



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° 06-23405.

54. TÍTULO "DERIVADOS DE 1-BENZOL-PIPERAZINA COMO INHIBIDORES DE LA CAPTACION DE
GLICINA PARA EL TRATAMIENTO DE PSICOSIS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/496, 31/445, C07D245/18, A61P25/28

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 MAR. 2006

OK

PETITORIO


Industria y Comercio
 SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 00000000000000000000

Folios: 261

Fecha (IMP): 2006-03-08 17:40:55

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 0000 DIVISION DE MARCAS (SEADICOM)

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

09-04-2006

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllico@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.890.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: ALBERATI-GIANI, Daniela; JOLIDON, Synese; NARQUIZIAN, Robert;
NETTEKOVEN, Matthias, Heinrich; NORCROSS, Roger, David; PINARD,
Emmanuel y STALDER, Henri.Dirección: Kirchplatz 4, CH-4800 Zofingen; Stutzhalde 2, CH-4223 Blauen; 4,
Rue de Montreux, F-68300 St. Louis; Winkelmatten 9, 79639 Grenzach-Wyhlen;
Maetteli 244, CH-4305 Olsberg; 7, Rue de Pujo, F-68480 Linsdorf y St. Johanna-
Ring 145, CH-4056 Basel.

Nacionalidad o Domicilio: Suiza, Alemania y Francia.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/009699Fecha: 31/08/04Publicación Internacional No. WO 2005/023261 A1Fecha: 17/03/05

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE 1-BENZOL-PIPERAZINA COMO INHIBIDORES DE LA
CAPTACION DE GLICINA PARA EL TRATAMIENTO DE PSICOSIS"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/496, A61K 31/495, C07D 295/18, A61P 25/27

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

09/09/03

(31) Número de Solicitud

03019682.8

⑨

Comprobante de Pago No. 08-14.343Fecha: 21-02-2006

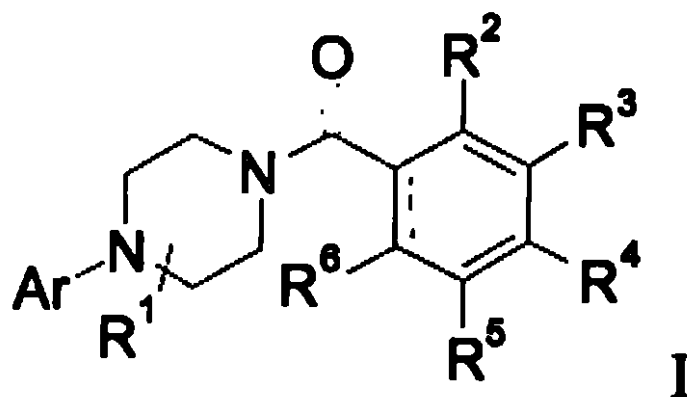
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ 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.
- ☒ 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.
- ☒ 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:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: *[Handwritten Signature]*

C.C. 39.890.713

T.P. 63.216

SECRETARIA Y CREDITO
RECEPCION: 10/02/2006 17:40:56
Fecha (FOLIO): 2006-03-03 17:40:56
Folio: 261
Tramite: 011 PATENTE 379 FOLIO 411 PRESENTA
Dependencia: 0000 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES

SUBVENCION DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800176795 2



RECIBO OFICIAL DE CASH : 06 - 14.303
FECHA : FEBRERO 21 DE 2006

CONSIDERACION

DEBITANTE	TIPO PAGO	CUANTIA	CUENTA	CL. PAGOS	FECHA PAGO	VT. PAGOS
SECRETARIA Y CIA S. A	CONSIDERACION	BYCO FOLIO 411	650-00110-6	39307412	21/02/2006	13.533,000.00

CONCEPTO

CANT. REVENTON	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 5000-01-01 SOLICITUDES	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	483,000.00
	TOTAL	483,000.00

SEMI: CUATROCIENTOS OCHENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE:

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDADA 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 LLOREDADA 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. Pais: 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

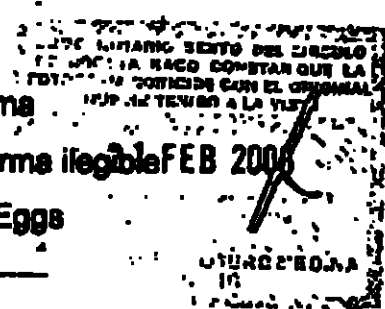
Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

10. Firma

Fdo.: firma ilegible FEB 2006

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

Maria Mercedes Uribechea
Maria Mercedes Uribechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/S1 Alipijusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

PER SET - 3 P 12

ues

JEFE DE TECNIZACIONES
COMUNICACION

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651

Plana Uncochea

CUYA FIRMADA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPLEO
LAS FUNCIONES PROPIAS

SEMS NOTARIS PUBLICO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, ALBO COMETIENDO LA
FALSA FIRMADA CON EL ORIGINAL
QUE ME FUEDO A LA CARTA
21 FEB 2008
INCL. AL TERCER ANEXO
NOTARIO

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 creyeran 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, percurrir 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 Bogotá, 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.

Doctores 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 the benefit of our interests.

We also authorize doctores 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 17th day of August 2008.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procurator

Donato Strabel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

6

Basilea

{ss

Switzerland
Basel

{ss

El día 17 de Agosto de 2004, compareció
Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y
no quien me contó que firmó el anterior documento,
y quien juró solemnemente 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 período de duración que aún no ha
terminado, que ejercerá 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 darme el 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 14 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).

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
Suiza, ciudad de Basilea, 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)

Dr. Peter Kuster
Notar

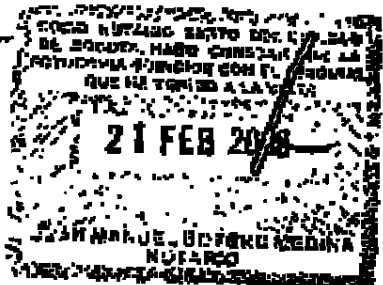
17.08.2004

2 F.

Dr. Peter Kuster

Aug. 17, 2004

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Petersonkirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



6

OFFICIAL AUTHENTICATION

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by *P. Kuster*

3. in his/her function as *Att. not.*

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

Certified 18. Aug. 2004

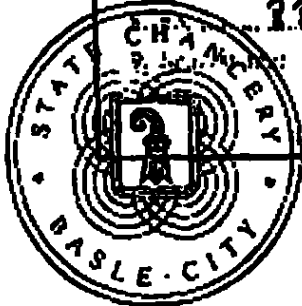
5. in Basel (1961)

6. on *18. Aug. 2004*

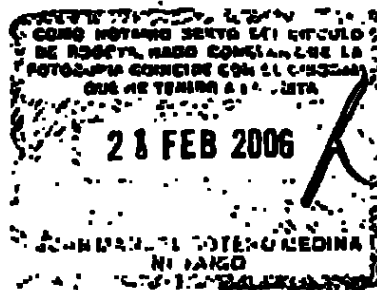
7. by *11115/11111* the Canton of Basel-Stadt

11115/11111

Signature: *[Signature]*



Folio 8 ~~TANJERO~~ PUBLICATION
Folio 9 y 10 TANJERO



Expediente No		06023405	No de Folia
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: Sobre con Arte final

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/009699

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 A61K 31/496 A61K31/495 C07D295/18 A61P 25/28

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

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación médica buscada (sistema de clasificación según de símbolos de clasificación)

IPC 7 A61K C07D A61P

Documentación basada fuera de documentación médica 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 posible, bases de datos consultadas)

EPO-Interno, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM AHS Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 03/035602 A (SANKYO CO (JP)) Mayo 1, 2003 (2003-05-01) reivindicación 1 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4'-4-(diisobutilamino)fenil-piperazina RN: 518981-91-4 CAPLUS & resumen WPI	1-25
X	WO 03/004480 A (NOVO NORDISK AS (DK)) Enero 16, 2003 (2003-01-16) página 35, línea 18 reivindicaciones 1, 2, 10, 27, 39, 56	1-25
X	EP 0 624 584 A (DAIICHI SEIYAKU CO (JP)) Noviembre 17, 1994 (1994-11-17) página 3, líneas 4, 15 reivindicación 1	1-25

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el recuadro 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

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

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

'D' documento que se refiere a una reivindicación oral, uso, exhibición u otros medios

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

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

10 de Enero de 2005

Nombre y Dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentplan 2
NL-2280 HV Rijswijk

Tel. No. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl

Fax No. (+31-70) 340-3016

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

'F' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional u fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero crede para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'G' documentos de relevancia particular: la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se trata solo

'H' documentos 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

'I' documento anterior de la misma familia de patentes

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

21/01/2005

Funcionario autorizando

Cortés, J

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Relevancia Internacional No.
PCI/EP2004/009699

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los términos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	EP 0 171 636 A (RAVIZZA SPA (IT)) Febrero 19, 1986 (1986-02-19) reivindicación 1	1-21
X	DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Mayo 9, 2003 (2003-05-09), XP002308978 Acceso a la base de datos no. 2002: 330684 CHEMCATS 1-(2-cloro-5-nitrobenzotil)-4-(2-piridinil)-piperazina Registro CAS No.: 383903-94-4 resumen & Catálogo: InterimScreen Compound Library	1-18
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Octubre 10, 2001 (2001-10-10), XP002308979 Acceso a la Base de Datos no. CAS RN: 310415-30-6 1-(4-secil-2-fluorofenil)-4-2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzotil-piperazina resumen & CHEMCATS	1-19
P, X	Acceso No. (AN): 2003:1026314 CHEMCATS Nombre del Catálogo: (CO): Ambient Screening Library Fecha de Publicación (PD): Enero 1, 2004	1-19
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Agosto 4, 2001 (2001-08-04), XP002308980 Acceso a la Base de Datos no. CAS RN: 349615-45-8 1-(2-cloro-5-nitrobenzotil)-4-(2, 3-dimetilfenil)-piperazina resumen & CHEMCATS	1-19
P, X	Acceso No. (AN): 2001:2814605 CHEMCATS Nombre del Catálogo: (CO): MicroChemistry Screening Collection Fecha de Publicación (PD): Octubre 20, 2003	1-19

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/009609

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Descripción de documento, con indicación, donde sea apropiada, de los datos relevantes	Referencia a la citación No.
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Enero 9, 2002 (2002-01-09), XP002308981 Acceso a la base de datos no. CAS RN: 381184-27-6 1-(2-fluoro-5-nitrobenzoi)-4-2-fluoro-4-(1-oxopropil) fenil-piperazina resumen	1-19
P, X	& CHEMCATS Acceso No. (AN): 2002:2063001 CHEMCATS Nombre del Catálogo: (CO): Ambinter Screening Library Fecha de Publicación (PD): Enero 1, 2004	1-19
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Enero 22, 2002 (2002-01-22), XP002308983 Acceso a la Base de Datos no. CAS RN: 385380-98-3 1-(2-fluoro-5-nitrobenzoi)-4-2-fluoro-4- (1-oxobutyl) fenil-piperazina resumen	1-19
P, X	& CHEMCATS Acceso No. (AN): 2003:1026533 CHEMCATS Nombre del Catálogo: (CO): Ambinter Screening Library Fecha de Publicación (PD): Enero 1, 2004	1-19
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Abril 24, 2002 (2002-04-24), XP002308984 Acceso a la Base de Datos no. CAS RN: 406917-15-5 1-2-fluoro-4-(1-oxopropil) fenil-4-2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoi- piperazina resumen	1-19
P, X	& CHEMCATS Acceso No. (AN): 2002:2288893 CHEMCATS Nombre del Catálogo: (CO): Ambinter Screening Library Fecha de Publicación (PD): Enero 1, 2004	1-19

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/009699

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Clasificación de documentos con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Referencia a la publicación No.
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Junio 3, 2002 (2002-06-03), XP002308985 Acceso a la base de datos no. CAS RN: 424802-45-9 1-2-fluoro-4-(1-oxopropil) fenil-4'-2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil-piperazina resumen	1-19
P, X	& CHEMCATS Acceso No. (AN): 2003:709504 CHEMCATS Nombre del Catálogo: (CO): Ambinter Stock Screening Collection Fecha de Publicación (PD): Enero 1, 2004	1-19
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Junio 3, 2002 (2002-06-03), XP002308986 Acceso a la Base de Datos no. CAS RN: 424804-07-9 1-2-fluoro-4-(1-oxopropil) fenil-4'-2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil-piperazina resumen	1-19
P, X	& CHEMCATS Acceso No. (AN): 2003:709503 CHEMCATS Nombre del Catálogo: (CO): Ambinter Stock Screening Collection Fecha de Publicación (PD): Enero 1, 2004	1-19
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Junio 3, 2002 (2002-06-03), XP002308987 Acceso a la Base de Datos no. CAS RN: 424805-07-2 1-2-fluoro-4-(1-oxopropil) fenil-4'-5-nitro-2-(1-pirrolidinil) benzoil-piperazina resumen	1-19
P, X	& CHEMCATS Acceso No. (AN): 2003:709505 CHEMCATS Nombre del Catálogo: (CO): Ambinter Stock Screening Collection Fecha de Publicación (PD): Enero 1, 2004	1-19

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Seguridad Internacional No.
PCT/EP2004/009699

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Opciones *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de las partes relevantes	Referencia a la reivindicación No.
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Junio 3, 2002 (2002-06-03), XP002308988 Acceso a la base de datos no. CAS RN: 424817-79-8 1-(2-fluoro-4-(1-oxopropil) fenil-4'-5-nitro-2-(1-piperidinil) benzoil- piperazina resumen	1-19
P, X	& CHEMCATS Acceso No. (AN): 2004:1498769 CHEMCATS Nombre del Catálogo: (CO): ChemBridge Screening Library Fecha de Publicación (PD): Mayo 19, 2004	1-19
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Junio 22, 2002 (2002-06-22), XP002308989 Acceso a la Base de Datos no. CAS RN: 433242-97-8 1-(4-metoxifenil)-4'-2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil-piperazina resumen	1-19
P, X	& CHEMCATS Acceso No. (AN): 2002:2386068 CHEMCATS Nombre del Catálogo: (CO): Ambinter Screening Library Fecha de Publicación (PD): Enero 1, 2004	1-19
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Junio 26, 2002 (2002-06-26), XP002308990 Acceso a la Base de Datos no. CAS RN: 433701-63-4 1-(4-metoxifenil)-4'-5-nitro-2-(1-pirrolidinil) benzoil-piperazina resumen	1-19
P, X	& CHEMCATS Acceso No. (AN): 2002:2894607 CHEMCATS Nombre del Catálogo: (CO): Ambinter Screening Library Fecha de Publicación (PD): Enero 1, 2004	1-19

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/009699

C. (Clasificación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Clasificación de documentos, con indicación, cuando sea apropiado, de los textos relevantes	Referente a la reivindicación No.
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Julio 10, 2003 (2003-07-10), XP002308991 Acceso a la base de datos no. CAS RN: 5454400-93-5 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-3-(trifluorometil) fenil-piperazina resumen & CHEMCATS Acceso No. (AN): 2003-3342164 CHEMCATS Nombre del Catálogo: (CO): Ambiner Stock Screening Collection Fecha de Publicación (PD): Enero 1, 2004	1-19
P, X	& CHEMCATS Acceso No. (AN): 2003-3342164 CHEMCATS Nombre del Catálogo: (CO): Ambiner Stock Screening Collection Fecha de Publicación (PD): Enero 1, 2004	1-19
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Julio 11, 2003 (2003-07-11), XP002308992 Acceso a la Base de Datos no. CAS RN: 546106-54-1 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(2-pirimidinil)-piperazina resumen & CHEMCATS Acceso No. (AN): 2003-3345505 CHEMCATS Nombre del Catálogo: (CO): Ambiner Stock Screening Collection Fecha de Publicación (PD): Enero 1, 2004	1-19
P, X	& CHEMCATS Acceso No. (AN): 2003-3345505 CHEMCATS Nombre del Catálogo: (CO): Ambiner Stock Screening Collection Fecha de Publicación (PD): Enero 1, 2004	1-19
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Julio 11, 2003 (2003-07-11), XP002308993 Acceso a la Base de Datos no. CAS RN: 546120-27-9 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(2-fluorofenil)-piperazina resumen & CHEMCATS Acceso No. (AN): 2003-3346187 CHEMCATS Nombre del Catálogo: (CO): Ambiner Stock Screening Collection Fecha de Publicación (PD): Enero 1, 2004	1-19
P, X	& CHEMCATS Acceso No. (AN): 2003-3346187 CHEMCATS Nombre del Catálogo: (CO): Ambiner Stock Screening Collection Fecha de Publicación (PD): Enero 1, 2004	1-19
A	WO 99/44596 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)) Septiembre 10, 1999 (1999-09-10) página 1, párrafo 1 reivindicación 1	1-25
P, X	WO 2004/037800 A (GLAXO GROUP LIMITED (GB)) Mayo 6, 2004 (2004-05-06) página 17, línea 30 - página 18, línea 3 reivindicación 1	1-25

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Reflexión Internacional No.
PCT/EP2004/009699

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Clasificación de documento, con indicación, donde sea apropiada, de los datos relevantes	Relevancia a la reivindicación No.
P, X	DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, (US; Enero 1, 2004 (2004-01-01), XP002309007 Acceso a la base de datos no. 2004: 660630 CHEMCATS 1-(4-metoxifenil)-4'-5-nitro-2-(1-piperazinil) benzoil-piperazina CAS RN: 642429-86-5 resumen & Catálogo: Ambinter Stock Screening Collection	1-9

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2004/009699

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 03035602	A	01-05-2003	WO JP	03035602 A1 2003201271 A	01-05-2003 18-07-2003
WO 03004480	A	16-01-2003	WO EP US	03004480 A2 1421071 A2 2004019039 A1	16-01-2003 26-05-2004 29-01-2004
EP 0624584	A	17-11-1994	AT AU AU AU AU CA CN DE DE DK EE EP ES FI GR HK JP JP JP NO RU SE SI TW US	169914 T 698486 B2 2495297 A 677644 B2 6309694 A 2123548 A1 1101039 A ,B 69412534 D1 69412534 T2 624584 T3 3139 B1 0624584 A1 2125372 T3 942252 A 3027679 T3 1002221 A1 3220591 B2 7097364 A 2002053553 A 941802 A 2124511 C1 48920 A1 624584 T1 418198 B 5681954 A	15-09-1998 29-10-1998 04-09-1997 01-05-1997 17-11-1994 15-11-1994 05-04-1995 24-09-1998 29-04-1999 25-05-1999 15-12-1998 17-11-1994 01-03-1999 15-11-1994 30-11-1998 17-03-2000 22-10-2001 11-04-1995 19-02-2002 15-11-1994 10-01-1999 18-05-1998 31-10-1998 11-01-2001 28-10-1997
EP 0171636	A	19-02-1986	IT EP JP US	1176613 B 0171636 A1 61056167 A 4940793 A	18-08-1987 19-02-1986 20-03-1986 10-07-1990
WO 9944596	A	10-09-1999	AU BG BR CA CN EE WO EP HR HU JP NO PL SK TR	3408999 A 104685 A 9907951 A 2322164 A1 1292698 T 200000482 A 9944596 A2 1059922 A2 20000523 A1 0101048 A2 2002505277 T 20004431 A 343435 A1 13082000 A3 200002567 T2	20-09-1999 30-04-2001 30-01-2001 10-09-1999 25-04-2001 15-02-2002 10-09-1999 20-12-2000 28-02-2001 28-10-2001 19-02-2002 30-10-2000 13-08-2001 12-03-2001 21-11-2000
WO 2004037800	A	06-05-2004	WO	2004037800 A1	06-05-2004

Forma PCT/ISA/216 (anexo familia de patentes) (Enero 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/009699

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/496 A61K31/495 C07D295/18 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) as to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Magnetic documenter searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K C07D A61P

Documentation searched other than magnetic documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases searched during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/0356C2 A (SANKYO CO (JP)) 1 May 2003 (2003-05-01) claim 1 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-'4-(dimethyl amino)phenyl'-piperazine RN: 518981-9I-4 CAPLUS & WPI abstract	1-25
X	WO 03/004480 A (NOVO NORDISK AS (DK)) 16 January 2003 (2003-01-16) page 35, line 18 claims 1,2,10,27,39,56	1-25
X	EP 0 624 584 A (DAIICHI SEIYAKU CO (JP)) 17 November 1994 (1994-11-17) page 3, lines 4,15 claim 1	1-25
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of part C.☒ 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
- *C* early document 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 an earlier claim or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *T* 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 coordinator 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
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search:

10 January 2005

Date of mailing of the international search report

21/01/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1231
NL - 2280 LV Rijswijk
Tel: (+31-70) 343-2300, Telex 351 Apo NL
Fax: (+31-70) 343-2316

Authorized signatary

Cortés, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT / EP 2004 / 009699

17

C/Continued) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Details of document, with indicator, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 171 636 A (RAVIZZA SPA (IT)) 19 February 1986 (1986-02-19) claim 1	1-21
X	DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 9 May 2003 (2003-05-09), XP002308978 - Database accession no. 2002:330684 CHEMCATS 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-pyridinyl) -piperazine CAS Registry No.: 383903-94-4 abstract & Catalog: Interbioscreen Compound Library	1-18
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 10 October 2001 (2001-10-10), XP002308979 Database accession no. CAS RN: 310415-30-6 1-(4-acetyl-2-fluorophenyl)-4-(2-(4-morpho linyl)-5-nitrobenzoyl)-piperazine abstract	1-19
P, X	& CHEMCATS Accession No. (AN): 2003:1026314 CHEMCATS Catalog Name (CO): Ambinter Screening Library Publication Date (PD): 1 Jan 2004	1-19
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 4 August 2001 (2001-08-04), XP002308980 Database accession no. CAS RN: 349615-45-8 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2,3-dimethy lphenyl)-piperazine abstract	1-19
P, X	& CHEMCATS Accession No. (AN): 2001:2814605 CHEMCATS Catalog Name (CO): MicroChemistry Screening Collection Publication Date (PD): 20 Oct 2003	1-19
	-/-	

28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2004/009609

18

C. (Continued) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Chapter of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 9 January 2002 (2002-01-09), XP002302991 Database accession no. CAS RN: 361164-27-6 1-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl)-piperazine - abstract	1-19
F, X	& CHEMCATS Accession No. (AN): 2002:2063001 CHEMCATS - Catalog Name (CO): Ambinter Screening Library Publication Date (PD): 1 Jan 2004	1-19
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 22 January 2002 (2002-01-22), XP002308963 Database accession no. CAS RN: 385380-98-3 1-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-fluoro-4-(1-oxobutyl)phenyl)-piperazine abstract	1-19
P, X	& CHEMCATS Accession No. (AN): 2003:1026533 CHEMCATS Catalog Name (CO): Ambinter Screening Library Publication Date (PD): 1 Jan 2004	1-19
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 24 April 2002 (2002-04-24), XFG02308964 Database accession no. CAS RN: 406317-15-5 1-(2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl)-4-(2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl)-piperazine abstract	1-19
P, X	& CHEMCATS Accession No. (AN): 2002:2288893 CHEMCATS Catalog Name (CO): Ambinter Screening Library Publication Date (PD): 1 Jan 2004	1-19

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP2004/009699

19

B. Continued: DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Number of document, with indication, where appropriate, of the relevant passage	Publication No.
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 3 June 2002 (2002-06-03), XP002308985 Database accession no. CAS RN: 424802-45-9 1-(2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl)-4-(2-(4- methyl-1-piperazinyl)-5-nitrobenzoyl)-piperazine abstract & CHEMCATS Accession No. (AN): 2003:709504 CHEMCATS Catalog Name (CO): Ambinter Stock Screening Collection Publication Date (PD): 1 Jan 2004	1-19
P, X		1-19
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 3 June 2002 (2002-06-03), XP002508986 Database accession no. CAS RN: 424804-07-9 1-(2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl)-4-(2-(4- methyl-1-piperidinyl)-5-nitrobenzoyl)-piperazine abstract & CHEMCATS Accession No. (AN): 2003:709503 CHEMCATS Catalog Name (CO): Ambinter Stock Screening Collection Publication Date (PD): 1 Jan 2004	1-19
F, X		1-19
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 3 June 2002 (2002-06-03), XP002308987 Database accession no. CAS RN: 424805-07-2 1-(2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl)-4-(5-nitro-2-(1-pyrrolidinyl)benzoyl)-piperazine abstract & CHEMCATS Accession No. (AN): 2003:709505 CHEMCATS Catalog Name (CO): Ambinter Stock Screening Collection Publication Date (PD): 1 Jan 2004	1-19
P, X		1-19

