (897 mg). MS (m/e): 325,3. (M-H, 100%)

**Ejemplo 7.3:**

**Preparación de 5-Metanosulfonil-2-piperazin-1-il-pirimidina**

(a) Cloruro de 3-dimetilamino-2-metanosulfonil-alilidendimetil-amonio;

Al ácido sulfonil-acético (1,5g) en dimetilformamida se le añadió lentamente oxicloruro de fósforo durante 5 minutos y la reacción se agitó entonces a 70°C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se vertió directamente sobre una columna corta de cromatografía ($SiO_2$, 100 g) eluyendo sucesivamente con 500 mL de EtOAc, THF, EtOAc/EtOH (50/50), EtOH y finalmente MeOH para proporcionar el compuesto del título (1,58g). MS (m/e): 204,9 ($M^+$).

(b) 5-Metanosulfonil-2-piperazin-1-il-pirimidina

El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 2.25 usando cloruro de 3-dimetilamino-2-metanosulfonil-alilidendimetil-amonio como material de partida. MS (m/e): 243,1 ($M+H^+$, 100%).

**Ejemplo 7.4:**

**Preparación del ácido 1-(5-metanosulfonil-piridin-2-il)-piperazina trifluoro-acético**

El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 7.1 (b-c) a partir de la 2-bromo-5-(metanosulfonil) piridina y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. MS (m/e): 242,1 ($M+H^+$, 100%)

En analogía al Ejemplo 5, los compuestos 633 a 644 de la siguiente tabla se prepararon a partir de los derivados del ácido y los derivados de piperazina:

| Ej N° | Nombre sistemático | Materiales de partida | PM enc (MH⁺) |
|---|---|---|---|
| 633 | rac-[5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridazin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona | 3-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-piridazina (compuesto 7.1) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 527,0 |
| 634 | [5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-pirimidina (compuesto 2.25) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-benzoico (compuesto 7.2) | 541,0 |
| 635 | [5-Metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-pirimidina (compuesto 2.25) y Ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 5.6) | 527,2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 636 | [5-Metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-pirimidina (compuesto 2.25) y Ácido 5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 5.7) | 527,2 |
| 637 | [4-(3-Fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-metanona | 1-(3-Fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (compuesto 5.5) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-benzoico (compuesto 7.2) | 558,2 |
| 638 | [5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-pirimidina (compuesto 2.25) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico (Compuesto 1.5) | 513,3 |
| 639 | (2-Ciclopropil-metoxi-5-metanosulfonil-fe-nil)-[4-(5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona | 2-Piperazin-1-il-5-trifluorometil-pirimidina (compuesto 2.25) y Ácido 2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.4) | 485,4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 640 | [4-(2,5-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-metanona | Ácido 1-(2,5-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina-trifluoroacético (compuesto 2.20) y Ácido 5-metano-sulfonil-2-(2,2,2-tri-fluoro-1,1-dimetil-etoxi)-benzoico (compuesto 7.2) | 585,3 |
| 641 | [4-(2,3-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)fenil]metanona | 1-(2,3-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (comp. 5.3) y Ácido 5-metano-sulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-benzoico (compuesto 7.2) | 585,3 |
| 642 | [4-(2,6-Difluoro-4-metanosulfonil-fenil)piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-metanona | Ácido 1-(2,6-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina trifluoro-acético (compuesto 2.23) y Ácido 5-metano-sulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-benzoico (compuesto 7.2) | 585,2 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 643 | rac-[4-(5-Metanosulfonil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona | 5-Metanosulfonil-2-piperazin-1-il-pirimidina (compuesto 7.3) y Ácido rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 537,3 |
| 644 | rac-[4-(5-Metanosulfonil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona | Ácido 1-(5-metanosulfonil-piridin-2-il)-piperazina trifluoro-acético (compuesto 7.4) y Ácido rac-5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 3.1) | 536,3 |

**Ejemplo 645**

**Preparación de la (2-aliloxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona**

El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 62 a partir de (2-Hidroxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (compuesto 2.1) y bromuro de ciclopropilo. MS (m/e): 436,5 ($MH^+$, 100%)

**Ejemplo 7.5:**

**Preparación del ácido 2-benciloxi-5-metanosulfonil-benzoico**

El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 2.10 a partir de metil 5-(metanosulfonil)salicilato y bencilalcohol. MS (m/e): 305,3 (M-H, 100%)

**Ejemplo 646**

**Preparación de la (2-benciloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona**

El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 5 a partir de 1-(3-Fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazina (compuesto 5.5) y ácido 2-Benciloxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 7.5). MS (m/e): 538,4 ($MH^+$, 100%)

**Ejemplo 647**

**Preparación de la (2-benciloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona**

El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 5 a partir de 1-(2-Fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (comercial) y ácido 2-Benciloxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 7.5). MS (m/e): 547,4 ($MH^+$, 100%)

**Ejemplo 648**

**Preparación de la [4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-hidroxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona**

Una mezcla de 0,915 mmol de (2-benciloxi-5-metanosulfo-nil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona, 0,05 mmol de paladio sobre carbón (10%) en 12,5 ml de metanol se hidrogenó a presión atmosférica a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras la adición de cloroformo, la mezcla se filtró y el solvente se evaporó para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 474,3 ($M+NH4^+$, 100%)

. Ejemplo 7.6

**Preparación de 5-Piperazin-1-il-2-trifluorometil-pirimidina**

(a) 5-Cloro-2-trifluorometil-pirimidina

A una solución de 38 mmol de trifluoroacetamidina en 70 ml de acetonitrilo se le añadió 37,92 mmol de ((Z)-2-Cloro-3-dimetilamino-aliliden)-dimetil-amonio hexafluoro fosfato (CAS: 291756-76-8) seguido por 45,5 mmol de trietilamina. La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, luego se vertió sobre agua y se extrajo 3 veces con éter. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtró y se destiló a 760 mm Hg para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 182,2 ($M^+$, 100%)

(b) 4-(2-Trifluorometil-pirimidin-5-il)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

0,26 mmol de 5-Cloro-2-trifluorometil-pirimidina se le añadió a 0,26 mmol de piperazina-1-carboxilato de terc-butilo en 1,5 ml de dimetilacetamida y la mezcla de reacción se agitó a 150°C durante 10 min. en un horno microondas. Tras dicho tiempo la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó entonces por cromatografía en columna ($SiO_2$, Heptano/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título. MS (m/e): 333,2 ($M+H^+$, 100%)