-/-

22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No.
 PCT/EP2004/009699

20

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Character of document, with indication, where appropriate, of the relevant paragraph	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 3 June 2002 (2002-06-03), XPO02308988 Database accession no. CAS RN: 424817-79-8 1-(2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl)-4-(5-ni- tro-2-(1-piperidinyl)benzoyl)-piperazine abstract	1-19
P, X	& CHEMCATS Accession No. (AN): 2004:1498769 CHEMCATS Catalog Name (CO): ChemBridge Screening Library Publication Date (PD): 19 May 2004	1-19
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 22 June 2002 (2002-06-22), XPO02308989 Database accession no. CAS RN: 433242-97-8 1-(4-methoxyphenyl)-4-(2-(4-morpholinyl)-5- nitrobenzoyl)-piperazine abstract	1-19
P, X	& CHEMCATS Accession No. (AN): 2002:2386068 CHEMCATS Catalog Name (CO): Ambinter Screening Library Publication Date (PD): 1 Jan 2004	1-19
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 26 June 2002 (2002-06-26), XPO02308990 Database accession no. CAS RN: 433701-63-4 1-(4-methoxyphenyl)-4-(5-nitro-2-(1-pyrro- lidinyl)benzoyl)-piperazine abstract	1-19
P, X	& CHEMCATS Accession No. (AN): 2002:2894607 CHEMCATS Catalog Name (CO): Ambinter Screening Library Publication Date (PD): 1 Jan 2004	1-19
	-/-	

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2004/009699

21

2. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 10 July 2003 (2003-07-10), XPO02308991 Database accession no. CAS RN: 545440-93-5 1-(2-chloro-6-nitrobenzoyl)-4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-piperazine abstract	1-19
F, X	& CHEMCATS Accession No. (AN): 2003:3342164 CHEMCATS Catalog Name (CO): Ambinter Stock Screening Collection Publication Date (PD): 1 Jan 2004	1-19
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 11 July 2003 (2003-07-11), XPO02308992 Database accession no. CAS RN: 546106-54-1 1-(2-chloro-6-nitrobenzoyl)-4-(2-pyrimidinyl)-piperazine abstract	1-19
P, X	& CHEMCATS Accession No. (AN): 2003:3345505 CHEMCATS Catalog Name (CO): Ambinter Stock Screening Collection Publication Date (PD): 1 Jan 2004	1-19
X	DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 11 July 2003 (2003-07-11), XPO02308993 Database accession no. CAS RN: 546120-27-8 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-fluorophenyl)-piperazine abstract	1-19
P, X	& CHEMCATS Accession No. (AN): 2003:3346187 CHEMCATS Catalog Name (CO): Ambinter Stock Screening Collection Publication Date (PD): 1 Jan 2004	1-19
A	WO 99/44596 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)) 10 September 1999 (1999-09-10) page 1, paragraph 1 claim 1	1-25
P, X	WO 2004/037800 A (GLAXO GROUP LIMITED (GB)) 6 May 2004 (2004-05-06) page 17, line 30 - page 18, line 3 claim 1	1-25

-/-

24

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2004/009699

22

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	DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1 January 2004 (2004-01-01), XP002309007 Database accession no. 2004:660630 CHEMCATS 1-(4-methoxyphenyl)-4-'5-nitro-2-(1-pipera ziny)benzoyl!-piperazine CAS RN: 642429-26-5 abstract & Catalog: Ambinter Stock Screening Collection	1-9

23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP2004/009699

23

Parent documents cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03035602	A	01-05-2003	WO 03035602 A1	01-05-2003
			JP 2003201271 A	18-07-2003
WO 03004430	A	16-01-2003	WO 03004430 A2	16-01-2003
			EP 1421071 A2	26-05-2004
			US 2004019039 A1	29-01-2004
EP 0624584	A	17-11-1994	AT 165914 T	15-03-1998
			AU 698486 B2	29-10-1998
			AU 2495297 A	04-09-1997
			AU 677644 B2	01-05-1997
			AU 6309594 A	17-11-1994
			CA 2123546 A1	15-11-1994
			CH 1101039 A , E	05-04-1995
			DE 69412534 01	24-09-1998
			DE 69412534 T2	29-04-1999
			DK 624584 T3	25-05-1999
			EE 3139 B1	15-12-1998
			EP 0624584 A1	17-11-1994
			ES 2125372 T3	01-03-1999
			FI 942252 A	15-11-1994
			GB 3027679 T3	30-11-1998
			HK 1002221 A1	17-03-2000
			JP 3220591 B2	22-10-2001
			JP 7097364 A	11-04-1995
			JP 2002053553 A	19-02-2002
			NO 941802 A	15-11-1994
			RU 2124511 C1	10-01-1999
			SG 48920 A1	18-05-1998
			SI 624584 T1	31-10-1998
			TW 418198 B	11-01-2001
			US 6621954 A	28-10-1997
EP 0171636	A	19-02-1986	IT 1176613 B	12-08-1987
			EP 0171636 A1	19-02-1986
			JP 61056167 A	20-03-1986
			US 4940793 A	10-07-1990
WO 9944596	A	10-09-1999	AU 3408999 A	20-09-1999
			BG 104685 A	30-04-2001
			BR 9907951 A	30-01-2001
			CA 2322184 A1	10-09-1999
			CH 1292695 T	25-04-2001
			EE 200000482 A	15-02-2002
			WO 9944596 A2	10-09-1999
			EP 1059922 A2	20-12-2000
			HR 20000523 A1	28-02-2001
			HU 0101048 A2	28-10-2001
			JP 20025405277 T	13-02-2002
			NO 200004431 A	30-10-2000
			PL 343435 A1	13-08-2001
			SK 13062000 A3	12-03-2001
			TR 200002567 T2	21-11-2000
WO 2004037800	A	05-05-2004	WO 2004037800 A1	05-05-2004

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Marzo 17 de 2005 (17.03.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/023261 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
31/493, C07D 235/18, A61P 25/28

A61K 31/496

(74) Agente: POTT, Bogdan, Gensslerstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(21) Número de Solicitud Internacional

PCT/EP2004/000899

(82) 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, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GR, HU, IE, JP, KR, KZ, LI, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NZ, NA, NL, NO, NZ, OM, PA, PE, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(27) Fecha de Registro Internacional: Agosto 31 de 2004 (31.08.2004)

(25) Idioma de registro

inglés

(26) Idioma de Publicación

inglés

(30) Información de Prioridad

0309682.8

Septiembre 9 de 2003 (09.09.2003)

EP

(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eumétrica (AM, AZ, BY, KZ, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europa (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, NG, TD, TG).

(71) Solicitantes: (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

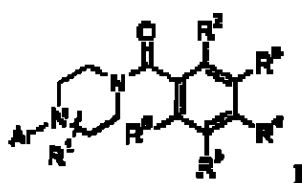
(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente) ALBERTI-GIANI, Daniela [IT/CH]; Kirchstrasse 4, CH-4800 Zollikon, KEO, JOLIBON, György [CH/CH]; Stachelstrasse 2, CH-4221 Olten (CH), NARQICZAN, Robert [FR/FR]; 2, Rue de Montreux, 7-68300 St. Louis (FR), NETTKOVEN, Martina, Boiarici [DE/DE], Winkelstrasse 9, 79634 Ursenach-Wylten (DE) NUNHOSS, Bogdan, David [GB/CH]; A20 Saline 20, CH-4910 Rheinfelden (CH), PINARD, Emmanuel [FR/FR]; 7, Rue de Pujol, F-68480 Linsdorf (FR), STALDER, Henri [CH/CH]; St. Jacques-Rue 145, CH-4250 Basel (CH).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicado de nuevo en el caso de fallo de modificación

Para los códigos de los países y otros abreviaturas, véase a "List Minor Codes sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada edición regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "DERIVADOS DE 1-BENZOL-PIPERAZINA COMO INHIBIDORES DE LA CAPTACION DE GLICINA PARA EL TRATAMIENTO DE PSICOSIS"



sustituido por halógeno, NR¹R², C(O)R³ y SO₂R⁴; R¹ es hidrógeno o alquilo(C₁-C₄); R² es halógeno, alquilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₆), en los que un átomo de hidrógeno puede sustituirse por CN, C(O)R³ o alquilo(C₁-C₄), o es alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₄) sustituido por halógeno, (CH₂)_n-cicloalquilo(C₃-C₇), -(CH₂)_n-heterocicloalquilo, -C(O)R³, (CH₂)_n-alilo o (CH₂)_n-heteroalilo de 5 o 6 eslabones que contiene una, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que alilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroalilo están sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno, alquilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₆) sustituido por halógeno o alcoxí(C₁-C₄); R³, R⁴ y R⁵ son independientemente entre sí son hidrógeno, hidróxido, halógeno, (C₁-C₄)-alquilo o alcoxí(C₁-C₄); R⁶ es NO₂, CN, C(O)R³, SO₂R⁴ o NR¹R²; R⁷ y R⁸ son independientemente entre sí son hidrógeno o alquilo(C₁-C₄); los otros sustituyentes están definidos en las reivindicaciones; y los sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, para el tratamiento de psicosis, dolor, disfunción neurodegenerativa de la memoria o del aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en las que existen trastornos de los procesos cognitivos, por ejemplo los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en la que Ar es arilo sustituido, o heteroarilo de 5 eslabones sin sustituir o sustituido, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno y en la que los grupos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidróxido, halógeno, CN, alquilo(C₁-C₄), alquilo(C₁-C₆) sustituido por halógeno, alcoxí(C₁-C₄), alcoxí(C₁-C₄)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 March 2005 (17.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/023261 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/496,
31/495, C07D 295/18, A61P 25/28

(74) Agent: PCTPE, Ruzina, Giesacherstrasse 134,
CH-4070 Basel (CH).

(21) International Application Number:
PCT/EP2004/009699

(22) International Filing Date: 31 August 2004 (31.08.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
03019682.3 9 September 2003 (09.09.2003) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): K. NOFF-
MANN-LA ROCHE AG (CH/CH); Giesacherstrasse
134, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ALBERTI-GI-
ANI, Daniela [IT/CH]; Kirchplatz 4, CH-4800 Zolingen
(CH); JOI, JIMON, Synosa (CH/CH); Sattelschide 2,
3114223 Bladen (CH); NABQUILLAN, Robert [FR/FR];
4, Rue de Maxence, F-68300 St. Louis (FR); NET-
TEKOVEN, Matthias, Heinrich [DE/DE]; Welterstrasse
9, 79459 Griesbach-Wyhlen (DE); NOHCROSS, Roger,
David [GB/GB]; Alma Salter 20, CH-4310 Rietwil (CH);
PÉCARD, Emmanuel [FR/FR]; 7, rue de Poign,
F-68490 Linsdorf (FR); STALMEIER, Henri (CH/CH); St.
Johanns-Ring 145, CH-4056 Basel (CH).

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

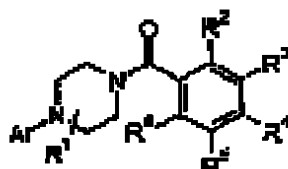
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SI, SK,
SE, TR), MPI (HU, RI, CE, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of non-payment of
fees

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

(54) Title: 1-HYDROXYL-PIPERAZINE DERIVATIVES AS GLYCINE UPTAKE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF PSY-
CHOSIS



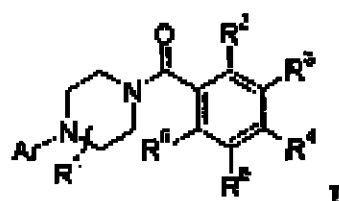
(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula
(I) wherein Ar is substituted aryl or unsubstituted or substituted
5-membered heterocycle consisting one, two or three nitrogen atoms,
and wherein the aryl and the heterocycle groups may be substituted
by one or more substituents selected from the group consisting of
hydroxy, halogen, CN, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyl substituted by
halogen, (C₁-C₄)-alkoxy, (C₁-C₄)-alkoxy substituted by halogen,
NR¹R², C(O)R³ or SO₂R³, R¹ is hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl; R² is
hydrogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkenyl, wherein a hydrogen atom may be replaced by CN, C(O)R³ or (C₁-C₄)-alkyl, or is
(C₁-C₄)-alkynyl, (C₁-C₄)-alkyl substituted by halogen, -(CH₂)₁₋₃-(C₁-C₄)-cycloalkyl, -(CH₂)₁₋₃-heterocycloalkyl, -C(O)R³, -(CH₂)₁₋₃-aryl
or -(CH₂)₁₋₃-5 or 6-membered heterocycle consisting one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen,
sulphur or nitrogen wherein aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl and heterocycle are unsubstituted or substituted by one or more
substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyl substituted by halogen or (C₁-C₄)-
alkoxy; R³, R⁴ and R⁵ independently from each other are hydrogen, hydroxy, halogen, (C₁-C₄)-alkyl or (C₁-C₄)-alkoxy; R⁶ is NO₂,
CN, C(O)R³, SO₂R³ or NR¹R²; R¹ and R² independently from each other are hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl; the other substituents
are defined in the claims, and in pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof for the treatment of psychosis, pain,
neurodegenerative dysfunction 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

Reivindicaciones

1. Compuestos de la fórmula



5 en la que

Ar es arilo sustituido o heteroarilo de 5 eslabones sin sustituir o sustituido, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno y en la que el grupo arilo y el heteroarilo pueden estar sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxí, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₅), alquilo (C₁-C₆) sustituido por halógeno, alcoxi (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₆) sustituido por halógeno, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ y SO₂R¹⁰;

R¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);

15 R² es halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆), en los que un átomo de hidrógeno pueda sustituirse por CN, C(O)-R⁹ o alquilo (C₁-C₆), o es alquinilo (C₂-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido por halógeno, -(CH₂)₃-cicloalquilo (C₃-C₇), -(CH₂)₃-heterocicloalquilo, -C(O)-R⁹, -(CH₂)_n-arilo o
20 -(CH₂)₃-heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes
25 elegidos entre el grupo formado por hidroxí, halógeno, alquilo (C₁-C₅), alquilo (C₁-C₆) sustituido por halógeno y

alcoxi (C₁-C₆);

R³, R⁴ y R⁵ con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, (C₁-C₆)-alquilo o alcoxi (C₁-C₆);

R⁶ es NC₂, CN, C(O)R⁷, SO₂R¹⁰ o NR¹¹R¹²;

3 R⁷ y R⁸ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

R⁹ es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o NR⁷R⁸;

R¹⁰ es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) o NR⁷R⁸;

10 R¹¹ y R¹² con independencia entre sí son hidrógeno o junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocíclico de 5 eslabones;

n es 0, 1 ó 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables

13 de los mismos, con la condición de que se excluyan:

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-metoxifenil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-clorofenil)-piperazina,

1-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-4-[2-fluor-4-(1-oxobutil)fenil]-piperazina,

20 1-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-4-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2,3-dimetilfenil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(3-clorofenil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-etoxifenil)-piperazina,

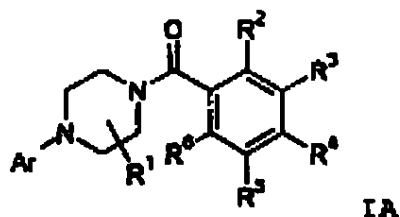
25 1-(4-acetil-2-fluorfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-fluorfenil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-metoxifenil)-piperazina y

1-(4-acetil-2-fluor-5-nitrofenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-piperazina.

2. Compuestos de la fórmula



en la que

- Ar es arilo sustituido o heteroarilo de 6 eslabones sin sustituir o sustituido, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y en la que el grupo arilo y el heteroarilo están sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido por halógeno, alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) sustituido por halógeno, NRⁱR⁶, C(O)R⁷ y SO₂R¹⁰;
- 15 R¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);
- R² es halógeno, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆), alquino (C₂-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido por halógeno, cicloalquilo (C₃-C₆), heterocicloalquilo, (alquilo C₁-C₆)-cicloalquilo (C₃-C₆), (alquilo C₁-C₆)-heterocicloalquilo, -C(O)-R⁸, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo,
- 25

- halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido por halógeno y alcoxi (C_1-C_6);
- R^3 , R^1 y R^2 con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxil, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) o NR^7R^8 ;
- 5 R^5 es NO_2 , CN, $C(O)R^9$, SO_2R^{10} o $NR^{11}R^{12}$;
- R^1 y R^6 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo (C_1-C_6);
- R^8 es hidroxil, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alcoxi (C_1-C_6) o NR^7R^8 ;
- 10 R^{10} es alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) o NR^7R^8 ;
- R^{11} y R^{12} con independencia entre sí son hidrógeno, $C(O)$ -(alquilo C_1-C_6)-, SO_2 -(alquilo C_1-C_6)-, o junto con el átomo de N forman un grupo heterocarilo de 5 eslabones, opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido por halógeno o cicloalquilo (C_3-C_6);
- 15 y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos,
- con la condición de que se excluyan:
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-metoxifenil)-piperazina,
- 20 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-clorofenil)-piperazina,
- 1-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-4-(2-fluor-4-(1-oxobutil)fenil)-piperazina,
- 1-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-4-(2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil)-piperazina,
- 25 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2,3-dimetilfenil)-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(3-clorofenil)-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-etoxifenil)-piperazina,
- 1-(4-acetil-2-fluorfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-piperazina,

zina,

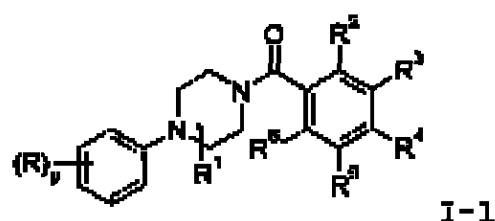
1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-fluorfenil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-metoxifenil)-piperazina y

1-(4-acetil-2-fluor-5-metilfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-
5 piperazina.

3. Compuestos de la fórmula I-1 según la reivindicación

1



10 en la que

R es hidroxil, halógeno, CN, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆)
sustituido por halógeno, alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)
sustituido por halógeno, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ o SO₂R¹⁰,

p es 1, 2 ó 3;

15 R¹ es hidrógeno;

R² es halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), en los
que un átomo de hidrógeno puede sustituirse por CN, C(O)-
R⁹ o alquilo (C₁-C₆), o es alquilo (C₂-C₆), alquilo (C₁-
C₆) sustituido por halógeno, -(CH₂)_n-cicloalquilo (C₃-C₆),

20 -(CH₂)_n-heterocicloalquilo, -C(O)-R⁹, arilo o heteroarilo
de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres hetero-
átomos elegidos entre el grupo formado por oxígeno,
azufre y nitrógeno, en la que arilo, cicloalquilo,
heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o
25 sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre

- el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₆),
 alquilo (C₁-C₆) sustituido por halógeno y alcoxi (C₁-C₆);
 R³, R⁴ y R⁶ son hidrógeno;
 R⁵ es NO₂ o SO₂R¹⁵;
 5 R⁷ y R⁸ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo
 (C₁-C₆);
 R⁹ es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o
 NR⁷R⁸;
 R¹⁰ es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) o NR⁷R⁸;
 10 n es 0, 1 ó 2;
 y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de
 los mismos.

4. Compuestos de la fórmula 1-1 según la reivindicación
 3, en los que R² es arilo, sin sustituir o sustituido por uno
 15 o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por
 hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido
 por halógeno y alcoxi (C₁-C₆) y los demás sustituyentes
 tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

5. Compuestos de la fórmula 1-1 según la reivindicación
 20 4, dichos compuestos son:
 1-(3-fluor-4-[4-(4-nitro-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-
 fenil)-etanona,
 (4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-
 piperazin-1-il]-metanona,
 25 (4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluorometil-
 fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [4-(2-fluor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(4-metano-
 sulfonil-bifenil-2-il)-metanona,

- (4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazina-1-il]-metanona,
 metilamida del ácido 2-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bifenil-4-sulfónico,
 3-fluor-4-[4-(4-metanosulfonil-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo o
 3-fluor-4-[4-(2'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo.

6. Compuestos de la fórmula I-1 según la reivindicación 3, en los que R² es cicloalquilo (C₃-C₇).

7. Compuestos de la fórmula I-1 según la reivindicación 6, dichos compuestos son:
- 1-[4-[4-(2-ciclogr opil-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona,
 1-[4-[4-(2-ciclohex-1-enil-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona,
 (2-ciclohexil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etil-2-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 1-[4-[4-(2-ciclopent-1-enil-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona,
 1-[4-[4-(2-ciclohept-1-enil-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona,
 (2-ciclohept-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 (2-ciclohex-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 (2-ciclohexil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona o

(2-ciclopentil-5-metanosulfonil-fenil)-(4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il)-metanona.

8. Compuestos de la fórmula I-1 según la reivindicación 3, en los que R² es heterocicloalquilo.

5 9. Compuestos de la fórmula I-1 según la reivindicación 8, dichos compuestos son:

(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-fenil)-(4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il)-metanona,

10 (5-metanosulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-fenil)-(4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il)-metanona,

1-(4-(4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-benzonil)-piperazin-1-il)-3-fluor-fenil)-etanona o

4-(4-(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-benzonil)-piperazin-1-il)-3-fluor-benzonitrilo.

15 10. Compuestos de la fórmula I-1 según la reivindicación 3, en los que R² es un grupo heteroarílico de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, sin sustituir o sustituido por alquilo (C₁-C₆).

20 11. Compuestos de la fórmula I-1 según la reivindicación 10, dichos compuestos son:

(5-metanosulfonil-2-tiofen-2-il-fenil)-(4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il)-metanona,

25 (5-metanosulfonil-2-linolen-3-il-fenil)-(4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il)-metanona,

(5-metanosulfonil-2-(5-etil-tiofen-2-il)-fenil)-(4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il)-metanona,

(5-metanosulfonil-2-piridin-4-il-fenil)-(4-(4-trifluormetil-

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

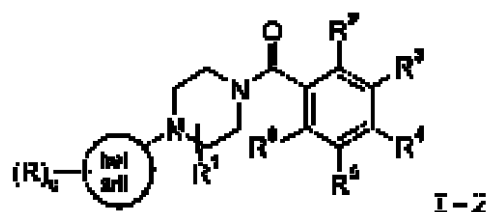
[4-(2-fluor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metansulfonilfenil-2-tiofen-3-il-fenil)-metanona o

1-(4-[4-(5-metansulfonil-2-tiofen-3-il-benzil)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona.

12. Compuestos de la fórmula I-1 según la reivindicación 3, en los que R^2 es halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), en los que un átomo de hidrógeno puede sustituirse por CN, $C(O)-R^4$ o alquilo (C_1-C_6), o es alquinilo (C_2-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido por halógeno o $-C(O)-R^5$.

13. Compuestos de la fórmula I-1 según la reivindicación 12, dicho compuesto es el 2-[4-(4-acetil-2-fluor-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-nitro-benzoato de metilo.

14. Compuestos de la fórmula I-2 según la reivindicación 1



en la que

R es hidroxil, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido por halógeno, alcoxi (C_1-C_2), alcoxi (C_1-C_6) sustituido por halógeno, NR^7R^8 , $C(O)R^9$ o SO_2R^{10} ;

o es 0, 1, 2 ó 3;

R^1 es hidrógeno;

R^2 es halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), en los que un átomo de hidrógeno puede sustituirse por CN, $C(O)-R^9$ o alquilo (C_1-C_6), o es alquinilo (C_2-C_6), alquilo (C_1-

C_6) sustituido por halógeno, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo (C_3-C_7),
- $(CH_2)_5$ -heterocicloalquilo, $-C(O)-R^3$, arilo o heteroarilo
de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres hetero-
átomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno,
5 azufre y nitrógeno, en la que arilo, cicloalquilo, hete-
rocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o susti-
tuidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el
grupo formado por hidroxil, halógeno, alquilo (C_1-C_6),
alquilo (C_1-C_6) sustituido por halógeno y alcoxi (C_1-C_6);

10 R^3 , R^4 y R^6 son hidrógeno;

R^5 es NO_2 o SO_2R^{10} ;

R^7 y R^8 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo
(C_1-C_6);

R^9 es alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alcoxi (C_2-C_6) o

15 NR^7R^8 ;

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

n es 0, 1 ó 2;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de
los mismos.

20 15. Compuestos de la fórmula 1-2 según la reivindicación 14, en los que R^2 es arilo sin sustituir o sustituido
por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo forma-
do por hidroxil, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6)
sustituido por halógeno y alcoxi (C_1-C_6) y los demás susti-
25 tuyentes tienen los significados definidos en la reivindi-
cación 1.

16. Compuestos de la fórmula 1-2 según la reivindicación 15, dichos compuestos son:

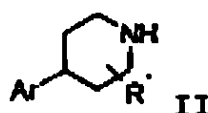
[4-(3-cloro-5-trifluormetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-
(2'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona c
[4-(3-cloro-5-trifluormetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(4-
metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona.

17. Compuestos de la fórmula I-2 según la reivindicación 14, en los que R^2 es un grupo heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno.

18. Compuestos de la fórmula I-2 según la reivindicación 17, dicho compuesto es 'a [4-(3-cloro-5-trifluormetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-tiofen-3-il-fenil)-metanona.

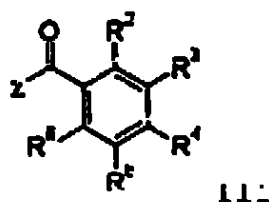
19. Proceso de obtención de compuestos de la fórmula I y de sus sales farmacéuticamente aceptables, dicho proceso consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

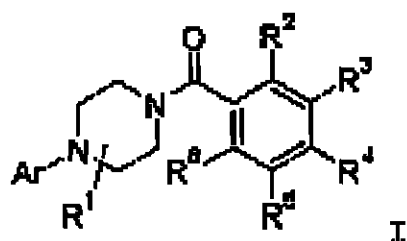


con un compuesto de la fórmula

20



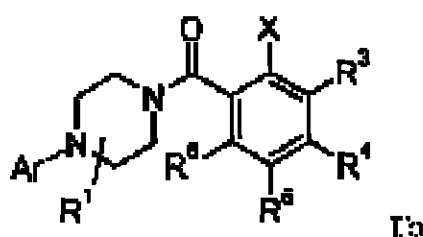
para obtener un compuesto de la fórmula



en la que Z es hidroxilo o halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

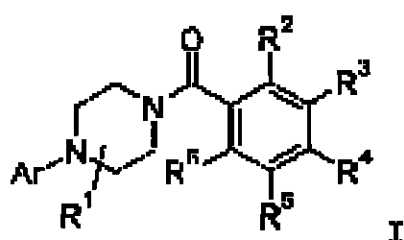
5



con un compuesto de la fórmula

$R^2B(OH)_2$ o $R^2B(OR)_2$ en presencia de un catalizador de paladio

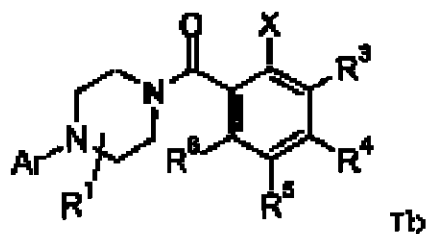
10 para obtener un compuesto de la fórmula



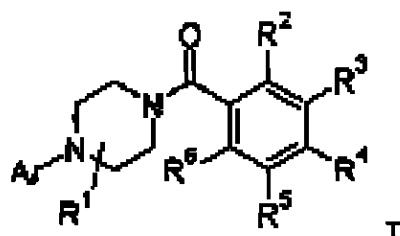
en la que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

15

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

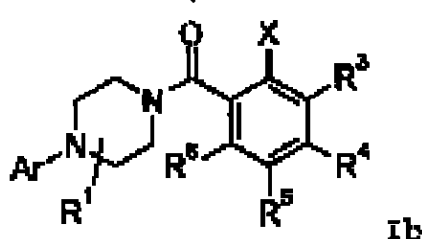


con R^1SnEt_3 o R^1SnMe_3 , en presencia de un catalizador de paladio para obtener un compuesto de la fórmula



5 en la que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

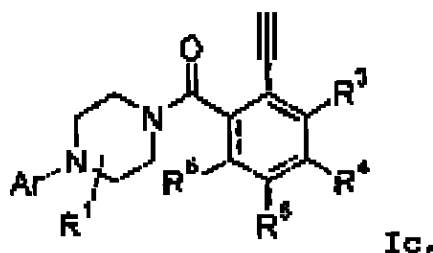


10 con un compuesto de la fórmula



en presencia de un catalizador de paladio y una base para obtener un compuesto de la fórmula

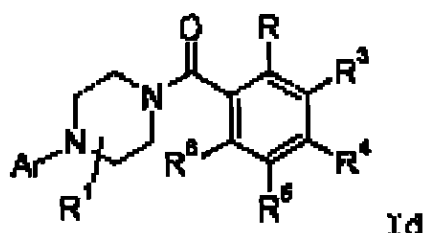
15



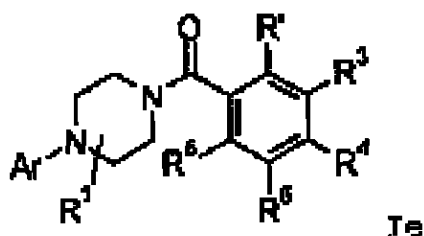
en la que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

e) hidrogenar un compuesto de la fórmula

20

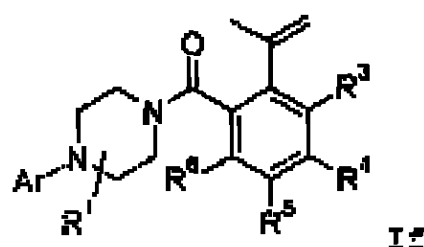


en la que R es alquénilo (C_2-C_6) o alquínilo (C_2-C_6)
para obtener un compuesto de la fórmula

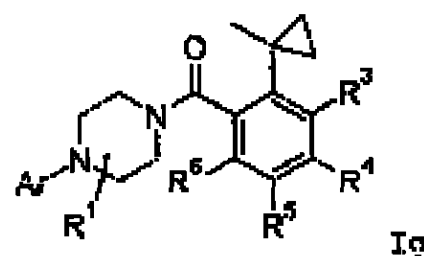


5

en la que R' es alquilo (C_2-C_6) o alquénilo (C_2-C_6)
f) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

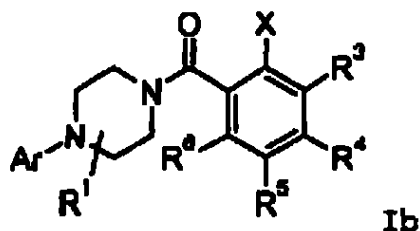


10 con yoduro de trimetilsulfoxonio en presencia de una base
para obtener un compuesto de la fórmula

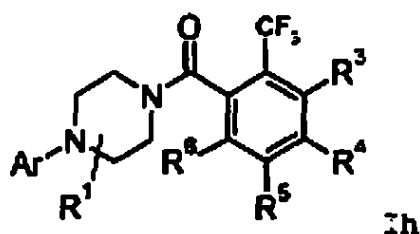


g) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

15



con un compuesto de la fórmula TMSOP, en presencia de cobre para obtener un compuesto de la fórmula



en la que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, si se desea, convertir los compuestos obtenidos en sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

20. Un compuesto según la reivindicación 1, en el supuesto de que se obtenga con arreglo al procedimiento reivindicado en la reivindicación 19 o por un método equivalente.

21. Un medicamento que contiene uno o varios compuestos reivindicados en la reivindicación 1 o que contiene

- 1- (2-cloro-5-nitrobenzoil) -4- (4-metoxifenil) -piperazina,
- 1- (2-cloro-5-nitrobenzoil) -4- (4-clorofenil) -piperazina,
- 1- (2-fluor-5-nitrobenzoil) -4- [2-fluor-4- (1-oxobutil) fenil] -piperazina,
- 1- (2-fluor-5-nitrobenzoil) -4- [2-fluor-4- (1-oxopropil) fenil] -piperazina,
- 1- (2-cloro-5-nitrobenzoil) -4- (2,3-dimetilfenil) -piperazina,
- 1- (2-cloro-5-nitrobenzoil) -4- (3-clorofenil) -piperazina,
- 1- (2-cloro-5-nitrobenzoil) -4- (4-metoxifenil) -piperazina,

1-(4-acetil-2-fluorfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-fluorfenil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-metoxifenil)-piperazina y

5 1-(4-acetil-2-fluor-5-etilfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-piperazina

y excipientes farmacéuticamente aceptables.

22. Un medicamento según la reivindicación 21, destinado al tratamiento de enfermedades basadas en el inhibidor de
10 absorción de glicina.

23. Un medicamento según la reivindicación 22, en el que las enfermedades son la psicosis, el dolor, la disfunción de la memoria o del aprendizaje, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades en las que existen trastornos del
15 proceso cognitivo, por ejemplo trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

24. El uso de un compuesto reivindicado en la reivindicación 1 y de

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-metoxifenil)-piperazina,

20 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-clorofenil)-piperazina,

1-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-4-(2-fluor-4-(1-oxobutil)fenil)-piperazina,

1-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-4-(2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil)-piperazina,

25 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2,3-dimetilfenil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(3-clorofenil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-etoxifenil)-piperazina,

1-(4-acetil-2-fluorfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-piperazina

zina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-fluorfenil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-metoxifenil)-piperazina y

1-(4-acetil-2-fluor-5-metilfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-

5 piperazina

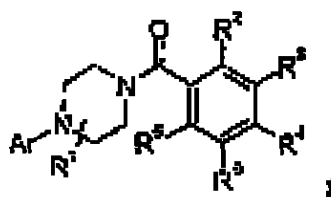
para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de psicosis, dolor, disfunción neurodegenerativa en la memoria y en el aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en las que existen trastornos de los procesos
10 cognitivos, por ejemplo los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

25. La invención tal como se ha descrito.

49

Claims

1. Compounds of formula



5 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 may be substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, CN, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl substituted by halogen, (C₁-C₅)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkoxy substituted by halogen, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ or SO₂R¹⁰;

R¹ is hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl;

15

R² is halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₃)-alkenyl, wherein a hydrogen atom may be replaced by CN, C(O)-R⁹ or (C₁-C₆)-alkyl, or is (C₂-C₄)-alkynyl, (C₁-C₆)-alkyl substituted by halogen, -(CH₂)_n-(C₃-C₇)-cycloalkyl, -(CH₂)_n-heterocycloalkyl, -C(O)-R⁹, -(CH₂)₃-aryl or -(CH₂)₃-5 or 6-membered heteroaryl containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen wherein aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl and heteroaryl are unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl substituted by halogen or (C₁-C₆)-alkoxy;

20 R³, R⁴ and R⁵ independently from each other are hydrogen, hydroxy, halogen, (C₁-C₆)-alkyl or (C₁-C₅)-alkoxy;

R⁶ is NO₂, CN, C(O)R⁹, SO₂R¹⁰ or R¹¹R¹²;

49

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

R^5 is (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_6) -cycloalkyl, (C_1-C_6) -alkoxy or NR^7R^8 ;

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

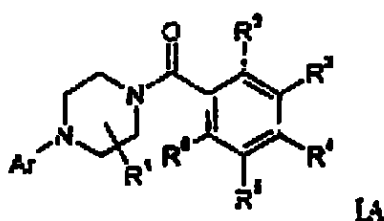
R^{11} and R^{12} independently from each other are hydrogen, or form together with the N-atom to which they are attached a 5-membered heteroaryl group;

10 n is 0, 1 or 2;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof,
with the proviso that

- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(4-methoxyphenyl)-piperazine,
15 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(4-chlorophenyl)-piperazine,
1-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-4-[2-fluoro-4-(1-oxobutyl)phenyl]-piperazine,
1-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-4-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-piperazine,
1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2,3-dimethylphenyl)-piperazine,
1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(3-chlorophenyl)-piperazine,
20 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-ethoxyphenyl)-piperazine,
1-(4-acetyl-2-fluorophenyl)-4-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-piperazine,
1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(4-fluorophenyl)-piperazine,
1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperazine, and
1-(4-acetyl-2-fluoro-5-methylphenyl)-4-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-piperazine
25 are excluded.

2. Compounds of the formula



wherein

- 30 A : 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, CN, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl substituted by halogen,
(C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkoxy substituted by halogen, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ or SO₂R¹⁰;

5 R¹ is hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl;

R² is halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, (C₂-C₆)-alkynyl, (C₁-C₆)-alkyl substituted
by halogen, (C₃-C₇)-cycloalkyl, heterocycloalkyl, (C₁-C₆)-alkyl-(C₃-C₇)-cycloalkyl,
(C₁-C₆)-alkyl-heterocycloalkyl, -C(O)-R⁹, aryl or 5 or 6-membered heteroaryl
10 containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of
oxygen, sulphur or nitrogen wherein aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl and
heteroaryl are unsubstituted or substituted by one or more substituents selected
from the group consisting of hydroxy, halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl
substituted by halogen or (C₁-C₆)-alkoxy;

15 R³, R⁴ and R⁶ independently from each other are hydrogen, hydroxy, halogen, CN,
(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoxy or NR⁷R⁸;

R⁵ is NO₂, CN, C(O)R⁹, SO₂R¹⁰ or NR¹¹R¹²;

20 R⁷ and R⁸ independently from each other are hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl;

R⁹ is hydroxy, (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₆)-cycloalkyl, (C₁-C₆)-alkoxy or NR⁷R⁸;

R¹⁰ is (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₆)-cycloalkyl or NR⁷R⁸;

25 R¹¹ and R¹² independently from each other are hydrogen, C(O)-(C₁-C₆)-alkyl,
SO₂-(C₁-C₆)-alkyl, or form together with the N-atom a 5-membered heteroaryl
group, optionally substituted by halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl substituted by
halogen or (C₃-C₆)-cycloalkyl;

30 and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof,
with the proviso that

1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(1-methoxyphenyl)-piperazine,

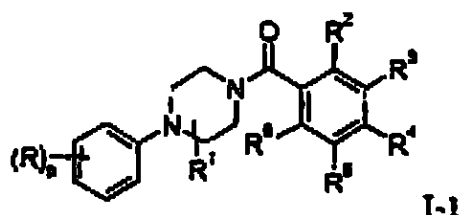
1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(4-chlorophenyl)-piperazine,

35 1-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-4-[2-fluoro-4-(1-oxobutyl)phenyl]-piperazine,

1-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-4-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-piperazine,

- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2,3-dimethylphenyl)-piperazine,
 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(3-chlorophenyl)-piperazine,
 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-ethoxyphenyl)-piperazine,
 1-(4-acetyl-2-fluorophenyl)-4-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-piperazine,
 5 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(4-fluorophenyl)-piperazine,
 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperazine, and
 1-(4-acetyl-2-fluoro-5-methylphenyl)-4-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-piperazine
 are excluded.

3. Compounds of formula I-1 according to claim 1



10

wherein

R is hydroxy, halogen, CN, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl substituted by halogen,
 (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkoxy substituted by halogen, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ or SO₂R¹⁰;

15 p is 1, 2 or 3;

R¹ is hydrogen;

20 R² is halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, wherein a hydrogen atom may be replaced
 by CN, C(O)-R⁹ or (C₁-C₆)-alkyl, or is (C₂-C₆)-alkynyl, (C₁-C₆)-alkyl substituted by
 halogen, -(CH₂)₂-(C₃-C₇)-cycloalkyl, -(CH₂)₂-heterocycloalkyl, -C(O)-R⁹,
 aryl or 5 or 6-membered heteroaryl containing one, two or three heteroatoms,
 selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen wherein aryl,
 cycloalkyl, heterocycloalkyl and heteroaryl are unsubstituted or substituted by one or
 25 more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, (C₁-C₆)-
 alkyl, (C₁-C₆)-alkyl substituted by halogen or (C₁-C₆)-alkoxy;

R³, R⁴ and R⁶ are hydrogen;

30 R⁵ is NO₂ or SO₂R¹⁰;

30

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

R^6 is (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_6) -cycloalkyl, (C_1-C_6) -alkoxy or NR^7R^8 ;

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

n is 0, 1 or 2;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

10 4. Compounds of formula I-1 according to claim 3, wherein R^2 is aryl, unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, (C_1-C_6) -alkyl, (C_1-C_6) -alkyl substituted by halogen or (C_1-C_6) -alkoxy and the other substituents are as described in claim 1.

5. Compounds of formula I-1 according to claim 4, which compounds are

15 1-[3-fluoro-4-[4-(4-nitro-biphenyl-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl]-ethanone,
(4-methanesulfonyl-biphenyl-2-yl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-
methanone,
(4'-fluoro-4-methanesulfonyl-biphenyl-2-yl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-
yl]-methanone,
20 [4-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-[4-methanesulfonyl-biphenyl-2-
yl]-methanone,
(4'-fluoro-4-methanesulfonyl-biphenyl-2-yl)-[4-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-
piperazin-1-yl]-methanone,
2-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-biphenyl-4-sulfonic acid
25 methylamide,
3-fluoro-4-[4-(4-methanesulfonyl-biphenyl-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-benzonitrile or
3-fluoro-4-[4-(2'-fluoro-4-methanesulfonyl-biphenyl-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-
benzonitrile.

6. Compounds of formula I-1 according to claim 3, wherein R^2 is
30 (C_3-C_7) -cycloalkyl.

7. Compounds of formula I-1 according to claim 6, which compounds are

1-[4-[4-(2-cyclopropyl-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl]-ethanone,
1-[4-[4-(2-cyclohex-1-enyl-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-
phenyl]-ethanone,
35 (2-cyclohexyl-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(4-ethyl-2-fluoro-phenyl)-piperazin-1-yl]-

methanone,

1-[4-[4-(2-cyclopent-1-enyl-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl]-ethanone,

1-[4-[4-(2-cyclohept-1-enyl-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl]-ethanone,

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

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

10 (2-cyclohexyl-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone or

(2-cyclopentyl-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone.

8. Compounds of formula I-1 according to claim 3, wherein R² is heterocycloalkyl

15 9. Compounds of formula I-1 according to claim 8, which compounds are [2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-5-methanesulfonyl-phenyl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

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

20 1-[4-[4-[2-(3,5-dihydro-2H-pyran-4-yl)-5-methanesulfonyl-benzoyl]-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl]-ethanone or

4-[4-[2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-5-methanesulfonyl-benzoyl]-piperazin-1-yl]-3-fluoro-benzonitrile.

10. Compounds of formula I-1 according to claim 3, wherein R² is a 5 or 6-membered heterocaryl group containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen, unsubstituted or substituted by (C₁-C₄)-alkyl.

11. Compounds of formula I-1 according to claim 10, which compounds are

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

30 (5-methanesulfonyl-2-thiophen-3-yl-phenyl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

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

(5-methanesulfonyl-2-pyridin-4-yl-phenyl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-

yl)-methanone,

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

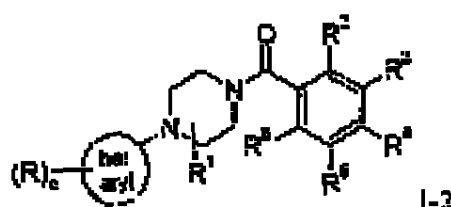
1-[4-[4-(5-methanesulfonyl-2-thiophen-3-yl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl]-

5 ethanone.

12. Compounds of formula I-1 according to claim 3, wherein R^2 is halogen, (C_1-C_6) -alkyl, (C_2-C_6) -alkenyl, wherein a hydrogen atom may be replaced by CN, $C(O)-R^3$ or (C_1-C_6) -alkyl, or is (C_2-C_6) -alkynyl, (C_1-C_6) -alkyl substituted by halogen or $C(O)-R^3$.

10 13. Compounds of formula I-1 according to claim 12, which compound is 2-[4-(4-acyl-2-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-4-nitro-benzoic acid methyl ester.

14. Compounds of formula I-2 according to claim 1,



15 wherein

R is hydroxy, halogen, CN, (C_1-C_6) -alkyl, (C_2-C_6) -alkyl substituted by halogen, (C_1-C_6) -alkoxy, (C_2-C_6) -alkoxy substituted by halogen, NR^7R^8 , $C(O)R^9$ or SO_2R^{10} ;

n is 0, 1, 2 or 3;

20

R^1 is hydrogen;

R^2 is halogen, (C_1-C_6) -alkyl, (C_2-C_6) -alkenyl, wherein a hydrogen atom may be replaced by CN, $C(O)-R^3$ or (C_1-C_6) -alkyl, or is (C_2-C_6) -alkynyl, (C_1-C_6) -alkyl substituted by

25

halogen, $-(CH_2)_x-(C_3-C_7)$ -cycloalkyl, $-(CH_2)_x$ -heterocycloalkyl, $C(O)-R^3$,

aryl or 5 or 6-membered heteroaryl containing one, two or three heteroatoms,

selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen wherein aryl,

cycloalkyl, heterocycloalkyl and heteroaryl are unsubstituted or substituted by one or

more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, (C_1-C_6) -

30

alkyl, (C_2-C_6) -alkyl substituted by halogen or (C_1-C_6) -alkoxy;

R^2 , R^1 and R^5 are hydrogen;

R^3 is NO_2 or SO_2R^{12} ;

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

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

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

10 n is 0, 1 or 2;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof.

15 15. Compounds of formula 1-2 according to claim 14, wherein R^2 is aryl, unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, (C_1-C_3) -alkyl, (C_1-C_6) -alkyl substituted by halogen or (C_1-C_6) -alkoxy and the other substituents are as described in claim 1,

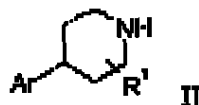
16. Compounds of formula 1-2 according to claim 15, which compounds are
[4-(3-chloro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-(2'-fluoro-4-
methanesulfonyl-biphenyl-2-yl)-methanone or
20 [4-(3-chloro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-(4-methanesulfonyl-
biphenyl-2-yl)-methanone.

17. Compounds of formula 1-2 according to claim 14, wherein R^2 is a 5 or 6-
membered heteroaryl group containing one, two or three heteroatoms, selected from the
group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen.

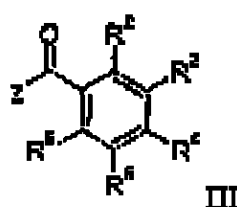
25 18. Compounds of formula 1-2 according to claim 17, which compound is
[4-(3-chloro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-(5-methanesulfonyl-2-
thiophen-3-yl-phenyl)-methanone.