(c) 5-Piperazin-1-il-2-trifluorometil-pirimidina

El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 7.1 (c) a partir del 4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo MS (m/e): 233,0 ($M+H^+$, 100%)

**Ejemplo 7.7**

**Preparación de 5'-Trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo**

(a) 2-Bromo-5-trifluorometil-pirazina

A una suspensión de 0,423 mmol de bromuro de cobre (II) en THF (1 ml) se le añadió gota a gota 0,51 mmol de terc-butilnitrito a 0°C en 2 minutos. Se le añadió gota a gota 0,37 mmol de 5-Trifluorometil-pirazin-2-ilamina (CAS: 69816-38-2; WO9513097) en una solución en THF (0,5 ml) en 5 minutos a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora, a temperatura ambiente durante 21 horas y se paró con agua. La fase acuosa se extrajo con éter. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se filtró y se concentró a presión atmosférica. El residuo se purificó entonces por cromatografía en columna ($SiO_2$, éter) para proporcionar el compuesto del título.

(b) 5'-Trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo

El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 7.6 (b-c) a partir de 2-Bromo-5-trifluorometil-pirazina MS (m/e): 233,0 ($M+H^+$, 100%)

**Ejemplo 7.8**

**Preparación de la 3-piperazin-1-il-6-trifluorometil-piridazina**

El compuesto del título se preparó en analogía al Ejemplo 7.6 (b-c) a partir de 3-Cloro-6-trifluorometil-piridazina (CAS: 258506-68-2). MS (m/e): 233,0 ($M+H^+$, 100%)

En analogía al Ejemplo 5, los compuestos 649 a 660 de la

siguiente tabla se prepararon a partir de los derivados del ácido y los derivados de piperazina:

| Ej Nº | Nombre sistemático | Materiales de partida | PM enc ($MH^+$) |
|---|---|---|---|
| 649 | [5-Metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-piperazin-1-il]-metanona | 5-Piperazin-1-il-2-trifluorometil-pirimidina (compuesto 7.6) y Ácido 5-Metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 5.6) | 527,2 |
| 650 | [5-Metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-piperazin-1-il]-metanona | 5-Piperazin-1-il-2-trifluorometil-pirimidina (compuesto 7.6) y Ácido 5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 5.7) | 527,0 |
| 651 | (2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-piperazin-1-il]-metanona | 5-Piperazin-1-il-2-trifluorometil-pirimidina (compuesto 7.6) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (Compuesto 1.2) | 473,0 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 652 | [5-Metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-(5'-trifluorometil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-metanona | 5'-Trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo (comp. 7.7) y Ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 5.6) | 527,2 |
| 653 | [5-Metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-(5'-trifluorometil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-metanona | 5'-Trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil (compuesto 7.7) y Ácido 5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 5.7) | 527,2 |
| 654 | (2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-(5'-trifluorometil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-metanona | 5'-Trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil (compuesto 7.7) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 1.2) | 473,4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 655 | [5-Metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona | 3-Piperazin-1-il-6-trifluorometil-piridazina (compuesto 7.8) y Ácido 5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 5.6) | 527,3 |
| 656 | (2-Isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona | 3-Piperazin-1-il-6-trifluorometil-piridazina (compuesto 7.8) y Ácido 2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoico (compuesto 1.2) | 473,3 |
| 657 | [5-Metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona | 3-Piperazin-1-il-6-trifluorometil-piridazina (compuesto 7.8) y Ácido 5-metanosulfonil-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoico (compuesto 5.7) | 527,3 |
| 658 | [5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-[4-(2-trifluorometil-pirimidin-5-il)-piperazin-1-il]-metanona | 5-Piperazin-1-il-2-trifluorometil-pirimidina (compuesto 7.6) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-benzoico (compuesto 7.2) | 541,3 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 659 | [5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-[4-(6-trifluorometil-piridazin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona | 3-Piperazin-1-il-6-trifluorometil-piridazina (compuesto 7.8) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-benzoico (compuesto 7.2) | 541,3 |
| 660 | [5-Metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-(5'-trifluorometil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-metanona | 5'-Trifluorometil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil (compuesto 7.7) y Ácido 5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-benzoico (compuesto 7.2) | 541,3 |

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Específicamente, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son buenos inhibidores del transportador de glicina I (GlyT-1).

Los compuestos se investigaron de acuerdo con el ensayo proporcionado aquí posteriormente.

Soluciones y materiales

Medio completo DMEM: Mezcla de nutrientes F-12 (Gibco Life-technologies), suero bovino fetal (FBS) 5 %, (Gibco life technologies), Penicilina/Estreptomicina 1 % (Gibco life technologies), Higromicina 0,6 mg/ml (Gibco life technologies), Glutamina 1 mM (Gibco life technologies)

Tampón de recaptación (UB): NaCl 150 mM, Hepes-Tris 10 mM, pH 7,4, $CaCl_2$ 1 mM, KCl 2,5 mM, $MgSO_4$ 2,5 mM, (+) D-glucosa 10 mM.

Células Flp-in™-CHO (Invitrogen nº Cat R758-07) transfectadas de forma estable con mGlyT1b cDNA.

Ensayo de inhibición de la recaptación de Glicina(mGlyT-1b)

El día 1, las células de mamífero, (Flp-in™-CHO), transfectadas con mGlyT-1b cDNA, se hicieron crecer en placas hasta una densidad de 40.000 células/pocillo en medio completo F-12, sin higromicina en placas de cultivo de 96 pocillos. El día 2, se aspiró el medio y las células se lavaron dos veces con tampón de resorción (UB). Las células se incubaron entonces durante 20 min a 22°C con tanto (i) competidor no potencial, (ii) glicina no radioactiva 10 mM, (iii) una concentración de un inhibidor potencial. Un rango de concentraciones del inhibidor potencial se usó para generar datos para calcular la concentración de inhibidor resultando en el 50% del efecto (p.ej. $CI_{50}$, la concentración de competidor que inhibe la recaptación de glicina en 50%). Entonces se añadió una solución inmediatamente conteniendo [$^3$H]-glicina 60 nM (11-16 Ci/mmol) y 25 µM de glicina no radioactiva. Las placas se incubaron con agitación enérgica y la reacción se paró mediante aspiración de la mezcla y lavando (tres veces) con UB enfriada en hielo. Las células se lisaron con líquido de centelleo, se agitó 3 horas y la radioactividad en las células se contó usando un contador de centelleo.