19. Processes for preparation of compounds of formula 1 and their
pharmaceutically acceptable salts, which process comprises

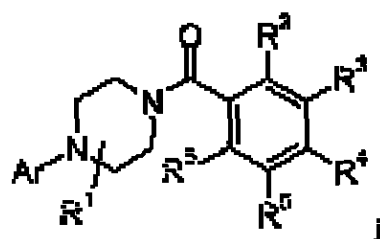
30 a) reacting a compound of formula



with a compound of formula

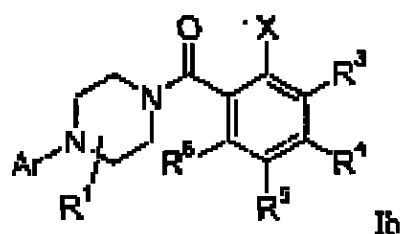


to a compound of formula



5 wherein Z is hydroxy or halogen, and the other substituents are as defined in claim 1, or

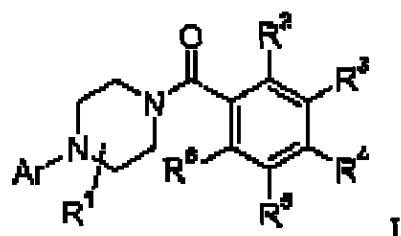
b) reacting a compound of formula



with a compound of formula

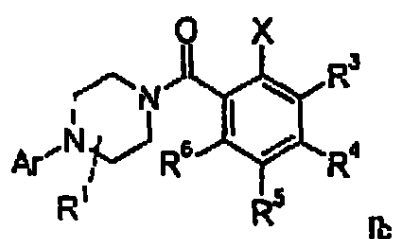
$R^2B(OH)_2$ or $R^2B(OR)_2$ in the presence of a palladium catalyst

10 to a compound of formula

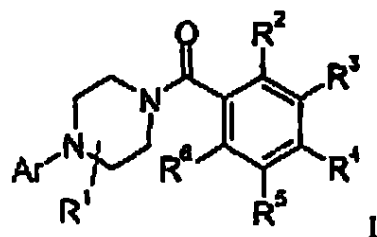


wherein R is halogen and the other substituents are as defined in claim 1, or

c) reacting a compound of formula

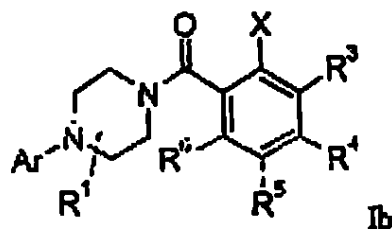


with R^2SnBu_3 or R^2SnMe_3 in the presence of a palladium catalyst to a compound of formula

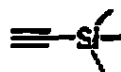


5 wherein X is halogen and the other substituents are as defined in claim 1, or

d) reacting a compound of formula

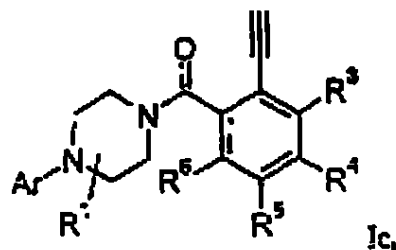


with a compound of formula



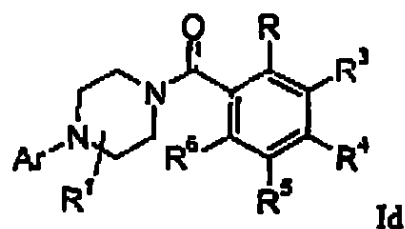
10 in the presence of a palladium catalyst and base

to a compound of formula



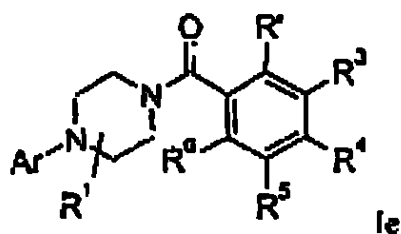
wherein X is halogen and the other substituents are as defined in claim 1, or

e) hydrogenating a compound of formula



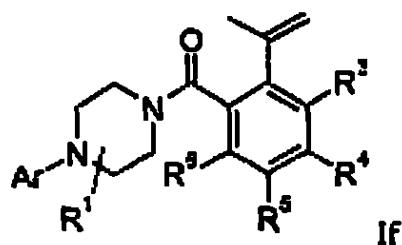
wherein R is (C₂-C₆)-alkenyl or (C₂-C₆)-alkynyl

5 to a compound of formula



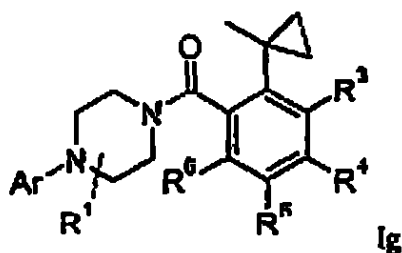
wherein R' is (C₂-C₆)-alkyl or (C₂-C₆)-alkenyl

f) reacting a compound of formula

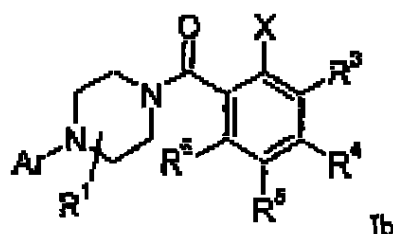


10 with trimethylsulfoxonium iodide in the presence of a base

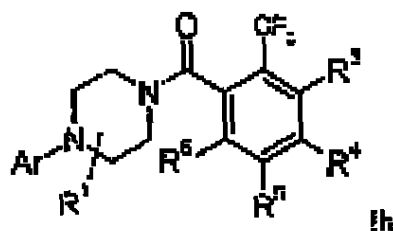
to a compound of formula



g) reacting a compound of formula



with a compound of formula TMSCF_3 in the presence of copper to a compound of formula



5 wherein X is halogen and the other substituents are as described in claim 1,

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

20. A compound according to claim 1, whenever prepared by a process as claimed in claim 19 or by an equivalent method.

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

- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(4-methoxyphenyl)-piperazine,
 - 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(4-chlorophenyl)-piperazine,
 - 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-fluoro-4-(1-oxobutyl)phenyl)-piperazine,
 - 15 1-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl)-piperazine,
 - 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2,5-dimethylphenyl)-piperazine,
 - 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(3-chlorophenyl)-piperazine,
 - 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-ethoxyphenyl)-piperazine,
 - 1-(4-acetyl-2-fluorophenyl)-4-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-piperazine,
 - 20 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(4-fluorophenyl)-piperazine,
 - 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperazine, and
 - 1-(4-acetyl-2-fluoro-5-methylphenyl)-4-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-piperazine
- and pharmaceutically acceptable excipients.

22. A medicament according to claim 21 for the treatment of illnesses based on the glycine uptake inhibitor.

23. A medicament according to claim 22, wherein the illnesses are psychoses, pain, disfunction in memory and learning, schizophrenia, dementia and other diseases in
5 which cognitive processes are impaired, such as attention deficit disorders or Alzheimer's disease.

24. The use of a compound as claimed in claim 1 and of
1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(4-methoxyphenyl)-piperazine,
1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(4-chlorophenyl)-piperazine,
10 1-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-4-[2-fluoro-4-(1-oxobutyl)phenyl]-piperazine,
1-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-4-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-piperazine,
1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2,3-dimethylphenyl)-piperazine,
1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(3-chlorophenyl)-piperazine,
1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-ethoxyphenyl)-piperazine,
15 1-(4-acetyl-2-fluorophenyl)-4-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-piperazine,
1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(4-fluorophenyl)-piperazine,
1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperazine, and
1-(4-acetyl-2-fluoro-5-methylphenyl)-4-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-piperazine
for the manufacture of medicaments for the treatment of psychoses, pain,
20 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.

25. The invention as herein before described.

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)

57

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 21814	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416	
Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/009699	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 31.08.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 09.09.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K31/496, A61K31/495, C07D295/18, A61P25/28		
Solicitante 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 transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de 10 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 16 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 28.02.2005	Fecha de terminación de este reporte 02.09.2005	
Nombre y dirección de correo de la Autoridad de Examen Preliminar Internacional European Patent Office D-80291 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Funcionario autorizado Cortés, J Teléfono No. +49 89 2399-8206	

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 ítem.

☐ 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 referenciadas en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte):

Descripción, Páginas

1-85 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-25 recibidas el 01.06.2005 con carta de 30.05.2005

☐ 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) relacionada con la serie de listados (especificar)

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

☐ la descripción, páginas

☒ las reivindicaciones, Nos. 1, 2, 14

☐ los dibujos, hojas/figuras

☐ secuencia que enumera (especificar)

☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

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

Casilla No. II Prioridad

1. ☒ Se ha establecido este reporte como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido a la falta de suministro dentro del tiempo límite presentado para el requerimiento:

☒ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(a)).

☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (66.7(b)).
2. ☐ Se ha establecido este reporte como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de prioridad es inválida (Regla 64.1). Por consiguiente, para los fines de este reporte, se considera que la fecha de registro internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.
3. Observaciones adicionales, si es necesario:

Casilla No. III. No establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

☐ toda la solicitud internacional
☒ las reivindicaciones Nos. 25

porque:

☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):

☒ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. 25 son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*): ver hoja separada

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. 16 están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:
la forma escrita ☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma
la forma legible en computador ☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma
☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales.

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2004/009699

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

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones No: Reivindicaciones 1-24
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones No: Reivindicaciones 1-24
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-24 No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada

Castilla No. VI Ciertos documentos citados

**1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)
y/o**

2. Revelaciones No-escritas (Regla 70.9)

ver hoja separada

61

Re Item I

Bases de la Opinión

Con carta de fecha 30.05.2005, el solicitante ha radicado un juego de reivindicaciones modificadas.

En el juego de reivindicaciones enmendadas la reivindicación 2 ha sido erróneamente enumerada reivindicación 3.

La coincidencia con D2 ha sido removida introduciendo una nueva condición en las reivindicaciones 1, 2 y 14 que excluye el 4-piridilo de la definición de Ar. D2 no es una llamada "revelación accidental" sino un documento del mismo campo técnico, por lo tanto, esta modificación contradice el artículo 34(2)b) PCT, i.e., se extiende más allá del contenido de la solicitud como se presentó originalmente.

En la carta mencionada anteriormente, el Solicitante alega que los compuestos de D2 tienen una farmacología diferente (i.e., un mecanismo de acción diferente) y que los usos médicos relevantes, como e.g., demencia o Alzheimer no se citan como usos médicos preferidos sino solo como usos adicionales. Aunque esto es correcto, D2 sin embargo, no puede ser considerado como una "revelación accidental" porque los usos médicos presentes están revelados explícitamente allí, i.e., es un documento del mismo campo técnico.

Como la modificación no es permisible bajo el Artículo 34(2)b) PCT, se ha establecido el presente reporte como si esta modificación no se hubiera hecho.

La nueva condición para el sustituyente R10 ha sido introducida con el fin de delimitar de D4 que es una "revelación accidental" porque no revela ninguno de los usos médicos presentes.

Los compuestos específicos revelados en D5, D6 y D10-D19 han sido desreivindicados como compuestos individuales. Esto también es permisible bajo el artículo 34(2)b) PCT, ya que estos documentos no revelan ningún uso médico.

Re Item III

No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial

64

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2004/009699

La reivindicación 25 no es clara dentro del significado del Artículo 6 PCT ("la invención tal como se ha descrito"). No se da opinión para esta reivindicación.

Re Item V

Declaración razonada bajo la Regla 56.5(a)(II) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que soportan tal declaración

Se han citado los siguientes documentos en el Reporte de Búsqueda Internacional:

- D1: WO 03/035602 A (SANKYO CO (JP)) Mayo 1 de 2003 (2003-05-01)
- D2: WO 03/004480 A (NOVO NORDISK AS (DK)) Enero 16 de 2003 (2003-01-16)
- D3: EP-A-0 624 584 (DAIICHI SEIYAKU CO (JP)) Noviembre 17 de 1994 (1994-11-17)
- D4: EP-A-0 171 636 (RAVIZZA SPA (IT)) Febrero 19 de 1986 (1986-02-19)
- D5: BASE DE DATOS CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Mayo 9 de 2003 (2003-05-09), XP002308978 No. de acceso a la base de datos 2002:330684 CHEMCATS
- D6: BASE DE DATOS REGISTRO CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Octubre 10 de 2001 (2001-10-10), XP002308979 No. de acceso a la base de datos CAS RN: 310415-30-6
- D7: BASE DE DATOS REGISTRO CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Agosto 4 de 2001 (2001-08-04), XP002308980 No. de acceso a la base de datos CAS RN: 349615-45-6
- D8: BASE DE DATOS REGISTRO CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Enero 9 de 2002 (2002-01-09), XP002308981 No. de acceso a la base de datos CAS RN: 381184-27-6
- D9: BASE DE DATOS REGISTRO CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Enero 22 de 2002 (2002-01-22), XP002308983 No. de acceso a la base de datos CAS RN: 385380-88-3

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2004/009699

- D10: BASE DE DATOS REGISTRO CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;
Abril 24 de 2002 (2002-04-24), XP002308984 No. de acceso a la base de datos CAS RN:
406917-15-5
- D11: BASE DE DATOS REGISTRO CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;
Junio 3 de 2002 (2002-06-03), XP002308985 No. de acceso a la base de datos CAS RN:
424802-45-9
- D12: BASE DE DATOS REGISTRO CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;
Junio 3 de 2002 (2002-06-03), XP002308986 No. de acceso a la base de datos CAS RN:
424804-07-9
- D13: BASE DE DATOS REGISTRO CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;
Junio 3 de 2002 (2002-06-03), XP002308987 No. de acceso a la base de datos CAS RN:
424805-07-2
- D14: BASE DE DATOS REGISTRO CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;
Junio 3 de 2002 (2002-06-03), XP002308988 No. de acceso a la base de datos CAS RN:
424817-79-8
- D15: BASE DE DATOS REGISTRO CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;
Junio 22 de 2002 (2002-06-22), XP002308989 No. de acceso a la base de datos CAS RN:
433242-97-8
- D16: BASE DE DATOS REGISTRO CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;
Junio 26 de 2002 (2002-06-26), XP002308990 No. de acceso a la base de datos CAS RN:
433701-63-4
- D17: BASE DE DATOS REGISTRO CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;
Julio 10 de 2003 (2003-07-10), XP002308991 No. de acceso a la base de datos CAS RN:
545440-93-5

- D18: BASE DE DATOS REGISTRO CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;
Julio 11 de 2003 (2003-07-11), XP002308992 No. de acceso a la base de datos CAS RN:
546106-54-1
- D19: BASE DE DATOS REGISTRO CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US;
Julio 11 de 2003 (2003-07-11), XP002308993 No. de acceso a la base de datos CAS RN:
546120-27-8
- D20: WO 99/44596 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)) Septiembre 10 de 1999 (1999-09-10)

Novedad (Artículo 33(2) PCT)

D1 revela compuestos específicos dentro del alcance reivindicado.

El grupo reivindicado de compuestos no es una selección nueva de los grupos genéricos revelados en D1 y D2, porque coincide con estos grupos y porque estos documentos revelan las características estructurales de los compuestos presentes.

El presente juego de reivindicaciones, por lo tanto, no es novedoso en vista de los documentos citados.

Los presentes compuestos son una selección novedosa de los compuestos de D3. La característica estructural diferenciadora es la combinación del grupo carbonilo con R5.

Los compuestos presentes difieren de los compuestos de D20 en el grupo benzilo.

En la carta mencionada anteriormente, el Solicitante alega que los presentes compuestos difieren de los compuestos de D1 en que la piperazina está enlazada mediante un grupo carbonilo con el fenilo, en lugar de estar enlazada a un grupo carboxamido (i.e., el grupo -N(Ra)- en la fórmula (I) de D1 no está presente en los compuestos actuales). Parece ser incorrecto, puesto que D1 revela muchos ejemplos con una estructura genérica 1-(2-cloro-5-nitrobenzilo)-4-(fenil)-piperazina. Los compuestos presentes difieren de la mayoría de los ejemplos de D1 con esta estructura en los sustituyentes del grupo actual Ar. Sin embargo, hay aún un ejemplo, a saber el compuesto 1-(2-cloro-5-nitrobenzilo)-4-[4-(dimetilamino)fenil]-piperazina que está abarcado por el presente juego de reivindicaciones.

La coincidencia con D2 ha sido removida al excluir el 4-piridilo de la definición de Ar, sin embargo, como esta modificación no es permisible bajo el Artículo 34(2)b) PCT, la evaluación debe hacerse como si la modificación no se hubiera hecho.

El nuevo juego de reivindicaciones ha sido delimitado de D4 mediante la nueva condición que excluye una sulfonamida no sustituido como un sustituyente posible para R10.

Los compuestos específicos revelados en D5-D19 deben ser desreivindicados.



Nivel Inventivo (Artículo 33(3) PCT)

D1 a D3 revelan compuestos dentro del alcance reivindicado y/o compuestos relacionados estructuralmente para el tratamiento de e.g., Alzheimer y demencia. D1 se puede considerar como la técnica previa más cercana.

D20 revela compuestos basados en piperazina que son inhibidores del transporte de glicina.

El problema de la invención fue la provisión de nuevos inhibidores de la recaptación de glicina para el tratamiento de e.g., psicosis, demencia y Alzheimer.

Como los presentes compuestos, así como sus usos médicos han sido revelados genéricamente en D1 a D3, la presente solicitud carece de nivel inventivo.

En la carta mencionada anteriormente, el Solicitante alega que ninguno de D1-D3 revela la farmacología específica de los presentes compuestos y que los usos médicos mencionados anteriormente son revelados solo como usos adicionales y no como los usos principales. Esto es correcto, pero como aún hay una coincidencia estructural genérica con D1-D3 (D1 incluso revela un compuesto dentro del presente alcance) y como los usos médicos presentes han sido revelados específicamente en D1, fue obvio para un experto usar, e.g., el compuesto mencionado anteriormente revelado en D1 para el tratamiento de Alzheimer.

Re Item VI

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2004/009699

Ciertos documentos citados

Se hace referencia a los siguientes documentos P:

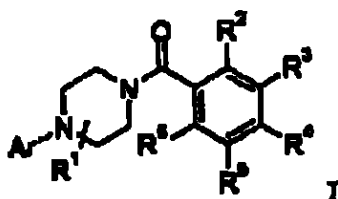
D21: WO 2004/037800 A (GLAXO GROUP LIMITED (GB)) Mayo 6 de 2004 (2004-05-06), Documento P.

D22: BASE DE DATOS CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; Enero 1 de 2004 (2001-01-01), XP002309007 No. de acceso a la base de datos 2003:3346187, Documento P

Los documentos de prioridad relacionados con la presente solicitud no estaban disponibles al momento de establecer este reporte. Por consiguiente, se asume que todas las reivindicaciones gozan de derechos de prioridad desde la fecha de radicación del documento de prioridad. Si después resulta que esto no es correcto, los documentos P citados en el reporte de búsqueda internaciones podrían volverse relevantes para evaluar si las presentes reivindicaciones satisfacen los criterios establecidos en el Artículo 33(1) PCT.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de formula



en donde

Ar es arilo sustituido, o heteroarilo de 5 eslabones sin sustituir o sustituido, con la excepción de 4-piridina, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y en la que los grupos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxil, halógeno, CN, alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆) sustituido por halógeno, alcoxi(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆) sustituido por halógeno, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ y SO₂R¹⁰;

R¹ es hidrógeno o alquilo(C₁-C₆);

R² es halógeno, alquilo(C₁-C₆), alquenilo(C₂-C₆), en los que un átomo de hidrógeno puede sustituirse por CN, C(O)-R⁹ o alquilo(C₁-C₆), o es alquinilo(C₂-C₆), alquilo(C₁-C₆) sustituido por halógeno, (CH₂)_n-cicloalquilo(C₃-C₇), (CH₂)_n-heterocicloalquilo, -C(O)-R⁹, (CH₂)_n-arilo o (CH₂)_n-heteroarilo de 5 o 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxil, halógeno, alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆) sustituido por halógeno y alcoxi (C₁-C₆);

R³, R⁴ y R⁵ con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxil, halógeno, alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆);

R⁶ es NO₂, CN, C(O)R⁹, SO₂R¹⁰ o NR¹¹R¹²;

R⁷ y R⁸ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo(C₁-C₆);

HOJA ENMENDADA

R^9 es alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_6), alcoxi(C_1-C_6) o NR^7R^8 :

R^{10} es alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_6) o NR^7R^8 , con la condición que uno de R^7 o R^8 es alquilo(C_1-C_6).

R^{11} y R^{12} con independencia entre sí son hidrógeno, o junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterociclo de 5 eslabones;

n es 0, 1 o 2;

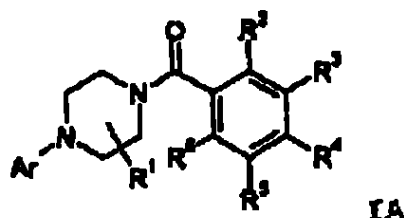
y a sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos,

con la condición que se excluyan:

- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(4-metoxifenil)-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(4-clorofenil)-piperazina,
- 1-(2-fluor-5-nitrobenzoi)-4-[2-fluor-4-(1-oxobutil)fenil]-piperazina,
- 1-(2-fluor-5-nitrobenzoi)-4-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(2,3-dimetilfenil)-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(3-clorofenil)-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(2-etoxifenil)-piperazina,
- 1-(4-acetil-2-fluorfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoi)-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(4-fluorfenil)-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(2-metoxifenil)-piperazina, y
- 1-(4-acetil-2-fluor-5-metilfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoi)-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(2-piridinil)-piperazina,
- 1-(4-acetil-2-fluorfenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoi]-piperazina,
- 1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoi]-piperazina,
- 1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoi]-piperazina,
- 1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoi]-piperazina,
- 1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoi]-piperazina,
- 1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoi]-piperazina,
- 1-(4-metoxifenil)-4-[(2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoi)-piperazina,
- 1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoi]-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-[3-trifluormetil]fenil-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(2-pirimidinil)piperazina, o
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(2-fluorfenil)piperazina.

HOJA ENMENDADA

2. Compuestos de fórmula



en donde

Ar es anillo sustituido, o heteroarilo de 6 eslabones sin sustituir o sustituido, con la excepción de 4-piridina, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y en la que el grupo anillo y el heteroarilo están sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, CN, alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆) sustituido por halógeno, alcoxi(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆) sustituido por halógeno, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ y SO₂R¹⁰;

R¹ es hidrógeno o alquilo(C₁-C₆);

R² es halógeno, alquilo(C₁-C₆), alqueno(C₂-C₆), alquino(C₂-C₆), alquilo(C₁-C₆) sustituido por halógeno, cicloalquilo(C₃-C₇), heterocicloalquilo, alquilo(C₁-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₇), alquilo(C₁-C₆)-heterocicloalquilo, -C(O)-R⁹, anillo o heteroarilo de 5 o 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que anillo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆) sustituido por halógeno y alcoxi(C₁-C₆);

R³, R⁴ y R⁵ con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆) o NR⁷R⁸;

R⁶ es NO₂, CN, C(O)R⁹, SO₂R¹⁰ o NR¹¹R¹²;

R⁷ y R⁸ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo(C₁-C₆);

R⁹ es hidroxilo, alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), alcoxi(C₁-C₆) o NR⁷R⁸;

R^{10} es alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_6) o NR^7R^8 , con la condición que uno de R^7 o R^8 es alquilo(C_1-C_6);

R^{11} y R^{12} con independencia entre sí son hidrógeno, $C(O)-(alquiloC_1-C_6)$, $SO_2-(alquiloC_1-C_6)$, o junto con el átomo de N forman un grupo heteroarilo de 5 eslabones, opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo(C_1-C_6), alquilo(C_1-C_6) sustituido por halógeno o cicloalquilo(C_3-C_6);

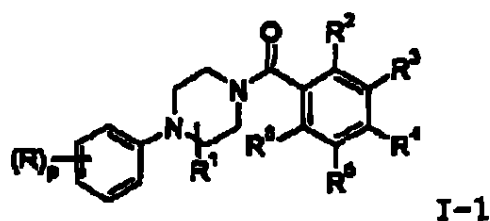
y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos,

con la condición que se excluyan:

- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(4-metoxifenil)-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(4-clorofenil)-piperazina,
- 1-(2-fluor-5-nitrobenzoi)-4-[2-fluor-4-(1-oxobutil)fenil]-piperazina,
- 1-(2-fluor-5-nitrobenzoi)-4-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(2,3-dimetilfenil)-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(3-clorofenil)-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(2-etoxifenil)-piperazina,
- 1-(4-acetil-2-fluorfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoi)-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(4-fluorfenil)-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(2-metoxifenil)-piperazina, y
- 1-(4-acetil-2-fluor-5-metilfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoi)-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(2-piridinil)-piperazina,
- 1-(4-acetil-2-fluorfenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoi]-piperazina,
- 1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoi]-piperazina,
- 1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoi]-piperazina,
- 1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoi]-piperazina,
- 1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoi]-piperazina,
- 1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoi]-piperazina,
- 1-(4-metoxifenil)-4-[(2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoi)-piperazina,
- 1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoi]-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-[3-trifluorometil]fenil-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(2-pirimidinil)piperazina, o
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(2-fluorfenil)piperazina.

HOJA ENMENDADA

3. Compuestos de fórmula I-1 según la reivindicación 1



en la que

R es hidróxido, halógeno, CN, alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆) sustituido por halógeno, alcoxi(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆) sustituido por halógeno, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ o SO₂R¹⁰;

p es 1, 2 o 3;

R¹ es hidrógeno;

R² es halógeno, alquilo(C₁-C₆), alqueno(C₂-C₆), en los que un átomo de hidrógeno puede sustituirse por CN, C(O)-R⁹ o alquilo(C₁-C₆), o es alquino(C₂-C₆), alquilo(C₁-C₆) sustituido por halógeno, (CH₂)_n-cicloalquilo(C₃-C₇), (CH₂)_n-heterocicloalquilo, -C(O)-R⁹, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidróxido, halógeno, alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆) sustituido por halógeno y alcoxi(C₁-C₆);

R³, R⁴ y R⁵ son hidrógeno;

R⁶ es NO₂ o SO₂R¹⁰;

R⁷ y R⁸ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo(C₁-C₆);

R⁹ es alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), alcoxi(C₁-C₆) o NR⁷R⁸;

R¹⁰ es alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆) o NR⁷R⁸, con la condición que uno de R⁷ o R⁸ es alquilo(C₁-C₆)

n es 0, 1 ó 2;

HOJA ENMENDADA

y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la condición que se excluyen:

- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(4-metoxifenil)-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(4-clorofenil)-piperazina,
- 1-(2-fluor-5-nitrobenzoi)-4-[2-fluor-4-(1-oxobutil)fenil]-piperazina,
- 1-(2-fluor-5-nitrobenzoi)-4-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(2,3-dimetilfenil)-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(3-clorofenil)-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(2-etoxifenil)-piperazina,
- 1-(4-acetil-2-fluorfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoi)-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(4-fluorfenil)-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(2-metoxifenil)-piperazina, y
- 1-(4-acetil-2-fluor-5-metilfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoi)-piperazina,
- 1-(4-acetil-2-fluorfenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoi]-piperazina,
- 1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoi]-piperazina,
- 1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoi]-piperazina,
- 1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoi]-piperazina,
- 1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoi]-piperazina,
- 1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoi]-piperazina,
- 1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoi]-piperazina,
- 1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoi]-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-[3-trifluormetil]fenil-piperazina, o
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(2-fluorfenil)piperazina.

4. Compuestos de formula I-1 de acuerdo con la reivindicación 3, en los que R² es anilo, sin sustituir o sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxil, halógeno, alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆) sustituido por halógeno y alcoxi(C₁-C₆), y los demás sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

5. Compuestos de la formula I-1 según la reivindicación 4, dichos compuestos son:

- 1-[3-fluor-4-[4-(4-nitro-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-fenil]-etanona,
- (4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
- (4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

HOJA ENMENDADA

[4-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)- metanona,
 [4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il]-[4-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 metilamida del ácido 2-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-sulfónico,
 3-fluor-4-[4-(4-metanosulfonil-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo o
 3-fluor-4-[4-(2'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo.

6. Compuestos de la fórmula I-1 según la reivindicación 3, en los que R^2 es cicloalquilo (C_3-C_7)

7. Compuestos de la fórmula I-1 según la reivindicación 6, dichos compuestos son:

1-[4-[4-(2-ciclopropil-5-nitro-benzol)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona,
 1-[4-[4-(2-ciclohex-1-enil-5-metansulfonil-benzol)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona,
 (2-ciclohexil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etil-2-fluor-fenil-piperazin-1-il)-metanona,
 1-[4-[4-(2-ciclopent-1-enil-5-metansulfonil-benzol)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona,
 1-[4-[4-(2-ciclohept-1-enil-5-metansulfonil-benzol)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona,
 (2-ciclohept-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 (2-ciclohex-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 (2-ciclohexil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona, o
 (2-ciclopentil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

8. Compuestos de la fórmula I-1 según la reivindicación 3, en los que R^2 es heterocicloalquilo.

9. Compuestos de la fórmula I-1 según la reivindicación 8, dichos compuestos son:

[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;
 [5-metanosulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 1-[4-[4-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-benzol]-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona o
 4-[4-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-benzol]-piperazin-1-il]-3-fluor-benzonitrilo.

79

10. Compuestos de la formula I-1 según la reivindicación 3, en los que R^2 es un grupo heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, sin sustituir o sustituido por alquilo (C_1-C_6).

11. Compuestos de la formula I-1 según la reivindicación 10, dichos compuestos son:

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

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

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

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

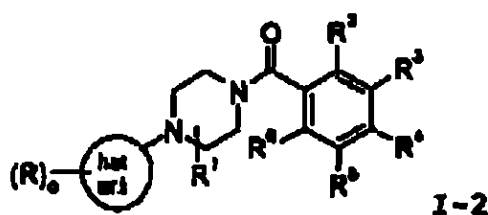
[4-(2-fluorometil-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-tiofen-3-il-fenil]-metanona, o

1-[4-(4-(5-metanosulfonil-2-tiofen-3-il-benzil)-piperazin-1-il)-fenil]-etanona.

12. Compuestos de la formula I-1 según la reivindicación 3, en los que R^2 es halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), en los que un átomo de hidrógeno puede sustituirse por CN, $C(O)-R^9$ o alquilo (C_1-C_6), o es alquinilo (C_2-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido por halógeno o $-C(O)-R^9$.

13. Compuestos de la formula I-1 según la reivindicación 12, dicho compuesto es el metil éster del ácido 2-[4-(4-acetil-2-fluor-fenil)-piperazin-1-carbonil]-4-nitro-benzóico.

14. Compuestos de formula I-2 de acuerdo con la reivindicación 1



79

en la que

R es hidróxido, halógeno, CN, alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆) sustituido por halógeno, alcoxi(C₁-C₆), alcox(C₁-C₆) sustituido por halógeno, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ o SO₂R¹⁰;

o es 1, 2 ó 3;

R¹ es hidrógeno;

R² es halógeno, alquilo(C₁-C₆), alqueno(C₂-C₆), en los que un átomo de hidrógeno pueda sustituirse por CN, C(O)R⁹ o alquilo(C₁-C₆), o es alquino(C₂-C₆), alquilo(C₁-C₆) sustituido por halógeno, (CH₂)_n-cicloalquilo(C₂-C₇), (CH₂)_n-heterocicloalquilo, -C(O)R⁹, anillo o heteroanillo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que anillo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroanillo están sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidróxido, halógeno, alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆) sustituido por halógeno y alcox(C₁-C₆);

R³, R⁴ y R⁶ son hidrógeno;

R⁵ es NO₂ o SO₂R¹⁰;

R⁷ y R⁸ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo(C₁-C₆);

R⁹ es alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), alcoxi(C₁-C₆) o NR⁷R⁸;

R¹⁰ es alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆) o NR⁷R⁸, con la condición que uno de R⁷ o R⁸ es alquilo(C₁-C₆);

n es 0, 1 ó 2;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

con la condición que se excluyen:

1-(2-cloro-5-nitrobenzilo)-4-(2-piridinil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzilo)-4-(2-pirimidil)-piperazina,

y el grupo hetero 4-piridina

HOJA ENMENDADA

16. Compuestos de fórmula I-2 de acuerdo con la reivindicación 14, en los que R^2 es arilo, sin sustituir o sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_4) sustituido por halógeno y alcoxi (C_1-C_6), y los demás sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

16. Compuestos de la fórmula I-2 según la reivindicación 15, dichos compuestos son:

[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2'-fluor-4-metanosulfonyl-bifenil-2-il)-metanona, o

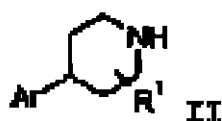
[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(4-metanosulfonyl-bifenil-2-il)-metanona.

17. Compuestos de la fórmula I-2 según la reivindicación 14, en los que R^2 es un grupo heterocíclico de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno.

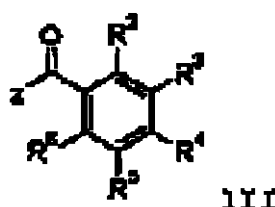
18. Compuestos de la fórmula I-2 según la reivindicación 17, dicho compuesto es la [4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonyl-2-tiofen-3-il-fenil)-metanona.

19. Proceso de obtención de compuestos de la fórmula I y de sus sales farmacéuticamente aceptables, dicho proceso consiste en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



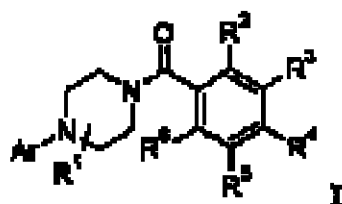
Con un compuesto de la fórmula



Para obtener un compuesto de la fórmula

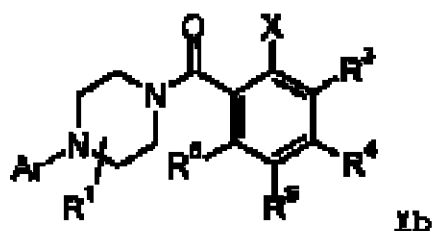
HOJA ENMENDADA

77



en la que Z es hidroxil o halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o

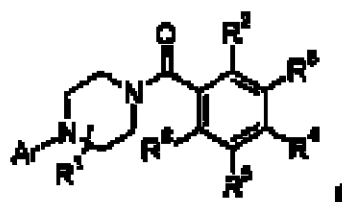
b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

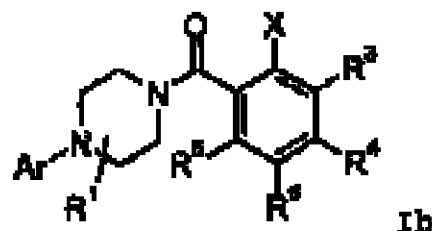


para obtener un compuesto de la fórmula



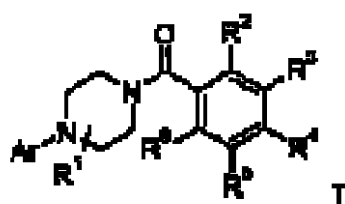
En donde X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



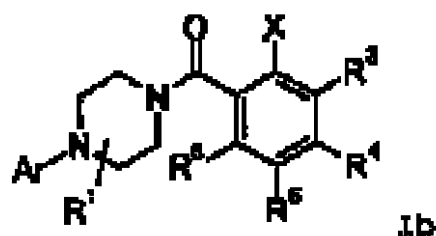
HOJA ENMENDADA

con $R^2\text{SnBu}_3$ o $R^2\text{SnMe}_3$ en presencia de un catalizador de paladio para obtener un compuesto de la fórmula

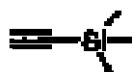


en la que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o

d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

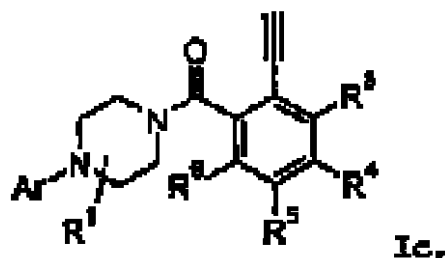


con un compuesto de la fórmula



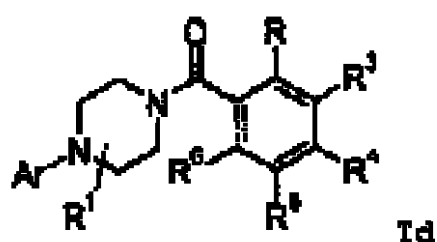
en presencia de un catalizador de paladio y una base

para obtener un compuesto de la fórmula



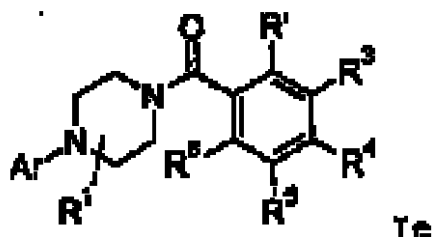
en la que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o

e) hidrogenar un compuesto de la fórmula



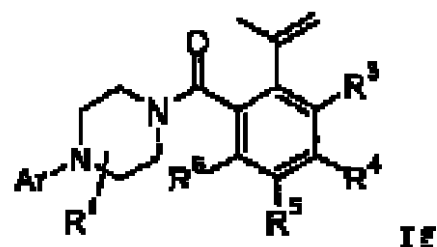
en la que R es alqueno(C₂-C₆) o alquino(C₂-C₁₀)

para obtener un compuesto de la fórmula



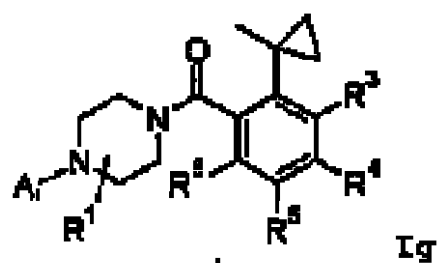
en la que R' es alquilo(C₂-C₆) o alqueno(C₂-C₆)

f) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

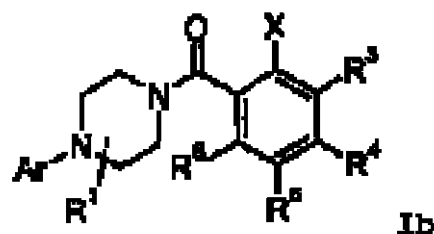


con yoduro de trimetilsulfoxonio en presencia de una base

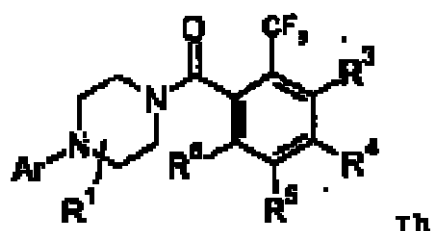
para obtener un compuesto de la fórmula



g) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula TMSCF_3 en presencia de cobre para obtener un compuesto de la fórmula



en la que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

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

20. Un compuesto según la reivindicación 1, siempre que sea preparado mediante un proceso como el reivindicado en la reivindicación 19 o mediante un método equivalente.

21. Un medicamento que contiene uno o varios compuestos reivindicados en la reivindicación 1 o que contienen

- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(4-metoxifenil)-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(4-clorofenil)-piperazina,
- 1-(2-fluor-5-nitrobenzoi)-4-[2-fluor-4-(1-oxobutil)fenil]-piperazina,
- 1-(2-fluor-5-nitrobenzoi)-4-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(2,3-dimetilfenil)-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(3-clorofenil)-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(2-etoxifenil)-piperazina,

HOJA ENMENDADA

1-(4-acetil-2-fluorfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-piperazina,
1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-fluorfenil)-piperazina,
1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-metoxifenil)-piperazina, y
1-(4-acetil-2-fluor-5-metilfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-piperazina,
1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-piridinil)-piperazina,
1-(4-acetil-2-fluorfenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,
1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoil]-piperazina,
1-(4-metoxifenil)-4-[[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,
1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-[3-trifluorometil]fenil-piperazina,
1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-pirimidinil)piperazina, o
1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-fluorfenil)piperazina.

y excipientes farmacéuticamente aceptables.

22. Un medicamento según la reivindicación 21, destinado al tratamiento de enfermedades basadas en el inhibidor de recaptación de glicina.

23. Un medicamento según la reivindicación 22, en el que las enfermedades son la psicosis, el dolor, la disfunción de la memoria o del aprendizaje, la esquizofrenia, la demencia y otras enfermedades en que las que existen trastornos del proceso cognitivo, por ejemplo trastornos por déficit de atención o enfermedad de Alzheimer.

24. El uso de un compuesto reivindicado en la reivindicación 1 y de

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-metoxifenil)-piperazina,
1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-clorofenil)-piperazina,
1-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-4-[2-fluor-4-(1-oxobutil)fenil]-piperazina,
1-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-4-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-piperazina,
1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2,3-dimetilfenil)-piperazina,
1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(3-clorofenil)-piperazina,
1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-etoxifenil)-piperazina,
1-(4-acetil-2-fluorfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-piperazina,
1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-fluorfenil)-piperazina,
1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-metoxifenil)-piperazina, y

1-(4-acetil-2-fluor-5-metilfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoi)-piperazina,
1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(2-piridinil)-piperazina,
1-(4-acetil-2-fluorfenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoi]-piperazina,
1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoi]-piperazina,
1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoi]-piperazina,
1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoi]-piperazina,
1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoi]-piperazina,
1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoi]-piperazina,
1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoi]-piperazina,
1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoi]-piperazina,
D1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(3-trifluormetil)fenil-piperazina,
1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(2-pirimidinil)piperazina, o
1-(2-cloro-5-nitrobenzoi)-4-(2-fluorfenil)piperazina.

para la elaboración de medicamentos destinados al tratamiento de psicosis, dolor, disfunción neurodegenerativa en la memoria y en el aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en las que existen trastornos de los procesos cognitivos, por ejemplo trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

25. La invención tal como se ha descrito.

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 Case 21814	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEAA/16
International application No. PCT/EP2004/009639	International filing date (day/month/year) 31.08.2004	Priority date (day/month/year) 09.09.2003	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/498, A61K31/495, C07D295/18, A61P25/26			
Applicant 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 36 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 10 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 16 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 therein, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box relating to Sequence Listing (see Section 602 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 36(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 28.02.2005		Date of completion of this report 02.09.2005	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office C-80293 Munich Tel: +49 89 2339-1 / Fax: +49 89 2339-4445 Fax: +49 89 2339-4445		Authorized Officer Carlsen, J Telephone No. +49 89 2339-3254 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/009699

89

Box No. 1 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

1-85 as originally filed

Claims, Numbers

1-26 received on 01.06.2005 with letter of 30.06.2005

☐ 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. 1,2,14
- ☐ 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."

-89

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/009899

85

Box No. II Priority

1. ☒ This report has been established as if no priority had been claimed due to the failure to furnish within the proscribed time limit the requested:
☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 65.7(a)).
☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 65.7(b)).
2. ☐ This report has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rule 64.1). Thus for the purposes of this report, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:
☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 25
because:
☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):
☒ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. 25 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):
see separate sheet
☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
the written form ☐ has not been furnished
☐ does not comply with the standard
the computer readable form ☐ has not been furnished
☐ does not comply with the standard
☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
☐ See separate sheet for further details

86

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2004/008689

86

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	
	No: Claims	1-24
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-24
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-24
	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

89

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

International application No.

PCT/EP2004/009699

Re Item I

Basis of the opinion

With letter of 30.05.2005 the Applicant has filed an amended claim set.

In the amended claim set claim 2 has been erroneously numbered claim 3.

The overlap with D2 has been removed by introducing a new proviso in claims 1, 2 and 14 which excludes 4-pyriddy from the definition of Ar. D2 is not a so-called "accidental disclosure" but a document from the same technical field, therefore this amendment contravenes article 34(2)b) PCT, i.e. it extends beyond the content of the application as originally filed.

In the above mentioned letter the Applicant alleges that the compounds of D2 have a different pharmacology (i.e. a different mechanism of action) and that the relevant medical uses, like e.g. dementia or Alzheimer's are not cited as preferred medical uses but only as additional uses. Even though this is correct, D2 can nonetheless not be considered as an "accidental disclosure", since the present medical uses are explicitly disclosed therein, i.e. it is a document of the same technical field.

Since the amendment is not allowable under Article 34(2)b) PCT, the present report has been established as if this amendment had not been made.

The new proviso for the substituent R10 has been introduced in order to delimit from D4 which is an "accidental disclosure", since it does not disclose any of the present medical uses.

The specific compounds disclosed in D5, D8 and D10-D18 have been disclaimed as individual compounds. This is also allowable under article 34(2)b) PCT, since these documents do not disclose any medical uses at all.

Re Item II:

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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

International application No.

PCT/EP2004/009699

Claim 25 is unclear within the meaning of Article 6 PCT ("the invention as herein before described"). No opinion is therefore given for this claim.

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The following documents have been cited in the International Search Report:

- D1: WO 03/035802 A (SANKYO CO (JP)) 1 May 2003 (2003-05-01)
- D2: WO 03/004480 A (NOVO NORDISK AS (DK)) 16 January 2003 (2003-01-16)
- D3: EP-A-0 624 584 (DAIICHI SEIYAKU CO (JP)) 17 November 1994 (1994-11-17)
- D4: EP-A-0 171 636 (RAVIZZA SPA (IT)) 19 February 1986 (1986-02-19)
- D5: DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 9 May 2003 (2003-05-09), XP002308978 Database accession no. 2002:330884 CHEMCATS
- D6: DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 10 October 2001 (2001-10-10), XP002308979 Database accession no. CAS RN: 310415-30-6
- D7: DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 4 August 2001 (2001-08-04), XP002308980 Database accession no. CAS RN: 349615-45-8
- D8: DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 9 January 2002 (2002-01-09), XP002308981 Database accession no. CAS RN: 381184-27-8
- D9: DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO,

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

International application No.

PCT/EP2004/009699

US; 22 January 2002 (2002-01-22), XP002308983 Database accession no. CAS RN: 385380-98-3

- D10: DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 24 April 2002 (2002-04-24), XP002308984 Database accession no. CAS RN: 406917-15-5
- D11: DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 3 June 2002 (2002-06-03), XP002308985 Database accession no. CAS RN: 424802-45-9
- D12: DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 3 June 2002 (2002-06-03), XP002308986 Database accession no. CAS RN: 424804-07-9
- D13: DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 3 June 2002 (2002-06-03), XP002308987 Database accession no. CAS RN: 424805-07-2
- D14: DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 3 June 2002 (2002-06-03), XP002308988 Database accession no. CAS RN: 424817-79-8
- D15: DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 22 June 2002 (2002-06-22), XP002308989 Database accession no. CAS RN: 433242-97-8
- D16: DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 26 June 2002 (2002-06-26), XP002308990 Database accession no. CAS RN: 433701-63-4
- D17: DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 10 July 2003 (2003-07-10), XP002308991 Database accession no. CAS RN: 545440-93-5

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

International application No.

PCT/EP2004/009699

D18: DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 11 July 2003 (2003-07-11), XP002308992 Database accession no. CAS RN: 546106-54-1

D19: DATABASE REGISTRY CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 11 July 2003 (2003-07-11), XP002308993 Database accession no. CAS RN: 546120-27-8

D20: WO 99/44598 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)) 10 September 1999 (1999-09-10)

Novelty (Article 33(2) PCT)

D1 discloses specific compounds within the claimed scope.

The claimed group of compounds is not a novel selection of the generic groups disclosed in D1 and D2, since it overlaps with these groups and since these documents disclose the structural features of the present compounds.

The present claim set is therefore not novel in view of the cited documents.

The present compounds are a novel selection of the compounds in D3. The distinctive structural feature is the combination of the carbonyl group with R5.

The present compounds differ from the compounds in D20 in the benzoyl group.

In the above mentioned letter the Applicant alleges that the present compounds differ from the compounds in D1 in that the piperazine is linked by a carbonyl group with the phenyl instead of being linked by a carboxamido group (i.e. the group -N(Ra)- in formula (I) of D1 is not present in the instant compounds). This seems to be incorrect, since D1 discloses many examples with a 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(phenyl)-piperazine generic structure. The present compounds differ from most examples in D1 with this structure in the substituents of the instant group Ar. However there is still one example, namely the compound 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-[4-(dimethylamino)phenyl]-piperazine which is

encompassed by the present claim set.