Los compuestos preparados mostraron una $CI_{50}$ (µM) a

GlyT-1 en el rango de 0,006-5,0. Los compuestos preferidos mostraron una $CI_{50}$ (μM) a GlyT-1 en el rango de 0,006 - 0,05, tal como se muestra en la tabla posterior.

| Ejemplo N°. | $CI_{50}$ (μM) | Ejemplo N°. | $CI_{50}$ (μM) | Ejemplo N°. | $CI_{50}$ (μM) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0,039 | 213 | 0,021 | 430 | 0,037 |
| 5 | 0,012 | 215 | 0,049 | 435 | 0,029 |
| 15 | 0,015 | 228 | 0,047 | 437 | 0,026 |
| 28 | 0,012 | 234 | 0,043 | 438 | 0,047 |
| 54 | 0,05 | 244 | 0,042 | 439 | 0,021 |
| 62 | 0,017 | 247 | 0,03 | 459 | 0,04 |
| 63 | 0,028 | 249 | 0,032 | 461 | 0,046 |
| 64 | 0,025 | 250 | 0,061 | 464 | 0,02 |
| 66 | 0,032 | 251 | 0,032 | 465 | 0,04 |
| 68 | 0,008 | 256 | 0,032 | 466 | 0,026 |
| 70 | 0,008 | 258 | 0,086 | 468 | 0,02 |
| 71 | 0,008 | 260 | 0,043 | 469 | 0,02 |
| 72 | 0,026 | 261 | 0,043 | 470 | 0,03 |
| 74 | 0,016 | 262 | 0,042 | 475 | 0,04 |
| 78 | 0,012 | 281 | 0,021 | 481 | 0,03 |
| 80 | 0,029 | 282 | 0,027 | 488 | 0,039 |
| 84 | 0,04 | 283 | 0,008 | 491 | 0,037 |
| 88 | 0,007 | 284 | 0,01 | 494 | 0,03 |
| 92 | 0,05 | 285 | 0,042 | 504 | 0,025 |
| 95 | 0,035 | 287 | 0,033 | 505 | 0,024 |
| 100 | 0,02 | 288 | 0,025 | 506 | 0,046 |
| 104 | 0,046 | 289 | 0,018 | 507 | 0,031 |
| 105 | 0,039 | 290 | 0,017 | 408 | 0,026 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 109 | 0,021 | 291 | 0,013 | 509 | 0,03 |
| 111 | 0,035 | 292 | 0,021 | 510 | 0,015 |
| 112 | 0,024 | 293 | 0,034 | 514 | 0,045 |
| 116 | 0,019 | 294 | 0,037 | 515 | 0,04 |
| 117 | 0,044 | 295 | 0,016 | 517 | 0,035 |
| 118 | 0,024 | 296 | 0,043 | 518 | 0,033 |
| 128 | 0,02 | 298 | 0,021 | 519 | 0,035 |
| 131 | 0,03 | 299 | 0,044 | 524 | 0,012 |
| 132 | 0,038 | 300 | 0,016 | 525 | 0,021 |
| 135 | 0,041 | 301 | 0,03 | 526 | 0,009 |
| 136 | 0,027 | 302 | 0,013 | 527 | 0,006 |
| 137 | 0,027 | 303 | 0,006 | 528 | 0,015 |
| 138 | 0,017 | 311 | 0,045 | 529 | 0,013 |
| 139 | 0,024 | 313 | 0,018 | 530 | 0,0057 |
| 142 | 0,034 | 317 | 0,041 | 531 | 0,028 |
| 144 | 0,045 | 319 | 0,031 | 534 | 0,049 |
| 145 | 0,015 | 321 | 0,018 | 537 | 0,03 |
| 146 | 0,019 | 322 | 0,028 | 546 | 0,035 |
| 147 | 0,031 | 324 | 0,039 | 554 | 0,019 |
| 148 | 0,036 | 325 | 0,033 | 557 | 0,042 |
| 164 | 0,019 | 328 | 0,032 | 558 | 0,029 |
| 165 | 0,47 | 329 | 0,016 | 561 | 0,038 |
| 167 | 0,016 | 330 | 0,018 | 562 | 0,044 |
| 169 | 0,012 | 363 | 0,008 | 563 | 0,043 |
| 170 | 0,031 | 367 | 0,036 | 564 | 0,041 |
| 172 | 0,019 | 369 | 0,032 | 566 | 0,03 |
| 180 | 0,036 | 371 | 0,041 | 568 | 0,044 |
| 182 | 0,03 | 372 | 0,006 | 570 | 0,046 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 184 | 0,022 | 373 | 0,035 | 571 | 0,05 |
| 186 | 0,048 | 375 | 0,035 | 573 | 0,037 |
| 194 | 0,047 | 393 | 0,032 | 574 | 0,034 |
| 196 | 0,041 | 400 | 0,023 | 576 | 0,039 |
| 202 | 0,024 | 407 | 0,027 | 578 | 0,041 |
| 207 | 0,023 | 408 | 0,037 | 589 | 0,032 |
| 209 | 0,041 | 411 | 0,045 | 595 | 0,049 |
| 210 | 0,039 | 412 | 0,033 | 637 | 0,047 |
| 211 | 0,043 | 413 | 0,03 | | |
| 212 | 0,029 | 417 | 0,046 | | |

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se pueden usar como medicamentos, por ejemplo en la forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede, no obstante, también efectuarse rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios, parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de fórmula I se pueden procesar con vehículos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de preparaciones farmacéuticas. Lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácidos esteáricos o sus sales y similares se pueden usar, por ejemplo, tal como vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras. Vehícu-

los adecuados para cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares. Dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa se puede dar el caso de que no se necesiten vehículos normalmente requeridos en el caso de cápsulas de gelatina blandas. Vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos y similares.

Las preparaciones farmacéuticas pueden, además, contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un vehículo terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, como es un procedimiento para su producción, que comprende llevar uno o más compuestos de fórmula I y/o sales farmacéuticamente aceptables de adición ácida y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de administración galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes.