The overlap with D2 has been removed by excluding 4-pyridyl from the definition of Ar, however, since this amendment is not allowable under Article 34(2)b) PCT, the assessment has to be done as if the amendment had not been made.

The new claim set has been delimited from D4 by the new proviso which excludes an unsubstituted sulphonamido as a possible substituent for R10.

The specific compounds disclosed in D5-D19 have been disclaimed.

Inventive Step (Article 33(3) PCT)

D1 to D3 disclose compounds within the claimed scope and/or structurally related compounds for the treatment of e.g. Alzheimer's and dementia. D1 can be regarded as the closest prior art.

D20 discloses piperazine based compounds which are glycine transport inhibitors.

The problem of the invention was the provision of new glycine uptake inhibitors for the treatment of e.g. psychoses, dementia and Alzheimer's.

Since the present compounds as well as their medical uses have been generically disclosed in D1 to D3 the present application lacks an inventive step.

In the above mentioned letter the Applicant alleges that none of D1-D3 disclose the specific pharmacology of the present compounds and that the above mentioned medical uses are only disclosed as additional uses and not as the main uses. This is correct, but since there is still a generic structural overlap with D1-D3 (D1 even discloses a compound within the present scope) and since the present medical uses have been specifically disclosed in D1 it was obvious for a skilled person to use e.g. the above mentioned compound disclosed in D1 for the treatment of Alzheimer's.

Re Item VI

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

International application No.

PCT/EP2004/009689

Certain documents cited

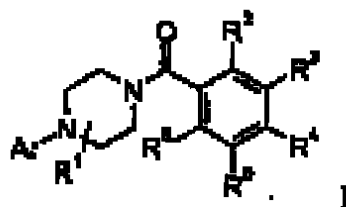
Reference is made to the following P-documents:

- D21: WO 2004/037800 A (GLAXO GROUP LIMITED (GB)) 6 May 2004 (2004-05-06), P-document
- D22: DATABASE CHEMCATS CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1 January 2004 (2004-01-01), XP002309007 Database accession no. 2003:3346187 CHEMCATS, P-document

The priority documents pertaining to the present application were not available at the time of establishing this report. Hence, it is based on the assumption that all claims enjoy priority rights from the filing date of the priority document. If it later turns out that this is not correct, the P-documents cited in the international search report could become relevant to assess whether the present claims satisfy the criteria set forth in Article 33(1) PCT.

Claims

1. Compounds of formula -



wherein

Ar is substituted aryl or unsubstituted or substituted 6-membered heteroaryl with the exception of 4-pyridine, 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, CN, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl substituted by halogen, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkoxy substituted by halogen, NH⁷R⁸, C(O)R⁹ or SO₂R¹⁰;

R¹ is hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl;

R² is halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₅)-alkenyl, wherein a hydrogen atom may be replaced by CN, C(O)-R⁹ or (C₁-C₆)-alkyl, or is (C₂-C₆)-alkynyl, (C₁-C₂)-alkyl substituted by halogen, - (CH₂)_n-(C₃-C₇)-cycloalkyl, -(CH₂)_n-heterocycloalkyl, -C(O)-R⁹, -(CH₂)_n-aryl or -(CH₂)_n-5 or 6-membered heteroaryl containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen wherein aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl and heteroaryl are unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl substituted by halogen or (C₁-C₆)-alkoxy;

R³, R⁴ and R⁵ independently from each other are hydrogen, hydroxy, halogen, (C₁-C₆)-alkyl or (C₁-C₆)-alkoxy;

R⁶ is NO₂, CN, C(O)R⁹, SO₂R¹⁰ or NR¹¹R¹²;

R⁷ and R⁸ independently from each other are hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl;

94

R^9 is (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 , with the proviso that one of R^7 or R^8 is (C_1-C_6) -alkyl;

R^{11} and R^{12} independently from each other are hydrogen, or form together with the N-atom to which they are attached a 5-membered heterocaryl group;

n is 0, 1 or 2;

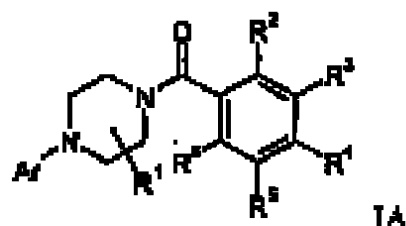
and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof,

with the proviso that

- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(4-methoxyphenyl)-piperazine,
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(4-chlorophenyl)-piperazine,
- 1-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-4-[2-fluoro-4-(1-oxobutyl)phenyl]-piperazine,
- 1-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-4-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-piperazine,
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2,3-dimethylphenyl)-piperazine,
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(3-chlorophenyl)-piperazine,
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-ethoxyphenyl)-piperazine,
- 1-(4-acetyl-2-fluorophenyl)-4-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-piperazine,
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(4-fluorophenyl)-piperazine,
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperazine, and
- 1-(4-acetyl-2-fluoro-5-methylphenyl)-4-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-piperazine
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-pyridinyl)-piperazine,
- 1-(4-acetyl-2-fluorophenyl)-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
- 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
- 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
- 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-methyl-1-piperidinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
- 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[5-nitro-2-(1-pyrrolidinyl)benzoyl]-piperazine,
- 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinyl)benzoyl]-piperazine,
- 1-(4-methoxyphenyl)-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
- 1-(4-methoxyphenyl)-4-[5-nitro-2-(1-pyrrolidinyl)benzoyl]-piperazine,
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-[5-trifluoromethylphenyl]-piperazine,
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-pyrimidinyl)-piperazine or
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-fluorophenyl)-piperazine.

are excluded.

2.3. Compounds of the formula



wherein

Ar is substituted aryl or unsubstituted or substituted 6-membered heteroaryl with the exception of 4-pyridine, 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, CN, (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkyl substituted by halogen, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkoxy substituted by halogen, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ or SO₂R¹⁰;

R¹ is hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl;

R² is halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, (C₂-C₆)-alkynyl, (C₁-C₆)-alkyl substituted by halogen, (C₃-C₇)-cycloalkyl, heterocycloalkyl, (C₁-C₆)-alkyl-(C₃-C₇)-cycloalkyl, (C₁-C₆)-alkyl-heterocycloalkyl, -C(O)-R⁹, aryl or 5 or 6-membered heteroaryl containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen wherein aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl and heteroaryl are unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₆)-alkyl substituted by halogen or (C₁-C₆)-alkoxy;

R³, R⁴ and R⁵ independently from each other are hydrogen, hydroxy, halogen, CN, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoxy or NR⁷R⁸;

R⁵ is NO₂, CN, C(O)R⁹, SO₂R¹⁰ or NR¹¹R¹²;

R⁷ and R⁸ independently from each other are hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl;

R⁹ is hydroxy, (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₆)-cycloalkyl, (C₁-C₆)-alkoxy or NR⁷R⁸;

R^{10} is (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_6) -cycloalkyl or NR^7R^8 with the proviso that one of R^7 or R^8 is (C_1-C_6) -alkyl;

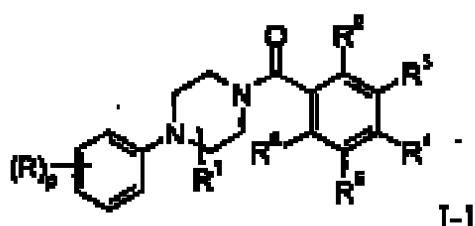
R^{11} and R^{12} independently from each other are hydrogen, $C(O)-(C_1-C_6)$ -alkyl, $SO_2-(C_1-C_6)$ -alkyl, or form together with the N-atom a 5-membered heterocaryl group, optionally substituted by halogen, (C_1-C_6) -alkyl, (C_1-C_6) -alkyl substituted by halogen or (C_3-C_6) -cycloalkyl;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof, with the proviso that

1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(4-methoxyphenyl)-piperazine,
1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(4-chlorophenyl)-piperazine,
1-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-4-[2-fluoro-4-(1-oxobutyl)phenyl]-piperazine,
1-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-4-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-piperazine,
1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2,3-dimethylphenyl)-piperazine,
1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(3-chlorophenyl)-piperazine,
1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-ethoxyphenyl)-piperazine,
1-(4-acetyl-2-fluorophenyl)-4-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-piperazine,
1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(4-fluorophenyl)-piperazine,
1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperazine, and
1-(4-acetyl-2-fluoro-5-methylphenyl)-4-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-piperazine
1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-pyridinyl)-piperazine,
1-(4-acetyl-2-fluorophenyl)-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-methyl-1-piperidinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[5-nitro-2-(1-pyrrolidinyl)benzoyl]-piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinyl)benzoyl]-piperazine,
1-(4-methoxyphenyl)-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
1-(4-methoxyphenyl)-4-[5-nitro-2-(1-pyrrolidinyl)benzoyl]-piperazine,
1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-[3-trifluoromethylphenyl]-piperazine,
1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-pyrimidinyl)-piperazine or
1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-fluorophenyl)-piperazine,

are excluded.

3. Compounds of formula I-1 according to claim 1



wherein

R^6 is hydroxy, halogen, 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} ;

p is 1, 2 or 3;

R^1 is hydrogen;

R^2 is halogen, (C_1-C_6) -alkyl, (C_2-C_6) -alkenyl, wherein a hydrogen atom may be replaced by CN, $C(O)R^9$ or (C_1-C_6) -alkyl, or is (C_2-C_6) -alkynyl, (C_1-C_6) -alkyl substituted by halogen, $-(CH_2)_n-(C_3-C_7)$ -cycloalkyl, $-(CH_2)_n$ -heterocycloalkyl, $C(O)R^9$, aryl or 5 or 6-membered heteroaryl containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen wherein aryl, cycloalkyl, 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, (C_1-C_6) -alkyl substituted by halogen or (C_1-C_6) -alkoxy;

R^3 , R^4 and R^5 are hydrogen;

R^8 is NO_2 or SO_2R^{10} ;

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

R^9 is (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 with the proviso that one of R^7 or R^8 is (C_1-C_6) -alkyl;

n is 0, 1 or 2;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof, with the proviso that

- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(4-methoxyphenyl)-piperazine,
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(4-chlorophenyl)-piperazine,
- 1-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-4-[2-fluoro-4-(1-oxobutyl)phenyl]-piperazine,
- 1-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-4-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-piperazine,
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2,3-dimethylphenyl)-piperazine,
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(3-chlorophenyl)-piperazine,
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-ethoxyphenyl)-piperazine,
- 1-(4-acetyl-2-fluorophenyl)-4-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-piperazine,
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(4-fluorophenyl)-piperazine,
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperazine, and
- 1-(4-acetyl-2-fluoro-5-methylphenyl)-4-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-piperazine
- 1-(4-acetyl-2-fluorophenyl)-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
- 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
- 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
- 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-methyl-1-piperidinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
- 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[5-nitro-2-(1-pyrrolidinyl)benzoyl]-piperazine,
- 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinyl)benzoyl]-piperazine,
- 1-(4-methoxyphenyl)-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
- 1-(4-methoxyphenyl)-4-[5-nitro-2-(1-pyrrolidinyl)benzoyl]-piperazine,
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-[3-trifluoromethylphenyl]-piperazine or
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-fluorophenyl)-piperazine.

are excluded.

4. Compounds of formula I-1 according to claim 3, wherein R^2 is aryl, unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, (C_1-C_6) -alkyl, (C_1-C_6) -alkyl substituted by halogen or (C_1-C_6) -alkoxy and the other substituents are as described in claim 1.

5. Compounds of formula I-1 according to claim 4, which compounds are

- 1-[3-fluoro-4-[4-(4-nitro-biphenyl-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-phenyl]-ethanone,
- (4-methanesulfonyl-biphenyl-2-yl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
- (4'-fluoro-4-methanesulfonyl-biphenyl-2-yl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

99

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

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

2-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-biphenyl-4-sulfonic acid methylamide,

3-fluoro-4-[4-(4-methanesulfonyl-biphenyl-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-benzonitrile or

3-fluoro-4-[4-(2'-fluoro-4-methanesulfonyl-biphenyl-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-benzonitrile.

6. Compounds of formula I-1 according to claim 3, wherein R^1 is (C_3-C_7) -cycloalkyl.

7. Compounds of formula I-1 according to claim 6, which compounds are

1-[4-[4-(2-cyclopropyl-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl]-ethanone,

1-[4-[4-(2-cyclohex-1-enyl-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl]-ethanone,

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

1-[4-[4-(2-cyclopent-1-enyl-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl]-ethanone,

1-[4-[4-(2-cyclohept-1-enyl-5-methanesulfonyl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-3-fluoro-phenyl]-ethanone,

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

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

(2-cyclohexyl-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone or

(2-cyclopentyl-5-methanesulfonyl-phenyl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone.

8. Compounds of formula I-1 according to claim 3, wherein R^1 is heterocycloalkyl.

9. Compounds of formula I-1 according to claim 8, which compounds are

[2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-5-methanesulfonyl-phenyl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,

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

1-(4-[4-[2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-5-methanesulfonyl-benzoyl]-piperazin-1-yl]-3-fluorophenyl)-ethanone or
4-[4-[2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-5-methanesulfonyl-benzoyl]-piperazin-1-yl]-3-fluorobenzonitrile.

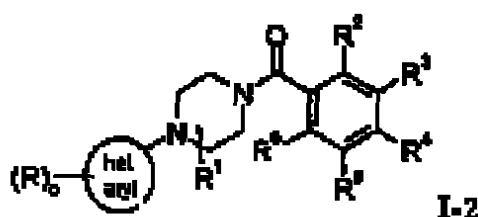
10. Compounds of formula I-1 according to claim 3, wherein R^2 is a 5 or 6-membered heteroaryl group containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen, unsubstituted or substituted by (C_1-C_6) -alkyl.

11. Compounds of formula I-1 according to claim 10, which compounds are
(5-methanesulfonyl-2-thiophen-2-yl-phenyl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
(5-methanesulfonyl-2-thiophen-3-yl-phenyl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
[5-methanesulfonyl-2-(5-methyl-thiophen-2-yl)-phenyl]-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
(5-methanesulfonyl-2-pyridin-4-yl-phenyl)-[4-(4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-methanone,
[4-(2-fluoro-4-trifluoromethyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-(5-methanesulfonyl-2-thiophen-3-yl-phenyl)-methanone or
1-[4-[4-(5-methanesulfonyl-2-thiophen-3-yl-benzoyl)-piperazin-1-yl]-phenyl]-ethanone.

12. Compounds of formula I-1 according to claim 3, wherein R^2 is halogen, (C_1-C_6) -alkyl, (C_2-C_6) -alkenyl, wherein a hydrogen atom may be replaced by CN, $C(O)-R^3$ or (C_1-C_6) -alkyl, or is (C_2-C_6) -alkenyl, (C_1-C_6) -alkyl substituted by halogen or $-C(O)-R^3$.

13. Compounds of formula I-1 according to claim 12, which compound is
2-[4-(4-acetyl-2-fluoro-phenyl)-piperazine-1-carbonyl]-4-nitro-benzoic acid methyl ester.

14. Compounds of formula I-2 according to claim 1,



wherein

R is hydroxy, halogen, CN, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl substituted by halogen, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₁-C₆)-alkoxy substituted by halogen, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ or SO₂R¹⁰;
o is 0, 1, 2 or 3;

R¹ is hydrogen;

R² is halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₂-C₆)-alkenyl, wherein a hydrogen atom may be replaced by CN, C(O)-R³ or (C₁-C₆)-alkyl, or is (C₂-C₆)-alkynyl, (C₁-C₆)-alkyl substituted by halogen, - (CH₂)_n-(C₃-C₇)-cycloalkyl, -(CH₂)₂-heterocycloalkyl, -C(O)-R³, aryl or 5 or 6-membered heteroaryl containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen wherein aryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl and heteroaryl are unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkyl substituted by halogen or (C₁-C₆)-alkoxy;

R³, R⁴ and R⁶ are hydrogen;

R⁵ is NO₂ or SO₂R¹⁰;

R⁷ and R⁸ independently from each other are hydrogen or (C₁-C₆)-alkyl;

R⁹ is (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₆)-cycloalkyl, (C₁-C₆)-alkoxy or NR⁷R⁸;

R¹⁰ is (C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₆)-cycloalkyl or NR⁷R⁸ with the proviso that one of R⁷ or R⁸ is (C₁-C₆)-alkyl;

n is 0, 1 or 2;

and pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof,

with the proviso that

1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-pyridinyl)-piperazine,

1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-pyrimidinyl)-piperazine,

and the hetaryl group 4-pyridine

are excluded.

15. Compounds of formula I-2 according to claim 14, wherein R^2 is aryl, unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from the group consisting of hydroxy, halogen, (C_1-C_6) -alkyl, (C_1-C_6) -alkyl substituted by halogen or (C_1-C_6) -alkoxy and the other substituents are as described in claim 1,

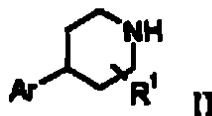
... 16- Compounds of formula I-2 according to claim 15, which compounds are
[4-(3-chloro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-(2'-fluoro-4-methanesulfonyl-biphenyl-2-yl)-methanone or - - -
[4-(3-chloro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-(4-methanesulfonyl-biphenyl-2-yl)-methanone.

17. Compounds of formula I-2 according to claim 14, wherein R^2 is a 5 or 6-membered heteroaryl group containing one, two or three heteroatoms, selected from the group consisting of oxygen, sulphur or nitrogen.

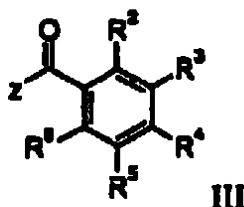
18. Compounds of formula I-2 according to claim 17, which compound is
[4-(3-chloro-5-trifluoromethyl-pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-(5-methanesulfonyl-2-thiophen-3-yl-phenyl)-methanone.

19. Processes for preparation of compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts, which process comprises

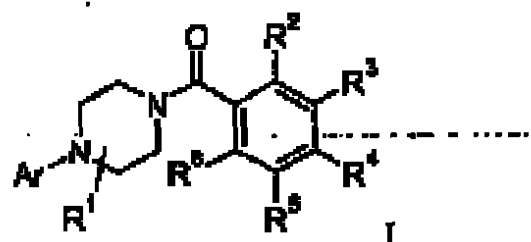
a) reacting a compound of formula



with a compound of formula

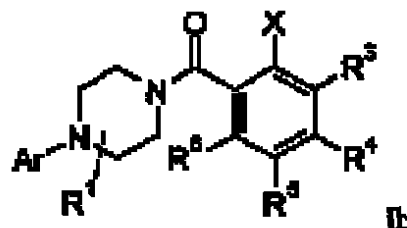


to a compound of formula



wherein Z is hydroxy or halogen, and the other substituents are as defined in claim 1, or

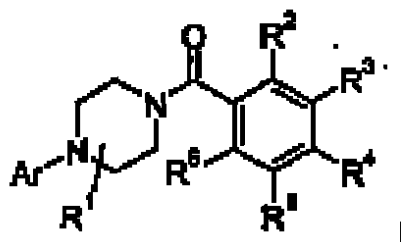
b) reacting a compound of formula



with a compound of formula

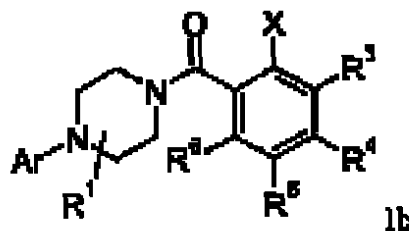
$R^2B(OH)_2$ or $R^2B(OR)_2$ in the presence of a palladium catalyst

to a compound of formula

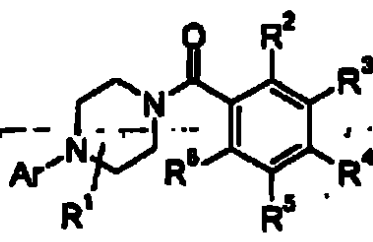


wherein X is halogen and the other substituents are as defined in claim 1, or

c) reacting a compound of formula

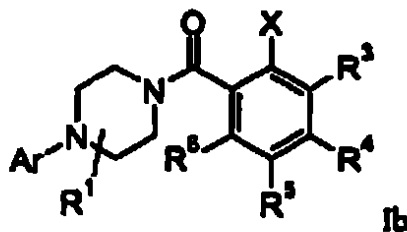


with R^2SnBu_3 or R^2SnMe_3 in the presence of a palladium catalyst to a compound of formula

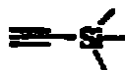


wherein X is halogen and the other substituents are as defined in claim 1, or

d) reacting a compound of formula

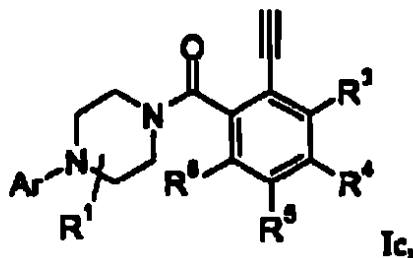


with a compound of formula



in the presence of a palladium catalyst and base

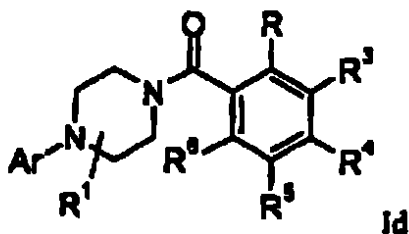
to a compound of formula



wherein X is halogen and the other substituents are as defined in claim 1, or

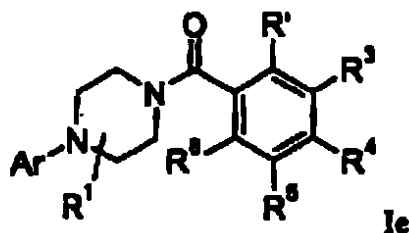
e) hydrogenating a compound of formula

105



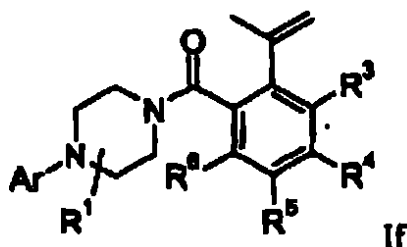
wherein R is (C₂-C₆)-alkenyl or (C₂-C₆)-alkynyl

to a compound of formula



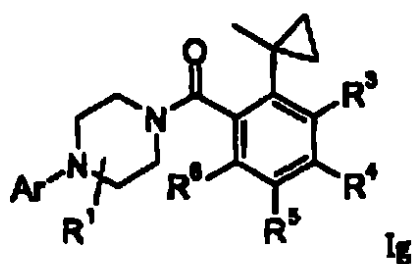
wherein R' is (C₂-C₆)-alkyl or (C₂-C₆)-alkenyl

f) reacting a compound of formula



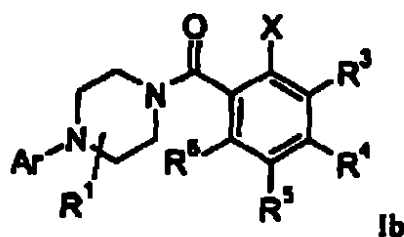
with trimethylsulfoxonium iodide in the presence of a base

to a compound of formula

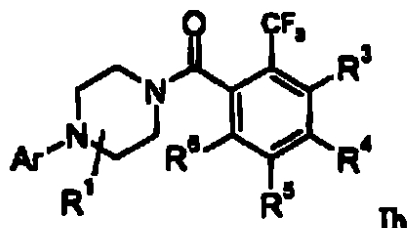


g) reacting a compound of formula

106



with a compound of formula TMSCF_3 in the presence of copper to a compound of formula



wherein X is halogen and the other substituents are as described in claim 1,

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

20. A compound according to claim 1, whenever prepared by a process as claimed in claim 19 or by an equivalent method.

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

- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(4-methoxyphenyl)-piperazine,
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(4-chlorophenyl)-piperazine,
- 1-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-4-[2-fluoro-4-(1-oxobutyl)phenyl]-piperazine,
- 1-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-4-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-piperazine,
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2,3-dimethylphenyl)-piperazine,
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(3-chlorophenyl)-piperazine,
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-ethoxyphenyl)-piperazine,
- 1-(4-acetyl-2-fluorophenyl)-4-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-piperazine,
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(4-fluorophenyl)-piperazine,
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperazine, and
- 1-(4-acetyl-2-fluoro-5-methylphenyl)-4-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-piperazine
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-pyridinyl)-piperazine,
- 1-(4-acetyl-2-fluorophenyl)-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
- 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,

107

- 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
- 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-methyl-1-piperidinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
- 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[5-nitro-2-(1-pyrrolidinyl)benzoyl]-piperazine,
- 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinyl)benzoyl]-piperazine,
- 1-(4-methoxyphenyl)-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
- 1-(4-methoxyphenyl)-4-[5-nitro-2-(1-pyrrolidinyl)benzoyl]-piperazine,
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(3-trifluoromethyl)phenyl]-piperazine,
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-pyrimidinyl)-piperazine or
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-fluorophenyl)-piperazine.

and pharmaceutically acceptable excipients.

22. A medicament according to claim 21 for the treatment of illnesses based on the glycine uptake inhibitor.

23. A medicament according to claim 22, 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.

24. The use of a compound as claimed in claim 1 and of

- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(4-methoxyphenyl)-piperazine,
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(4-chlorophenyl)-piperazine,
- 1-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-4-[2-fluoro-4-(1-oxobutyl)phenyl]-piperazine,
- 1-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-4-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-piperazine,
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2,3-dimethylphenyl)-piperazine,
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(3-chlorophenyl)-piperazine,
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-ethoxyphenyl)-piperazine,
- 1-(4-acetyl-2-fluorophenyl)-4-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-piperazine,
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(4-fluorophenyl)-piperazine,
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-methoxyphenyl)-piperazine, and
- 1-(4-acetyl-2-fluoro-5-methylphenyl)-4-(2-fluoro-5-nitrobenzoyl)-piperazine
- 1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-pyridinyl)-piperazine,
- 1-(4-acetyl-2-fluorophenyl)-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
- 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
- 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
- 1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[2-(4-methyl-1-piperidinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,

44a

108

1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[5-nitro-2-(1-pyrrolidinyl)benzoyl]-piperazine,
1-[2-fluoro-4-(1-oxopropyl)phenyl]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinyl)benzoyl]-piperazine,
1-(4-methoxyphenyl)-4-[2-(4-morpholinyl)-5-nitrobenzoyl]-piperazine,
1-(4-methoxyphenyl)-4-[5-nitro-2-(1-pyrrolidinyl)benzoyl]-piperazine,
D1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-[3-trifluoromethyl]phenyl]-piperazine,
1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-pyrimidinyl)-piperazine or
1-(2-chloro-5-nitrobenzoyl)-4-(2-fluorophenyl)-piperazine.

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

25. The invention as herein before described.

AMENDED SHEET

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

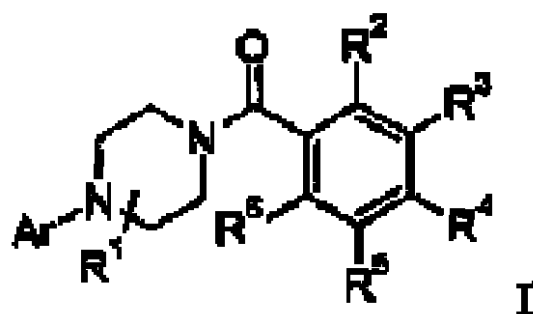
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

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.

DERIVADOS DE 1-BENZOL-PIPERAZINA COMO INHIBIDORES DE LA
CAPTACION DE GLICINA PARA EL TRATAMIENTO DE PSICOSIS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de la formula
(I)



en la que

Ar es arilo sustituido, o heteroarilo de 6 eslabones sin
sustituir o sustituido, que contiene uno, dos o tres
átomos de nitrógeno y en la que los grupos arilo y
heteroarilo pueden estar sustituidos por uno o varios
sustituyentes elegidos entre el grupo formado por
hidroxi, halógeno, CN, alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆)
sustituido por halógeno, alcoxi(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₆)
sustituido por halógeno, NR^aR^b, C(O)R^c y SO₂R^d,

R¹ es hidrógeno o alquilo(C₁-C₆);

R² es halógeno, alquilo(C₁-C₆), alquénilo(C₂-C₆), en los que
un átomo de hidrógeno puede sustituirse por CN, C(O)-R^c
o alquilo(C₁-C₆), o es alquinilo(C₂-C₆), alquilo(C₂-C₆)
sustituido por halógeno, (CH₂)_n-cicloalquilo(C₃-C₇),
-(CH₂)_n-heterocicloalquilo, -C(O)-R^c, (CH₂)_n-arilo o

11

$-(CH_2)_n$ -heteroarilo de 5 o 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que ariilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_2-C_6) sustituido por halógeno o alcoxi (C_1-C_6);

R^2 , R^4 y R^6 con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, (C_1-C_6)-alquilo o alcoxi (C_1-C_6);

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

R^7 y R^8 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo (C_1-C_6); los otros sustituyentes están definidos en las reivindicaciones;

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

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

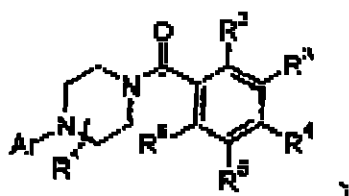
R^{11} y R^{12} con independencia entre sí son hidrógeno o junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heteroarilo de 5 eslabones;

n es 0, 1 o 2;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, para el tratamiento de psicosis, dolor, disfunción neurodegenerativa de la memoria o del aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en las que existan trastornos de los procesos cognitivos, por ejemplo los trastornos por déficit de atención o la enfermedad de Alzheimer.

DERIVADOS DE 1-BENZOL-PIPERAZINA COMO INHIBIDORES DE LA
CAPTACION DE GLICINA PARA EL TRATAMIENTO DE PSICOSIS

La presente invención se refiere a compuestos de la
fórmula



5 en la que

Ar es arilo sustituido o heteroarilo de 6 eslabones sin sus-
tituir o sustituido, que contiene uno, dos o tres átomos
de nitrógeno y en la que el grupo arilo y el heteroarilo
pueden estar sustituidos por uno o varios sustituyentes
10 elegidos entre el grupo formado por hidroxil, halógeno,
CN, alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido por haló-
geno, alcoxi (C₁-C₈), alcoxi (C₁-C₈) sustituido por
halógeno, NR¹R², C(O)R³ y SO₂R⁴;

R¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₈);

15 R² es halógeno, alquilo (C₁-C₈), alqueno (C₂-C₈), en los
que un átomo de hidrógeno puede sustituirse por CN, C(O)-
R⁵ o alquilo (C₁-C₈), o es alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-
C₈) sustituido por halógeno, -(CH₂)_n-cicloalquilo (C₃-C₇),
-(CH₂)_n-heterocicloalquilo, -C(O)-R⁶, -(CH₂)_n-arilo o
20 -(CH₂)_n-heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno,
dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado
por oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que arilo, ciclo-
alquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin
sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes
25 elegidos entre el grupo formado por hidroxil, halógeno,
alquilo (C₁-C₈), alquilo (C₁-C₈) sustituido por halógeno y

445

alcoxi (C₁-C₆):

R³, R⁴ y R⁵ con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxil, halógeno, (C₁-C₆)-alquilo o alcoxi (C₁-C₆);

R⁵ es NO₂, CN, C(O)R², SO₂R¹² o NR¹R¹²;

5 R⁷ y R⁸ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

R⁹ es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o NR⁷R⁸;

R¹⁰ es alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆) o NR⁷R⁸;

10 R¹¹ y R¹² con independencia entre sí son hidrógeno o junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heterocíclico de 5 eslabones;

n es 0, 1 ó 2;

y a sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de

15 los mismos, con la condición de que se excluyan:

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-metoxifenil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-clorofenil)-piperazina,

1-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-4-[2-fluor-4-(1-oxobutil)fenil]-piperazina,

20 1-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-4-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2,5-dimetilfenil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(3-clorofenil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-etoxifenil)-piperazina,

25 1-(4-acetil-2-fluorfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-fluorfenil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-metoxifenil)-piperazina y

1-(4-acetil-2-fluor-5-metilfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoi)-
piperazina.

Estos compuestos excluidos son productos comerciales.

La presente invención se refiere a compuestos de la
5 fórmula general I, a composiciones farmacéuticas que los con-
tienen y a su utilización para el tratamiento de trastornos
neurológicos y neuropsiquiátricos. Ahora se ha encontrado de
modo sorprendente que los compuestos de la fórmula general I
son buenos inhibidores del transportador de glicina 1 (GlyT-
10 1) y que tienen buena selectividad respecto a los inhibidores
de transportador de glicina 2 (GlyT-2).

Esquizofrenia es una enfermedad neurológica progresiva
y devastadora, caracterizada por síntomas positivos episó-
dicos, por ejemplo delusiones, alucinaciones, trastornos del
15 pensamiento y psicosis, y síntomas negativos persistentes por
ejemplo afecto aplanado, trastornos de atención y retrai-
miento social y trastornos cognitivos (Lewis D.A. y Lieberman
J.A., *Neuron.*, 28:325-33, 2000). La investigación se ha cen-
trado durante décadas en la hipótesis de la "hiperactividad
20 dopaminérgica" que se ha traducido en intervenciones tera-
péuticas que implican el bloqueo del sistema dopaminérgico
(Vandenberg R.J. y Aubrey K.R., *Exp. Opin. Ther. Targets*,
5(4): 507-519, 2001; Nakazato A. y Okuyama S. y col., *Exp.*
Opin. Ther. Patents, 10(1): 75-98, 2000). Este enfoque
25 farmacológico apenas tiene en cuenta los síntomas negativos y
cognitivos, que son los mejores indicadores del resultado
funcional (Sharma T., *Br. J. Psychiatry*, 174 (supl. 28): 44-
51, 1999).

A mediados de la década de los años 1960 se propuso un modelo complementario de esquizofrenia, basado en la acción psicoticomimética provocada por el bloqueo del sistema glutamato mediante compuestos del tipo fenociclidina (PCP) y 5 agentes afines (cetamina) que son antagonistas no competidores del receptor NMDA. Resultó interesante observar en voluntarios sanos que la acción psicoticomimética inducida por la PCP incluía síntomas positivos y negativos, así como disfunción cognitiva, que de este modo se asemejaban en gran 10 manera a la esquizofrenia sufrida por los pacientes (Javitt D.C. y col., *Biol. Psychiatry*, 45: 666-679, 1999). Por otro lado, los ratones transgénicos que expresan niveles reducidos de la subunidad NMDAR1 presentan comportamientos anormales, similares a los observados en los modelos de esquizofrenia 15 inducidos farmacológicamente, lo cual viene a confirmar un modelo en el que la actividad reducida del receptor NMDA se traduce en un comportamiento similar a la esquizofrenia (Mohn A.R. y col., *Cell*, 98: 427-236, 1999).

La neurotransmisión de glutamato, en especial la 20 actividad del receptor NMDA, desempeña un papel crítico en la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria, de modo que los receptores NMDA parecen estar al servicio de un cambio gradual de la apertura del umbral de plasticidad sináptica y de formación de memoria (Wiley, N.Y.; Bliss T.V. 25 y Collingridge G.L., *Nature*, 361: 31-39, 1993). Los ratones transgénicos que sobreexpresan la subunidad NMDA NR2B presentan una mayor plasticidad sináptica y una capacidad superior en cuanto al aprendizaje y a la memoria (Tang J.P. y col.,

Nature, 462: 63-68, 1999).

Por lo tanto, si en la patofisiología de la esquizofrenia interviene un déficit de glutamato, la mejora en la transmisión del glutamato, en especial mediante la activación
5 del receptor NMDA, podría suponerse que daría lugar a una mejora de los efectos tanto antipsicóticos como cognitivos.

La glicina es un aminoácido conocido por tener por lo menos dos importantes funciones en el SNC. Actúa como aminoácido inhibitor, que fija los receptores de glicina
10 sensibles a la estricnina e influye además en la actividad excitante, actuando como un co-agonista esencial con el glutamato para la función de receptor del N-metil-D-aspartato (NMDA). Los terminales sinápticos liberan el glutamato de una manera dependiente de la actividad, mientras que la glicina
15 está presente al parecer en un nivel más constante y parece que modula/controla el receptor en su respuesta al glutamato.

Uno de los métodos más eficaces de controlar las concentraciones sinápticas del neurotransmisor consiste en influir en su reabsorción en las sinapsis. Sacando los neuro-
20 transmisores del espacio extracelular, los transportadores neurotransmisores pueden controlar su periodo de vida extracelular y, de este modo, regular la magnitud de la transmisión sináptica (Gainetdinov R.R. y col., Trends in Pharm. Sci., 23(8): 367-373, 2002).

25 Los transportadores de glicina, que forman parte del grupo sodio y cloruro de los transportadores neurotransmisores, desempeñan un papel importante en la terminación de las acciones post-sinápticas glicinérgicas y en el manteni-

MA

niento de una baja concentración extracelular de glicina mediante la reabsorción de la glicina en los terminales nerviosos presinápticos y rodeando procesos gliales finos.

Se han clonado dos genes distintos de transportador de glicina (GlyT-1 y GlyT-2) de cerebro de mamífero, que dan lugar a dos transportadores con ~50 % de homología en la secuencia de aminoácidos. El GlyT-1 presenta cuatro isoformas que surgen del empalme alternativo y del uso alternativo del promotor (1a, 1b, 1c y 1d). Solamente dos de dichas isoformas se han encontrado en el cerebro de roedores (GlyT-1a y GlyT-1b). El GlyT-2 presenta también cierto grado de heterogeneidad. Las dos isoformas del GlyT-2 (2a y 2b) se han identificado en cerebros de roedores. El GlyT-1 se conoce por alojarse en el SNC y en tejidos periféricos, mientras que el GlyT-2 es específico del SNC. El GlyT-1 tiene una distribución predominantemente glial y se ha encontrado no solo en zonas correspondientes a receptores de glicina sensibles a la estricnina, sino también en el exterior de estas zonas, en las que se ha postulado que interviene en la modulación de la función del receptor de NMDA (Lopez-Corcuera B. y col., *Mol. Mem. Biol.*, 16: 13-20, 2001). Por lo tanto, una estrategia para mejorar la actividad del receptor de NMDA consiste en elevar la concentración de glicina en el microentorno local de los receptores sinápticos de NMDA mediante la inhibición del transportador GlyT-1 (Bergersen R. y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95: 15730-15734, 1998; Chen L. y col., *J. Neurophysiol.*, 89(2): 691-703, 2003).

Los transportadores de glicina son idóneos para el

tratamiento de trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos. La mayor parte de los estados patológicos implicados son psicosis, esquizofrenia (Armer R.E. y Miller D.J., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 11 (4): 563-572, 2001), trastornos de índole
5 psicótica, por ejemplo un trastorno depresivo grave, trastornos de humor asociados a trastornos psicóticos, por ejemplo manía grave o depresión, asociados a trastornos bipolares y trastornos de humor asociados a la esquizofrenia, (Prolong E.T. y col., *Prog. Neurobiol.*, 67: 173-202, 2002),
10 trastornos autistas (Carlsson M.L., *J. Neural Trans.*, 105: 525-535, 1998), trastornos cognitivos por ejemplo demencias, incluida la demencia relativa a la edad y la demencia senil del tipo Alzheimer, los trastornos de memoria en un mamífero, incluidos los humanos, los trastornos de déficit de atención
15 y el dolor (Armer R.E. y Miller D.J., *Exp. Opin. Ther. Patents*, 11 (4): 563-572, 2001).

Por tanto, el incremento de la activación de los receptores de NMDA mediante la inhibición del GlyT-1 puede conducir a agentes para tratar la psicosis, la esquizofrenia,
20 la demencia y otras enfermedades en las que exista un trastorno de los procesos cognitivos, por ejemplo trastornos de déficit de atención o enfermedad de Alzheimer.

Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula I en sí, el uso de los compuestos de la fórmula I
25 y de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de enfermedades relacionadas con la activación de los receptores de NMDA mediante la inhibición del GlyT-1, su fabricación,

los medicamentos basados en un compuesto según la invención y su producción así como el uso de los compuestos de la fórmula I en el control y prevención de enfermedades del tipo psicosis, disfunción de la memoria y del aprendizaje, esquizofrenia, demencia y otras enfermedades en las que exista un trastorno de los procesos cognitivos, por ejemplo trastornos por déficit de atención o enfermedad de Alzheimer.

Las indicaciones preferidas para el uso de los compuestos de la presente invención son la esquizofrenia, el trastorno cognitivo y la enfermedad de Alzheimer.

La invención incluye además todas las mezclas racémicas y todos los enantiómeros y/o isómeros ópticos correspondientes.

Tal como se utiliza en esta descripción, el término "alquilo" significa 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, isobutilo, 2-butilo, t-butilo, etcétera. Los grupos alquilo preferidos son aquellos que tienen 1 - 4 átomos de carbono.

Tal como se utiliza en esta descripción, el término "alqueniilo" significa un grupo insaturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y por lo menos un doble enlace y el término "alquínilo" significa un grupo insaturado de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y por lo menos un triple enlace.

El término "cicloalquilo" significa un anillo saturado o parcialmente saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo ciclogropilo, ciclopentilo, ciclopente-

nilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo o cicloheptenilo.

El término "halógeno" significa cloro, yodo, flúor o bromo.

- 5 El término "arilo" significa un resto hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consta de uno o varios anillos fusionados, de los que por lo menos uno es de índole aromática, por ejemplo el fenilo o el naftilo.

- 10 El término "heteroarilo de 5 eslabones que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno" significa un resto carbocíclico aromático monovalente, por ejemplo piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo o triazinilo.

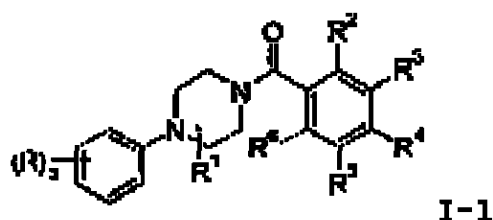
- 15 El término "heterocicloalquilo" significa un resto hidrocarburo no aromático, por ejemplo oxetanilo, tetrahidrofuranilo, dihidropirranilo, tetrahidropirranilo, azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tio-morfolinilo.

- 20 El término "heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno" significa un resto carbocíclico aromático monovalente, por ejemplo piridilo, pirazinilo, pirimidínilo, piridazinilo, triazinilo, tiazolilo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isotiazolilo o isoxazolilo.

- 25 El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo del ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido

fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etcétera.

Los compuestos preferidos de la fórmula I son los de la fórmula



en la que

- R es hidroxilo, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_6) sustituido por halógeno, alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) sustituido por halógeno, NR^1R^2 , $C(O)R^3$ o SO_2R^{12} ;
- p es 1, 2 ó 3;
- R^1 es hidrógeno;
- R^2 es halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquénilo (C_2-C_6), en los que un átomo de hidrógeno puede sustituirse por CN, $C(O)R^3$ o alquilo (C_1-C_6), o es alquénilo (C_2-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido por halógeno, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo (C_3-C_7), $-(CH_2)_n$ -heterocicloalquilo, $-C(O)R^3$, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido por halógeno y alcoxi (C_1-C_6);

R^2 , R^4 y R^6 son hidrógeno;

R^5 es NO_2 o SO_2R^{10} ;

R^7 y R^8 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$);

5 R^9 es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$) o NR^7R^8 ;

R^{10} es alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_6$) o NR^7R^8 ;

n es 0, 1 ó 2;

y sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de

10 los mismos.

Un grupo preferido de compuestos de la fórmula I-1 es el formado por aquellos, en los que R^2 es arilo, sin sustituir o sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidróxido, halógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) sustituido por halógeno y alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$) y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, por ejemplo los compuestos siguientes:

1- $\{3\text{-fluo-4-[4-(4\text{-nitro-bifenil-2-carbonil})\text{-piperazin-1-il}]\text{-fenil}\}$ -etanona,

20 (4-metanosulfonil-bifenil-2-il)- $\{4\text{-(4-trifluorometil-fenil)}\}$ -piperazin-1-il]-metanona,

(4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)- $\{4\text{-(4-trifluorometil-fenil)}\}$ -piperazin-1-il]-metanona,

[4-(2-fluor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]- $\{4\text{-metano-}$
25 sulfonil-bifenil-2-il)-metanona,

(4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)- $\{4\text{-(2-fluor-4-trifluorometil-fenil)}\}$ -piperazin-1-il]-metanona,

metilamida del ácido 2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-

1-carbonil)-bifenil-4-sulfónico,

3-fluor-4-[4-(4-metanosulfonil-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo o

3-fluor-4-[4-(2'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carbonil)-

5 piperazin-1-il]-benzonitrilo.

Otro grupo preferido de compuestos de la fórmula I-1 es el formado por aquellos, en los que R^2 es cicloalquilo (C_3 - C_7), por ejemplo los compuestos siguientes:

1-[4-[4-(2-ciclopropil-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-

10 fluor-fenil]-etanona,

1-[4-[4-(2-ciclohex-1-enil-5-metanosulfonil-benzoil)-piperaza-

zin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona,

(2-ciclohexil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etil-2-fluor-fe-
nil)-piperazin-1-il]-metanona,

15 1-[4-[4-(2-ciclopent-1-enil-5-metanosulfonil-benzoil)-piperaza-

zin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona,

1-[4-[4-(2-ciclohept-1-enil-5-metanosulfonil-benzoil)-piperaza-

zin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona,

20 (2-ciclohept-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorome-
til-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclohex-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorome-
til-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclohexil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fe-
nil)-piperazin-1-il]-metanona o

25 (2-ciclopentil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-

fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

Un grupo preferido de compuestos de la fórmula I-1 es el formado por aquellos, en los que R^2 es heterocicloalquilo,

por ejemplo los compuestos siguientes:

[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[5-metanosulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-[4-(4-tri-
5 fluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

1-[4-(4-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-ben-
zoil]-piperazin-1-il)-3-fluor-fenil]-etanona o

4-[4-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-ben-
zoil]-piperazin-1-il]-3-fluor-benzonitrilo.

10 Otro grupo preferido de compuestos de la fórmula I-1 es el formado por aquellos, en los que R^3 es un grupo heterocárico de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, sin sustituir o sustituido por alquilo

15 (C_1-C_8), por ejemplo los compuestos siguientes:

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

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

20 [5-metanosulfonil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-fenil]-[4-(4-tri-fluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

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

[4-(2-fluor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-meta-
25 nosulfonil-2-tiofen-3-il-fenil]-metanona o

1-[4-[4-(5-metanosulfonil-2-tiofen-3-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil]-etanona.

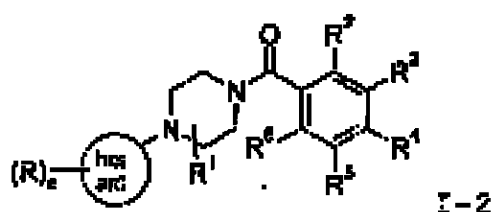
Un grupo preferido de compuestos de la fórmula I-1 es

el formado por aquellos, en los que R^2 es halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), en los que un átomo de hidrógeno puede sustituirse por CN, $C(O)-R^3$ o alquilo (C_1-C_6), o es alquinilo (C_2-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido por halógeno o $-C(O)-R^3$, por ejemplo el compuesto

2-[4-(4-acetil-2-fluor-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-nitrobenzoato de metilo.