Las indicaciones más preferidas de acuerdo con la presente invención son aquellas, que incluyen trastornos del

sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o prevención de esquizofrenia, deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer.

La dosis puede variar dentro de amplios límites y será, por supuesto, ajustada a los requerimientos individuales en cada caso en particular. En el caso de la administración oral, la dosis para adultos puede variar desde alrededor de 0,01 mg a alrededor de 1000 mg por día de un compuesto de fórmula general I o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Las dosis diarias pueden administrarse como una dosis simple o en dosis divididas y, además, el límite superior se podrá superar cuando se considere que es lo indicado.

**Formulación de comprimidos (Granulación húmeda)**

| Item | Ingredientes | mg/comprimido | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 5 mg | 25 mg | 100 mg | 500 mg |
| 1. | Compuesto de fórmula I | 5 | 25 | 100 | 500 |
| 2. | Lactosa anhidra DTG | 125 | 105 | 30 | 150 |
| 3. | Sta-Rx 1500 | 6 | 6 | 6 | 30 |
| 4. | Celulosa Microcristalina | 30 | 30 | 30 | 150 |
| 5. | Estearato magnésico | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | Total | 167 | 167 | 167 | 831 |

Procedimiento de Elaboración

1, Mezclar los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.

2. Secar los gránulos a 50°C.

3. Pasar los gránulos a través del equipo de molienda adecuado.

4. Añadir el ingrediente 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa apropiada.

**Formulación de cápsulas**

| Item | Ingredientes | mg/cápsula | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 5 mg | 25 mg | 100 mg | 500 mg |
| 1. | Compuesto de fórmula I | 5 | 25 | 100 | 500 |
| 2. | Lactosa hidratada | 159 | 123 | 148 | --- |
| 3. | Almidón de maíz | 25 | 35 | 40 | 70 |
| 4. | Talco | 10 | 15 | 10 | 25 |
| 5. | Estearato magnésico | 1 | 2 | 2 | 5 |
| | Total | 200 | 200 | 300 | 600 |

Procedimiento de Elaboración

1. Mezclar los ingredientes 1, 2 y 3 en un equipo de molienda adecuado durante 30 minutos.

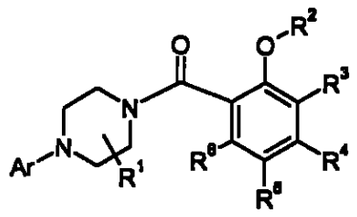
2. Añadir los ingredientes 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.

3. Disponer en las cápsulas apropiadas.

369

Reivindicaciones

1. Compuestos de fórmula general



I

en donde

Ar es arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo de 6 miembros, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y en donde los grupos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de hidroxilo, halógeno, $NO_2$, CN, $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por halógeno, $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por hidroxilo, $(CH_2)_n$-$(C_1-C_6)$-alcoxilo, $(C_1-C_6)$-alcoxilo sustituido por halógeno, $NR^7R^8$, $C(O)R^9$, $SO_2R^{10}$, $-C(CH_3)=NOR^7$, o por un heterociclo aromático de 5 miembros, que contiene 1-4 heteroátomos, seleccionados de N y O, que está opcionalmente sustituido por $(C_1-C_6)$-alquilo;

$R^1$ es hidrógeno o $(C_1-C_6)$-alquilo;

$R^2$ es hidrógeno, $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_2-C_6)$-alquenilo, $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por halógeno, $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por hidroxilo, $(CH_2)_n$-$(C_3-C_7)$-cicloalquilo opcionalmente sustituido por $(C_1-C_6)$-alcoxilo o por halógeno, o es $CH(CH_3)$-$(C_3-C_7)$-cicloalquilo, $(CH_2)_{n+1}$-$C(O)$-$R^9$, $(CH_2)_{n+1}$-CN, biciclo[2,2,1]heptilo, $(CH_2)_{n+1}$-O-$(C_1-C_6)$-alquilo,

371

370

$(CH_2)_n$-heterocicloalquilo, $(CH_2)_n$-arilo ó heteroarilo $(CH_2)_n$ de 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados del grupo consistente de oxígeno, azufre o nitrógeno en donde arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de hidroxilo, halógeno, $(C_1-C_6)$-alquilo o $(C_1-C_6)$-alcoxilo;

$R^3$, $R^4$ y $R^6$ independientemente el uno del otro son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_1-C_6)$-alcoxilo o O-$(C_3-C_6)$-cicloalquilo;

$R^5$ es $NO_2$, CN, $C(O)R^9$ o $SO_2R^{10}$;

$R^7$ y $R^8$ independientemente el uno del otro son hidrógeno o $(C_1-C_6)$-alquilo;

$R^9$ es hidrógeno, $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_1-C_6)$-alcoxilo ó $NR^7R^8$;

$R^{10}$ es $(C_1-C_6)$-alquilo opcionalmente sustituido por halógeno, $(CH_2)_n$-$(C_3-C_6)$-cicloalquilo, $(CH_2)_n$-$(C_3-C_6)$-alcoxilo, $(CH_2)_n$-heterocicloalquilo o $NR^7R^8$;

n es 0, 1, ó 2;

y a sales farmacéuticamente aceptables de adición ácida de los mismos,

con la condición que

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(3-clorofenil)-piperazina,

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina,

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-piperazina,

372

371

4-(3-amino-4-nitrofenil)-1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-piperazina,

1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-4-(4-nitrofenil)-piperazina,

4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-1-(4-nitrofenil)-piperazina,

1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-4-(2,4-dinitrofenil)-2-metil-piperazina,

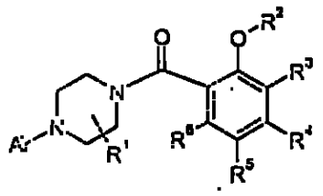
1-(4-cloro-2-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-piperazina,

4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-1-(2,4-dinitrofenil)-2-metil-piperazina, y

1-[(2-benciloxi-5-formil) benzoil]-4-fenilpiperazina

están excluidos.

2. Compuestos de fórmula



I-1

en donde

Ar es arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo de 6 miembros sustituidos, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y en donde los grupos arilo y heteroarilo están sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de hidroxilo, halógeno, $NO_2$, CN, $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por halógeno,

$(C_1-C_6)$-alcoxilo, $(C_1-C_6)$-alcoxilo sustituido por halógeno, $NR^7R^8$, $C(O)R^9$ ó $SO_2R^{10}$;

$R^1$ es hidrógeno o $(C_1-C_6)$-alquilo;

$R^2$ es $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por halógeno, $(C_3-C_6)$-cicloalquilo, heterocicloalquilo, $(C_1-C_6)$-alquil-$(C_3-C_6)$-cicloalquilo, $(C_1-C_6)$-alquil-heterocicloalquilo, $(C_1-C_6)$-alquil-$C(O)-R^9$, $(C_1-C_6)$-alquil-CN, $(C_2-C_6)$-alquil-$O-R^{13}$, $(C_2-C_6)$-alquil-$NR^7R^8$, arilo o heteroarilo de 6 miembros que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, $(C_1-C_6)$-alquil-arilo o heteroarilo $(C_1-C_6)$-alquilo de 5 ó 6 miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos, seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno en donde arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente de hidroxilo, halógeno, $(C_1-C_6)$-alquilo o $(C_1-C_6)$-alcoxilo;

$R^3$, $R^4$ y $R^6$ independientemente el uno del otro son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_1-C_6)$-alcoxilo o $NR^7R^8$;

$R^5$ es $NO_2$, CN, $C(O)R^9$, $SO_2R^{10}$ ó $NR^{11}R^{12}$;

$R^7$ y $R^8$ independientemente el uno del otro son hidrógeno o $(C_1-C_6)$-alquilo;

$R^9$ es hidroxilo, $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_3-C_6)$-cicloalquilo, $(C_1-C_6)$-alcoxilo o $NR^7R^8$;

$R^{10}$ es $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_3-C_6)$-cicloalquilo o $NR^7R^8$;

$R^{11}$ y $R^{12}$ independientemente el uno del otro son hidrógeno, $C(O)-(C_1-C_6)$-alquilo, $SO_2-(C_1-C_6)$-alquilo, o forman junto con el átomo de N un grupo heteroarilo de 5 miembros,

opcionalmente sustituido por halógeno, $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por halógeno o $(C_3-C_6)$-cicloalquilo;

$R^{13}$ es hidroxilo, $(C_1-C_6)$-alquilo o $(C_3-C_6)$-cicloalquilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de adición ácida de los mismos,

con la condición que

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(3-clorofenil)-piperazina,

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina,

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-piperazina,

4-(3-amino-4-nitrofenil)-1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-piperazina,

1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-4-(4-nitrofenil)-piperazina,

4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-1-(4-nitrofenil)-piperazina,

1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-4-(2,4-dinitrofenil)-2-metil-piperazina,

1-(4-cloro-2-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-piperazina,

4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-1-(2,4-dinitrofenil)-2-metil-piperazina, y

1-[(2-benciloxi-5-formil) benzoil]-4-fenilpiperazina

están excluidos.

3. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar es fenilo sustituido, $R^2$ es ($C_1$-$C_6$)-alquilo y $R^5$ es $S(O)_2CH_3$ ó $S(O)_2CH_2CH_3$.

4. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en donde los compuestos son:

1-{3-fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

3-fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

2-Fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

1-{3-fluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

3-fluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

2-fluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-

isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

2,3-difluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

2,3-difluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

2,5-difluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

2,6-difluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

3,5-difluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

4-[4-(2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,3-difluoro-benzonitrilo,

5-cloro-2-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

4-[4-(2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,5-difluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo,

(2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-terc-butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2,5-difluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

1-(4-{4-[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-fenil)-etanona,

4-{4-[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-

piperazin-1-il}-benzonitrilo,
4-{4-[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluoro-benzonitrilo,
4-{4-[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-2-fluoro-benzonitrilo,
[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(2-fluoro-4-etanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
rac-1-{4-[4-(2-sec-butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,
rac-4-[4-(2-sec-butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo,
rac-4-[4-(2-sec-butoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-benzonitrilo,
rac-(2-sec-butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
rac-(2-sec-butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometano-sulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
2-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-

il]-5-trifluorometil-benzonitrilo,

1-{2-fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

[4-(3-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

1-{2-fluoro-4-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona,

2-[4-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-benzonitrilo,

(5-etanosulfonil-2-isopropoxi-fenil)-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[4-(4-difluorometil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

3-fluoro-4-[4-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzaldehído,

[4-(4-etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

rac-(2-sec-butoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[4-(4-ciclobutanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

[4-(4-ciclopentanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,

[4-(4-ciclopropanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-(2-isobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona y

[4-(4-ciclopropanosulfonil-2,5-difluoro-fenil)-piperazin-1-

il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona.

5. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar es fenilo sustituido, $R^2$ es $(CH_2)_n$-($C_3$-$C_7$)-cicloalquilo y $R^5$ es $S(O)_2CH_3$.

6. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 5, en donde los compuestos son:

1-{4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-benzonitrilo,

(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

1-{4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-benzonitrilo,

(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

Rac-[2-(1-ciclopropil-etoxi)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,3-difluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,5-difluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo,

(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

1-{4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

2-[4-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,3-difluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,5-difluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3,5-difluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclobutilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,6-difluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3,5-difluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3,5-difluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,6-difluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2,6-difluoro-benzonitrilo,

5-cloro-2-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo,

4-[4-(2-ciclohexiloxi-5metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-benzonitrilo,

(2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

1-{4-[4-(2-ciclobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-fenil}-etanona,

381

4-[4-(2-ciclobutoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluoro-benzonitrilo,

(2-ciclobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

1-{4-[4-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-2-fluoro-fenil}-etanona,

2-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-5-trifluorometil-benzonitrilo,

(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-ciclopropanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclohexiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-ciclopropanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclobutoxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-ciclopropanosulfonil-2-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

7. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar es fenilo sustituido, $R^2$ es $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por halógeno y $R^5$ es $S(O)_2CH_3$.

382

8. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7, en donde los compuestos son:

1-(3-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

3-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona,

[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona,

[4-(2-fluoro-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona,

3-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-metanona,

[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-fenil]-metanona,

1-(3-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

2,5-difluoro-4-[4-(5-metanosulfonil-2-trifluorometoxi-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo,

2,3-difluoro-4-{4-[2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

2-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

383

2,3-difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

3,5-difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

2-{4-[2-(2-fluoro-1-fluorometil-etoxi)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-5-trifluorometil-benzonitrilo,

rac-2,3-difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

2-Fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

3-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-fenil]-metanona,

2,3-difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

3,5-Difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

[4-(3,4-dicloro-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-metanona,

rac-5-cloro-2-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

rac-3,5-difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,

rac-2,5-difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-

385

1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
rac-2,6-difluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
rac-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
rac-3-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
rac-2-fluoro-4-{4-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzoil]-piperazin-1-il}-benzonitrilo,
rac-5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
rac-[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
rac-[4-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
[4-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S ó R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,
[5-metanosulfonil-2-((S ó R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona y
[5-metanosulfonil-2-((R ó S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil][4-(4-trifluorometil-fenil)piperazin-1-il]-metanona.

9. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar es fenilo sustituido, $R^2$ es $(C_1-C_6)$-

alquilo, $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por halógeno, $CH_2)_n-(C_3-C_7)$-cicloalquilo, biciclo[2,2,1]heptilo, $(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$-alquilo o $CH_2)_n$-heterocicloalquilo y $R^5$ es $NO_2$.

10. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 9, en donde los compuestos son

1-(3-fluoro-4-{4-[2-(2-metoxi-etoxi)-5-nitro-benzoil]-piperazin-1-il}-fenil)-etanona,

(2-isopropoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopropilmetoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclobutilmetoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-butoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[2-(2,2-dimetil-propoxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-isobutoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclopentiloxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(5-nitro-2-propoxi-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclobutoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

Rac-(2-sec-butoxi-5-nitro-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[5-nitro-2-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)-fenil]-[4-(4-

trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[5-nitro-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[2-(biciclo[2,2,1]hept-2-iloxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
[2-(2-cloro-etoxi)-5-nitro-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona y
[5-nitro-2-(2,2,3,3,3-pentafluoro-propoxi)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

11. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar es fenilo sustituido, $R^2$ es $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por halógeno o $(CH_2)_n$-$(C_3-C_7)$-cicloalquilo y $R^5$ es $S(O)_2NHCH_3$.

12. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 11, cuyos compuestos son
3-[4-(4-Ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-trifluorometoxi-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclopentiloxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-3-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclobutilmetoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-

ciclopentiloxi-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclobutilmetoxi-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(2,2-dimetil-propoxi)-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isopropoxi-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclopentiloxi-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclopropilmetoxi-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclobutilmetoxi-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-isobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(2,2-dimetil-propoxi)-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclopentiloxi-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclobutoxi-N-metil-bencenosulfonamida,

3-[4-(4-acetil-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-ciclopropilmetoxi-N-metil-bencenosulfonamida,

4-isobutoxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-

388

piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,
4-(2,2-dimetil-propoxi)-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,
4-isopropoxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,
4-ciclopentiloxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,
4-ciclobutoxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,
4-ciclopropilmetoxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,
4-ciclobutilmetoxi-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,
N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-(3,3,3-trifluoro-propoxi)-bencenosulfonamida,
3-[4-(4-ciano-2-fluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-bencenosulfonamida,
N-metil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,
rac-N-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida,
rac-3-[4-(4-ciano-2,5-difluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-bencenosulfonamida y
rac-3-[4-(4-ciano-2,3-difluoro-fenil)-piperazina-1-carbonil]-N-metil-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-bencenosulfonamida.

390

13. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación I, en donde Ar es un grupo heteroarilo de 6 miembros sustituido, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, $R^2$ es $(C_1-C_6)$-alquilo ó $CH_2)_n-(C_3-C_7)$-cicloalquilo, y $R^5$ es $SO_2CH_3$.

14. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 13, cuyos compuestos son
[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopropilmetoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
6-[4-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-nicotinonitrilo,
(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,
[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona,
(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-metanona,
[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2-isopropoxi-5-metanosulfonil-fenil)-metanona y
(2-ciclopentiloxi-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona.

15. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, en donde Ar es un grupo heteroarilo de 6 miembros sustituido, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, $R^2$ es $(C_1-C_6)$-alquilo sustituido por halógeno y $R^5$ es $SO_2CH_3$.

16. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 15, cuyos compuestos son

390

rac-[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

rac-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,

rac-[4-(5-bromo-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

rac-[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona,

rac-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(6-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((S ó R)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-((R ó S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-[4-(5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona,

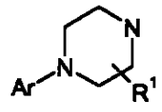
[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-fenil]-metanona y

[4-(3-fluoro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etoxi)-fenil]-metanona.

392

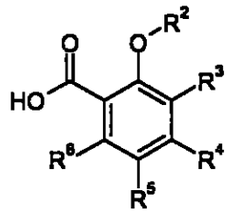
17. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I tal como se define en la reivindicación 1, cuyo procedimiento comprende

a) reaccionar un compuesto de fórmula



II

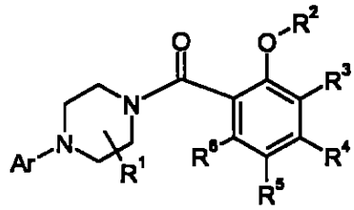
con un compuesto de fórmula



III

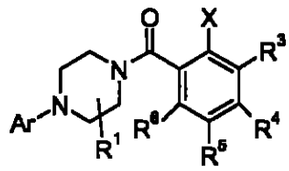
en presencia de un agente activador tal como TBTU (2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniotetrafluoro-borato)

para dar un compuesto de fórmula



en donde los sustituyentes son como se ha definido antes, o

b) reaccionar un compuesto de fórmula



V

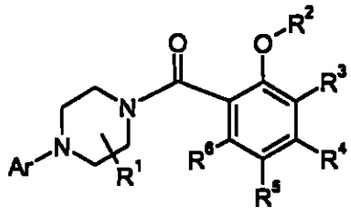
con un compuesto de fórmula

$R^2OH$

opcionalmente en la presencia de un catalizador, tal como

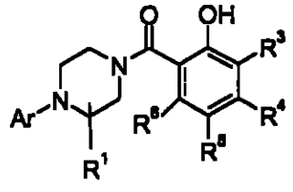
Cu(I)I y una base del tipo carbonato potásico, carbonato de cesio o sodio,

para dar un compuesto de fórmula



en donde X es halógeno y los otros sustituyentes son como se han definido antes, o

c) reaccionar un compuesto de fórmula



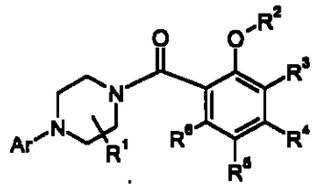
VI

con un compuesto de fórmula

$R^2X$

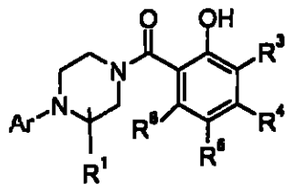
en presencia de una base y opcionalmente en presencia de microondas

para dar un compuesto de fórmula



en donde X es halógeno, mesilato o triflato y los otros sustituyentes son como se ha definido antes, ó

d) reaccionar un compuesto de fórmula

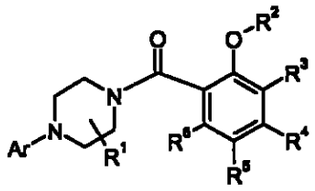


VI

con un compuesto de fórmula

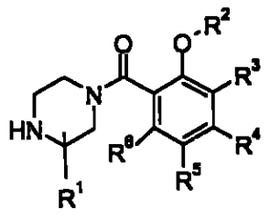
$R^2OH$

bajo condiciones de Mitsunobu en presencia de fosfina para dar un compuesto de fórmula



en donde los sustituyentes son como se ha definido antes, ó

e) reacionar un compuesto de fórmula

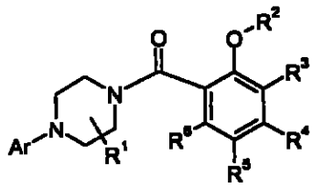


VIII

con un compuesto de fórmula

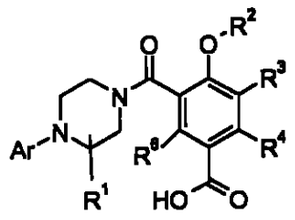
ArX

para dar un compuesto de fórmula



en donde X es halógeno y los otros sustituyentes son como se ha definido antes, ó

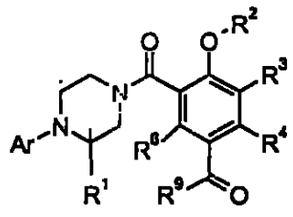
f) reaccionar un compuesto de fórmula



Ia

con una amina o alcohol correspondiente en presencia de un agente activador

para dar un compuesto de fórmula

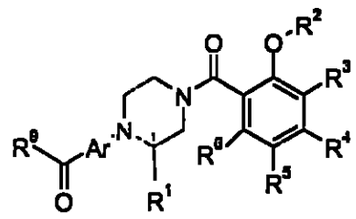


Ib

en donde $R^9$ es $(C_1-C_6)$-alquilo, $(C_3-C_6)$-cicloalquilo, $(C_1-C_6)$-alcoxilo ó $NR^7R^8$;

y los otros sustituyentes son como se ha definido antes, o

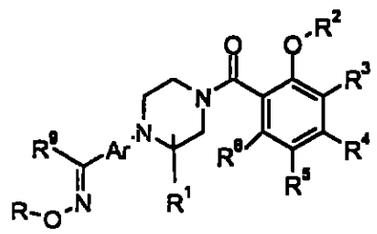
g) reaccionar un compuesto de fórmula



Ic

con un compuesto de fórmula $RONH_2$

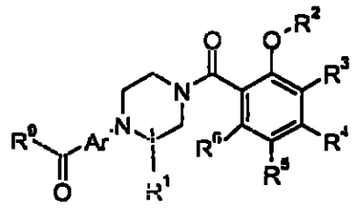
para dar un compuesto de fórmula



Id

en donde R es H ó alquilo y los otros sustituyentes son como se ha definido en la reivindicación 1, ó

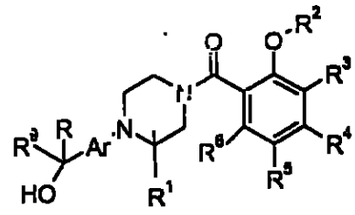
h) reaccionar un compuesto de fórmula



Ic

con un agente reductor del tipo borhidruro sódico (cuando R es H) o un agente alquilante del tipo alquil-litio (cuando R es alquilo)

para dar un compuesto de fórmula



Ie

en donde R es H o alquilo y los otros sustituyentes son como se ha definido en la reivindicación 1, y

si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, siempre que se prepare mediante un procedimiento tal como en la reivindicación 17.

19. Un medicamento que contiene uno o más compuestos tal como se reivindica en la reivindicación 1 o conteniendo

4-(3-amino-4-nitrofenil)-1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-piperazina,

1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-4-(4-nitrofenil)-piperazina,

4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-1-(4-

nitrofenil)-piperazina,

1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-4-(2,4-dinitrofenil)-2-metil-piperazina,

1-(4-cloro-2-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-piperazina y

4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-1-(2,4-dinitrofenil)-2-metil-piperazina.

y excipientes farmacéuticamente aceptables.

20. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 19 para el tratamiento de enfermedades basadas en el inhibidor de la recaptación de glicina.

21. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 20, en donde las enfermedades son psicosis, dolor, pérdidas de memoria y aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en que los procesos cognitivos están dañados, tales como trastornos del déficit de atención o enfermedad de Alzheimer.

22. El uso de un compuesto tal como se reivindica en la reivindicación 1 ó de

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(3-clorofenil)-piperazina,

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-(4-fluorofenil)-piperazina,

1-[5-(aminosulfonil)-2-metoxibenzoil]-4-[3-(trifluorometil)fenil]-piperazina,

4-(3-amino-4-nitrofenil)-1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-

397

nitrobenzoil]-2-metil-piperazina,

1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-4-(4-nitrofenil)-piperazina,

4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-2-metil-1-(4-nitrofenil)-piperazina,

1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-4-(2,4-dinitrofenil)-2-metil-piperazina,

1-(4-cloro-2-nitrofenil)-4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-piperazina y

4-[4-(dimetilamino)-2-metoxi-5-nitrobenzoil]-1-(2,4-dinitrofenil)-2-metil-piperazina.

para la elaboración de medicamentos para el tratamiento de psicosis, dolor, pérdida neurodegenerativa de la memoria y aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en que los procesos cognitivos están dañados, tal como trastornos del déficit de atención o enfermedad de Alzheimer.

399

398



TRADUCCION OFICIAL No. 11153

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-

---

Traducción de las certificaciones y apostilla en alemán que se encuentran a continuación de una declaración expedida en idioma inglés bajo el No. 2004/305 por el notario Peter Kuster, el 22.06.2004, en Basilea, Suiza, sobre la autenticidad de la copia de un documento de Cesión, caso 21812, escrito en inglés, presentado a él por la F. Hoffmann-La Roche AG.

---

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza
   Este documento público
2. Ha sido firmado por el Lic. Iur. Peter Kuster
3. Actuando en calidad de notario público
4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

| | |
|---|---|
| 5. en Basel (Basilea) | 6. el 23 de junio de 2004 |
| 7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt | |
| 8. bajo el No. 6466/10313 | |
| 9. Sello | 10. Firma |
| Cancillería de Estado | Fdo.: firma ilegible |
| de Basel-Stadt (Ciudad de Basilea) | Heidi Fischer |

---

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 02 de febrero de 2006

C. 1007

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

400

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

57688

Luz Amaya

CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 FEB -3 A 11:40

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-02-03-084
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

---

Colombia Caso 21812

**Declaración**

Yo, el suscrito notario público de Basilea/Suiza, por el presente declaro que la copia anexa llamada 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea, Suiza.
Basilea, Suiza, este día 22-06-2004 (día veintidós de junio de dos mil cuatro)

Sello notarial.
Leg. Prot. 2004 No. 305 (firma: llegible)
Notario Público

400

Caso 21812

Traspaso

Yo/Nosotros, el suscrito(s)

Synese **Jolidon**, químico, ciudadano suizo
Stutzhalde 2, CH-4223 Blauen, Suiza

Robert **Narquizian**, químico, ciudadano francés
4 Rue de Montreux, F-68300 St. Louis, Francia

Matthias Heinrich **Nettekoven**, químico, ciudadano alemán
Winkelmatten 9, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania

Roger David **Norcross**, químico, ciudadano británico
Maetteli 244, CH-4305 Olsberg, Suiza

Emmanuel **Pinard**, químico, ciudadano francés
5 rue de Pujo, F-68480 Linsdorf, Francia

Henri **Stadler**, químico, ciudadano suizo
St. Johanns-Ring 145, CH-4056 Basel, Suiza

CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor(es) único/conjunto de la invención llamada:



~~402~~

401

Piperazina con Grupo Fenilo OR- Sustituido y su Uso
como Inhibidores de GlyT1

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así:

| País | Fecha de presentación | No. Serial |
|---|---|---|
| Europa | 11.08.2003 | 03017614.3 |

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Suiza)

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.



403

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno poder para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCIÓN en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente nombrados, y a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el país (países) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Se requiere legalización

Firmado en Basilea, Suiza
el 10 de junio de 2004

| | |
|---|---|
| (firma: ilegible) | Synese Jolidon |
| (firma: ilegible) | Robert Narquizian |
| (firma: ilegible) | Matthias Heinrich Nettekoven |
| (firma: ilegible) | Roger David Norcross |
| (firma: ilegible) | Emmanuel Pinard |
| (firma: ilegible) | Henri Stadler |

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente nombradas

Synese Jolidon, Robert Narquizian, Matthias Heinrich Nettekoven,
Roger David Norcross, Emmanuel Pinard, Henri Stadler
todos químicos

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quien/es conocemos personalmente, es auténtica.

Basilea, Suiza 18 de junio de 2004
No. 10.138

(firma: ilegible) Cancillería de Estado del
Heidi Fischer Cantón de la Ciudad de Basilea

Sello: Cancillería de Estado * Ciudad de Basilea *

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 3 de febrero de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Colombia Case 21812

## Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland, herewith declare that the annexed copy entitled 'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

Basel/Switz- this 22-06-2004 (twenty-second day of June two thousand and four)

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

Leg. Prc. 2004 No. 305

APOSTILLE
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von: P. Kuster
3. in seiner Eigenschaft als: Notar
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der): Basel-Stadt

Bestätigt 23. Juni 2004

5. in Basel (Bâle) 6. am
7. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt
8. unter Nr. 6466/110318
9. Siegel/Stempel: 10. Unterschrift:
Heidi Fischer

STATE CHANCERY BASLE-CITY

# Assignment

405

I/WE, the undersigned

Synese Jolidon, chemist, a Swiss citizen
Stutzhalde 2, CH-4223 Blauen, Switzerland

Robert Narquizian, chemist, a French citizen
4 Rue de Montreux, F-68300 St. Louis, France

Matthias Heinrich Nettekoven, chemist, a German citizen
Winkelmatten 9, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Germany

Roger David Norcross, chemist, a British citizen
~~Alte Saline 20, CH-4310 Rheinfelden, Switzerland~~ Maetteli 244, CH-4305 Olsberg, Switzerland

Emmanuel Pinard, chemist, a French citizen
7 rue de Pujo, F-68480 Linsdorf, France

Henri Stalder, chemist, a Swiss citizen
St. Johanns-Ring 145, CH-4056 Basel, Switzerland

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

~~*Piperazine with OR-substitution for GlyT1~~

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

| Country | Filing date | Serial No. |
|---|---|---|
| Europe | 11.08.2003 | 03017614.3 |

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel(Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

* Piperazine with OR-substituted Phenyl Group and their use as GlyT1

Legalization required

404

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06012502 00000000 Folios: 407
Fecha (AMD): 2006-02-06 17:15:24
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

406

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

## REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
## PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- Descripción de la invención [x] 91
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de 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 [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha febrero 06 de 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

408

**REPUBLICA DE COLOMBIA**
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

407

Folio 409

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

| | | |
|---|---|---|
| REFERENCIA | Radicación No. | 06 12502 |
| | Solicitud internacional | EP2004/008633 |
| | Fecha inicio fase nacional | 11/03/2006 |
| | Trámite | 11 |
| | Evento | 379 |
| | Actuación | 416 |
| | Oficio No. | 258 |
| | Folios | 1 |

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Commicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 06 ABR. 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

jramos