Son también compuestos preferidos de la fórmula 1 los de la fórmula

10



en la que

R es hidroxil, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido por halógeno, alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) sustituido por halógeno, NR^7R^8 , $C(O)R^9$ o SO_2R^{10} ;

c es 0, 1, 2 ó 3;

R^1 es hidrógeno;

R^2 es halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), en los que un átomo de hidrógeno puede sustituirse por CN, $C(O)-R^3$ o alquilo (C_1-C_6), o es alquinilo (C_2-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido por halógeno, $-(CH_2)_x$ -cicloalquilo (C_3-C_7), $-(CH_2)_x$ -heterocicloalquilo, $-C(O)-R^3$, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o susti-

25

tuidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxil, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido por halógeno y alcoxi (C_1-C_6):

R^3 , R^4 y R^6 son hidrógeno;

5 R^5 es NO_2 o SO_2R^{10} ;

R^7 y R^8 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo (C_1-C_6);

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

10 R^{11} es alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) o NR^7R^8 ;

n es 0, 1 ó 2;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son también compuestos preferidos de la fórmula I-2
15 aquellos, en los que R^2 es arilo sin sustituir o sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxil, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido por halógeno y alcoxi (C_1-C_6) y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, por
20 ejemplo los compuestos siguientes:

[4-(3-cloro-5-trifluormetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-

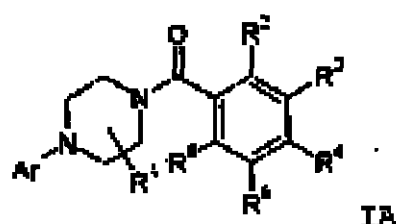
(2'-fluor-4-metansulfonil-bifenil-2-il)-metanona o

[4-(3-cloro-5-trifluormetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(4-metansulfonil-bifenil-2-il)-metanona.

25 Otro grupo preferido de compuestos de la fórmula I-2 es el formado por aquellos, en los que R^2 es un grupo heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno,

azufre y nitrógeno, por ejemplo el compuesto siguiente:
[4-(3-cloro-5-trifluormetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-tiofen-3-il-fenil)-metanona.

Una forma de ejecución de la invención son los compues-
5 tos de la fórmula



en la que

Ar es arilo sustituido o heteroarilo de 6 eslabones sin
10 sustituir o sustituido, que contiene uno, dos o tres
átomos de nitrógeno, y en la que el grupo arilo y el
heteroarilo están sustituidos por uno o varios susti-
tuyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo,
halógeno, CN, alquilo (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₆) sustituido
15 por halógeno, alcoxi (C₂-C₃), alcoxi (C₁-C₆) sustituido
por halógeno, NR¹R², C(O)R³ y SO₂R⁴;

R¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

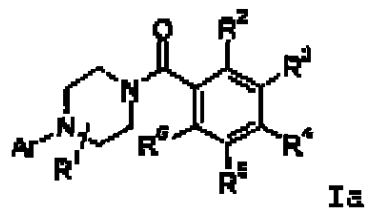
R² es halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquénilo (C₂-C₃), alquínilo
(C₂-C₃), alquilo (C₁-C₆) sustituido por halógeno,
20 cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo, (alquilo C₁-C₆)-
cicloalquilo (C₂-C₇), (alquilo C₁-C₆)-heterocicloalquilo,
-C(O)-R³, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que con-
tiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el
grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que
25 arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo

- están sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido por halógeno y alcoxi (C_1-C_6);
- 5 R^3 , R^4 y R^5 con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxilo, halógeno, CN, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) o NR^7R^8 ;
 R^5 es NO_2 , CN, $C(O)R^9$, SO_2R^{11} o $NR^{11}R^{12}$;
 R^7 y R^8 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo (C_1-C_6);
- 10 R^9 es hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), alcoxi (C_1-C_6) o NR^7R^8 ;
 R^{10} es alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) o NR^7R^8 ;
 R^{11} y R^{12} con independencia entre sí son hidrógeno, $C(O)-(alquilo C_1-C_6)-$, $SO_2-(alquilo C_1-C_6)-$, o junto con el átomo de N forman un grupo heteroarilo de 5 eslabones, opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido por halógeno o cicloalquilo (C_3-C_6);
- 15 y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos,
- 20 con la condición de que se excluyan:
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-metoxifenil)-piperazina,
 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-clorofenil)-piperazina,
 1-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-4-[2-fluor-4-(1-oxobutil) fenil]-piperazina,
- 25 1-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-4-[2-fluor-4-(1-oxopropil) fenil]-piperazina,
 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2,3-dimetilfenil)-piperazina,
 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(3-clorofenil)-piperazina,

- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-etoxifenil)-piperazina,
 1-(4-acetil-2-fluorfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-piperazina,
 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-fluorfenil)-piperazina,
 5 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-metoxifenil)-piperazina y
 1-(4-acetil-2-fluor-5-metilfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-piperazina.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula Ia

10



en la que

- Ar es arilo sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido por halógeno y C(O)R⁶;
 15 R¹ es hidrógeno;
 R² es halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquienilo (C₂-C₆), alquilo (C₁-C₆) sustituido por halógeno, cicloalquilo (C₃-C₇), heterocicloalquilo, -C(O)-R⁶, arilo o heteroarilo de 5 ó
 20 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por
 25 uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) susti-

- tuido por halógeno y alcoxí (C₁-C₆);
- R³, R⁴ y R⁵ con independencia entre sí son hidrógeno o halógeno;
- R⁵ es NO₂, CN, SO₂R¹⁰ o KR¹¹R¹²;
- 5 R⁷ y R⁸ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);
- R⁹ es alquilo (C₁-C₆) o alcoxí (C₁-C₆);
- R¹⁰ es alquilo (C₁-C₆) o NR⁷R⁸;
- R¹¹ y R¹² junto con el átomo de N forman un anillo tetrazol,
- 10 y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos,
- con la condición de que se excluyan:
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-clorofenil)-piperazina,
- 1-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-4-[2-fluor-4-(1-oxopropil) fenil]-
- 15 piperazina,
- 1-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-4-[2-fluor-4-(1-oxopropil) fenil]-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2,3-dimetilfenil)-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(3-clorofenil)-piperazina,
- 20 1-(4-acetil-2-fluorfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-fluorfenil)-piperazina y
- 1-(4-acetil-2-fluor-5-metilfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-piperazina.
- 25 Otra forma de ejecución son los compuestos de la fórmula 1b,
- en la que
- Ar es fenilo sustituido por uno, dos o tres sustituyentes

elegidos entre el grupo formado por halógeno, metilo, etilo, CF_3 y $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$

R^1 es hidrógeno;

R^2 es halógeno, metilo, isopropilo, isopropenilo, CF_3 , ciclopropilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo, cicloheptenilo, tetrahidropirranilo, dihidropirranilo, $-\text{COOCH}_3$, fenilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno o dos heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que fenilo, ciclopropilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, metilo, CF_3 y metoxi;

R^3 , R^4 y R^5 con independencia entre sí son hidrógeno o cloro;

R^6 es NO_2 , CN , SO_2CH_3 , SO_2NHCH_3 o tetrazol;

y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos,

con la condición de que se excluyan:

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-clorofenil)-piperazina,

1-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-4-(2-fluor-4-(1-oxobutil)fenil)-

piperazina,

1-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-4-(2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2,3-dimetilfenil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(3-clorofenil)-piperazina,

1-(4-acetil-2-fluorfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-fluorfenil)-piperazina y

1-(4-acetil-2-fluor-5-metilfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-

piperazina.

Una forma de ejecución de la invención son también los compuestos, en los que R^2 es halógeno, por ejemplo los compuestos siguientes:

5 1-(4-[4-(2-bromo-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil)-etanona c

3-[4-(4-acetil-2-fluor-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-cloro-N-metil-bencenosulfonamida.

Una forma de ejecución de la invención son también
10 aquellos compuestos, en los que R^2 es fenilo, opcionalmente sustituido por flúor, por ejemplo los compuestos siguientes:

1-(3-fluor-4-[4-(4-nitro-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona,

(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-
15 piperazin-1-il]-metanona,

(4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

20 (2'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2',4'-difluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

25 (3'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(4-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il)-(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona,

(4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(2-fluor-4-

trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona o metilamida del ácido 2-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bifenil-4-sulfónico.

Una forma de ejecución de la invención son también aquellos compuestos, en los que R² es cicloalquilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

1-(4-[4-(2-ciclopropil-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil)-etanona,

1-(4-[4-(2-ciclohex-1-enil-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil)-etanona,

(2-ciclohexil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etil-2-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

1-(4-[4-(2-ciclopent-1-enil-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil)-etanona,

1-(4-[4-(2-ciclohept-1-enil-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil)-etanona,

(2-ciclopent-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclohept-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclohex-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona o

(2-ciclohexil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

(2-ciclohexil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona.

Una forma de ejecución de la invención son también aquellos compuestos, en los que R² es C(O)OCH₃, por ejemplo el compuesto siguiente: 2-[4-(4-acetil-2-fluor-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-nitro-benzoato de metilo.

Una forma de ejecución de la invención son también aquellos compuestos, en los que R^2 es heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, 5 opcionalmente sustituido por metilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

- (5-metanosulfonil-2-tiofen-2-il-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 (5-metanosulfonil-2-tiofen-3-il-fenil)-[4-(4-trifluormetil-
 10 fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [5-metanosulfonil-2-(4-metil-tiofen-2-il)-fenil]-[4-(4-tri-
 fluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [5-metanosulfonil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-fenil]-[4-(4-tri-
 fluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 15 [5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-fenil)-[4-(4-trifluormetil-
 fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 (5-metanosulfonil-2-piridin-4-il-fenil)-[4-(4-trifluormetil-
 fenil)-piperazin-1-il]-metanona o
 [4-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-
 20 metanosulfonil-2-tiofen-3-il-fenil)-metanona.

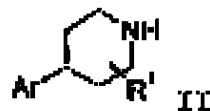
Una forma de ejecución de la invención son también aquellos compuestos, en los que R^2 es heterocicloalquilo, por ejemplo los compuestos siguientes:

- [2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(4-
 25 trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 [5-metanosulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-[4-(4-
 trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona o
 1-[4-(4-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-

benzoil]-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil]-etancóna.

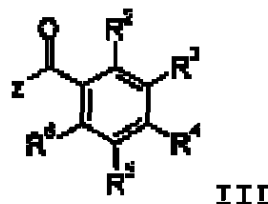
Los compuestos presentes de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo, por procesos descritos a continuación, dichos procesos consisten en:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

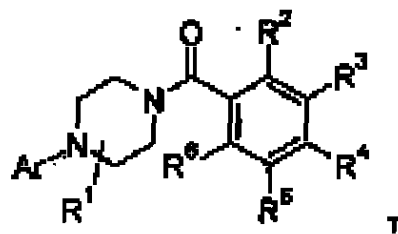


con un compuesto de la fórmula

10

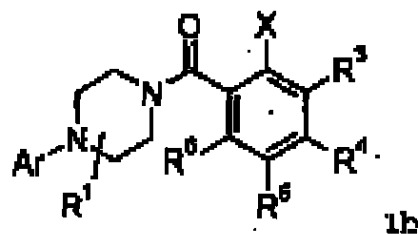


para obtener un compuesto de la fórmula



15 en la que Z es hidroxilo o halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

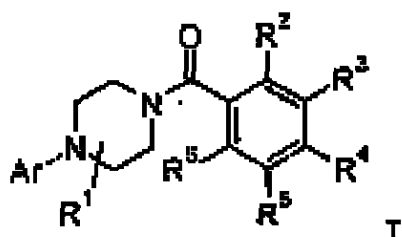


20 con un compuesto de la fórmula

$R^2B(OH)_2$ o $R^2B(OR)$, en presencia de un catalizador de

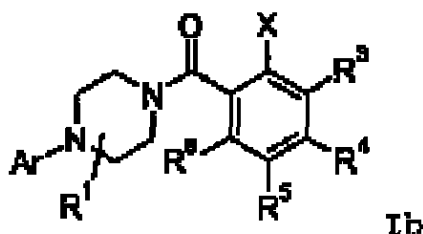
paladio

para obtener un compuesto de la fórmula

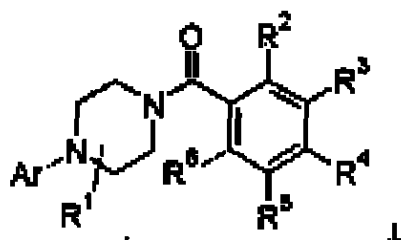


5 en la que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente, o

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

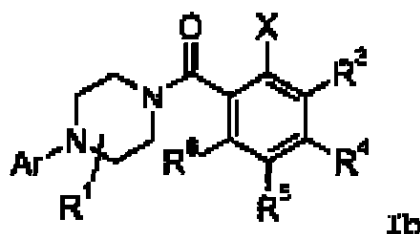


10 con R^2SnBu_3 o R^2SnMe_3 en presencia de un catalizador de paladio para obtener un compuesto de la fórmula

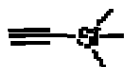


en la que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los
15 significados definidos anteriormente, o

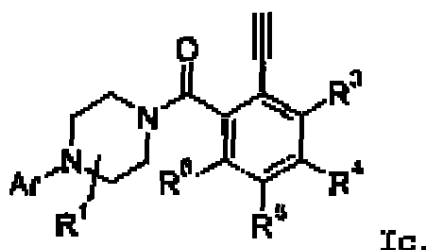
d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

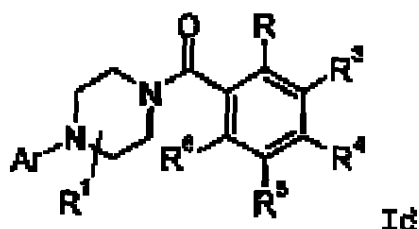


en presencia de un catalizador de paladio y una base
5 para obtener un compuesto de la fórmula



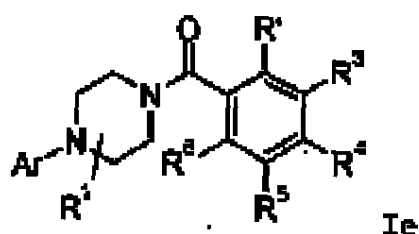
en la que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los
significados definidos anteriormente, o

10 a) hidrogenar un compuesto de la fórmula



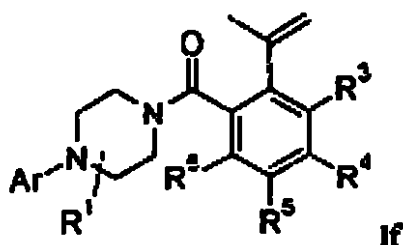
en la que R es alquénilo (C₂-C₆) o alquínilo (C₂-C₆)
para obtener un compuesto de la fórmula

15

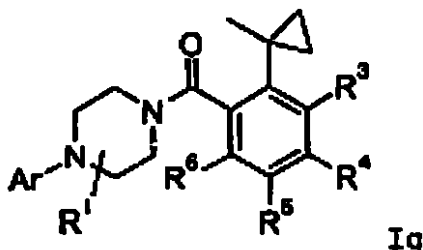


en la que R' es alquilo (C₂-C₆) o alquénilo (C₂-C₆)

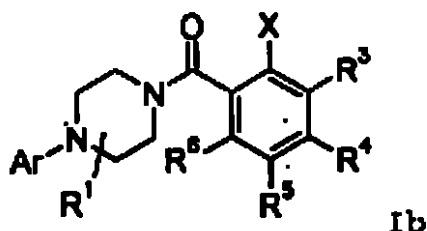
f) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



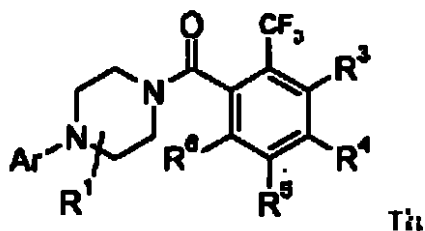
con yoduro de trimetilsulfoxonio en presencia de una base
para obtener un compuesto de la fórmula



g) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula TXSCF_3 en presencia de cobre
para obtener un compuesto de la fórmula



en la que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los
significados definidos anteriormente,

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

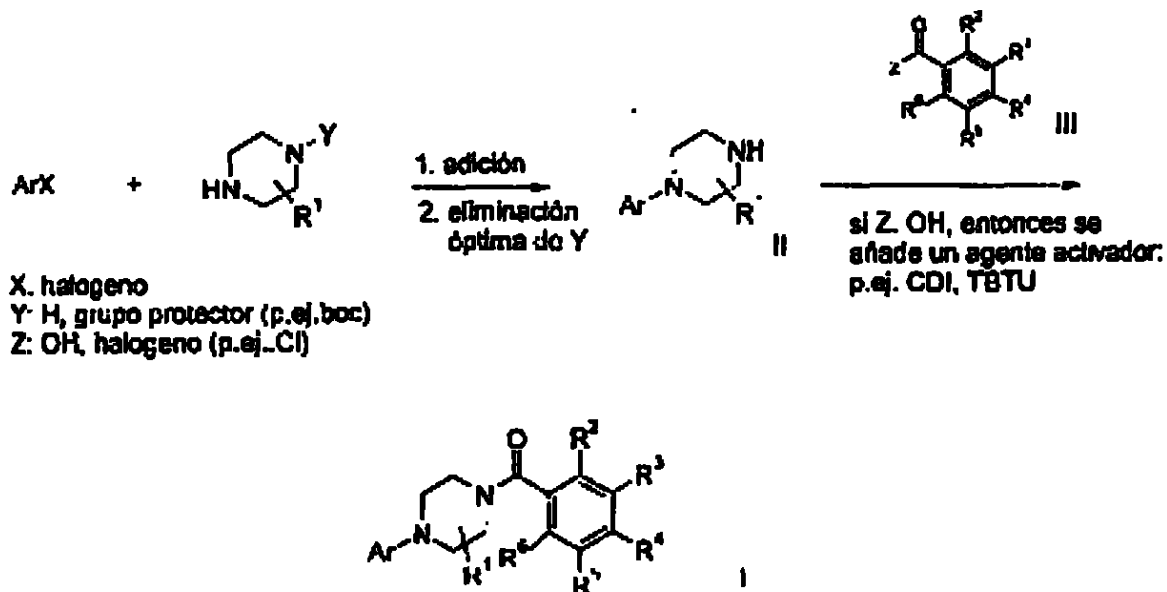
Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con

YAA

arreglo a las variantes de a) a g) del proceso y según los siguientes esquemas de 1 a 8.

El material de partida es un producto comercial o bien puede obtenerse con arreglo a métodos de por sí conocidos.

5 Esquema 1

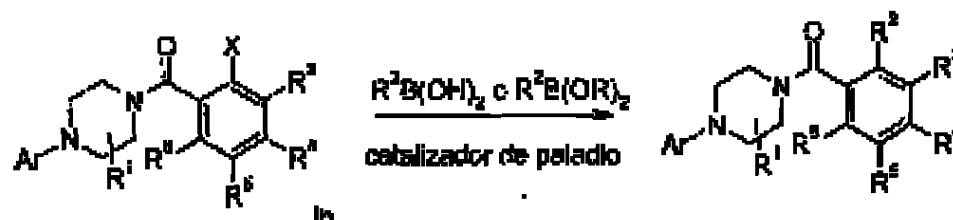


Ar y R¹ - R⁴ tienen los significados definidos anteriormente.

- 10 Los compuestos de la fórmula general I pueden obtenerse por reacción de una piperazina de la fórmula II con un compuesto de la fórmula III (Z = Cl) o I.I (Z = OH) en presencia de un agente activador, por ejemplo el CDI (N,N-carbonil-diimidazol) o el TBTU (tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio). Las piperazinas de la
- 15 fórmula II pueden obtenerse calentando las piperazinas correspondientes junto con ArX o haciendo reaccionar las correspondientes piperazinas protegidas sobre N con ArX en presencia de un catalizador de paladio y eliminando seguida-

mente el grupo protector. El grupo protector es por ejemplo el *tert*-butoxicarbonilo (Boc).

Esquema 2

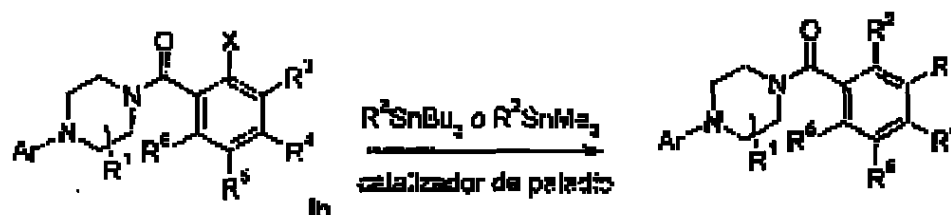


X es Cl, Br o I.

Ar y R¹ - R⁶ tienen los significados definidos anteriormente.

Los compuestos de la fórmula general I pueden obtenerse
 10 haciendo reaccionar el correspondiente haluro de arilo de la fórmula Ib con ácidos o ésteres borónicos en las condiciones de reacción de Suzuki, en presencia de un catalizador de paladio (p.ej. tetrakis(trifenilfosfina)-paladio, acetato de paladio, tri-*tert*-butil-fosfina) y una base (p.ej. carbonato
 15 de cesio, carbonato sódico, fluoruro potásico).

Esquema 3



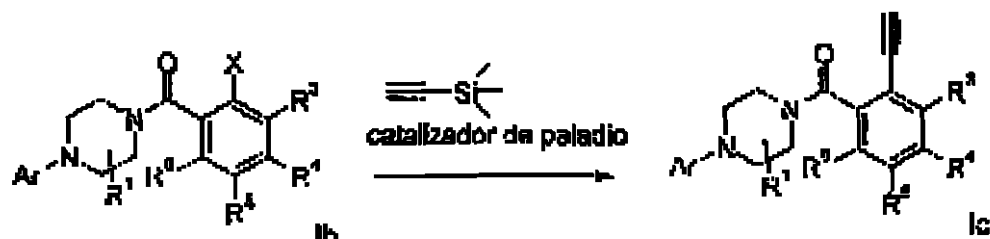
X es Cl, Br o I.

Ar y R¹ - R⁶ tienen los significados definidos anteriormente.

Los compuestos de la fórmula general I pueden obtenerse

haciendo reaccionar un haluro de arilo de la fórmula Ib con un organoestannano en las condiciones de Stille, en presencia de un catalizador de paladio (p.ej. el complejo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio-clorotorno), de un ligando (p.ej. trifenilarsina) y de yoduro de cobre.

Esquema 4



X es Cl, Br o I.

Ar y R¹ y R²-R⁶ tienen los significados definidos anteriormente.

Los compuestos de la fórmula general Ic pueden obtenerse haciendo reaccionar un haluro de arilo de la fórmula Ib con etiniltrimetilsilano en las condiciones de reacción de Sonagashira, en presencia de un catalizador de paladio (p.ej. tetrakis(trifenilfosfina)-paladio, de yoduro de cobre y una base (p.ej. trietilamina), y efectuando seguidamente un tratamiento básico, de este modo se obtiene el compuesto Ic.

Esquema 5

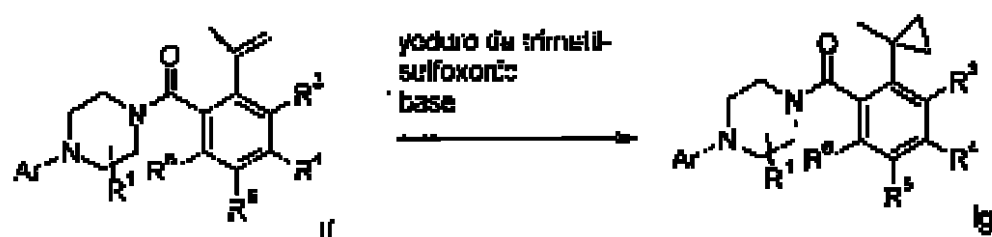


en la que R es alquénilo (C_2-C_6) o alquinilo (C_2-C_6) y en la que R' es alquilo (C_2-C_6) o alquénilo (C_2-C_6) y Ar, R² y R³-R⁶ tienen los significados definidos anteriormente.

Los compuestos de la fórmula general Ie que no tienen insaturaciones pueden obtenerse por hidrogenación de los derivados de la fórmula Id en los que R contiene una insaturación, en presencia de hidrógeno y un catalizador (p.ej. paladio sobre carbón o níquel Raney).

Esquema 6

10

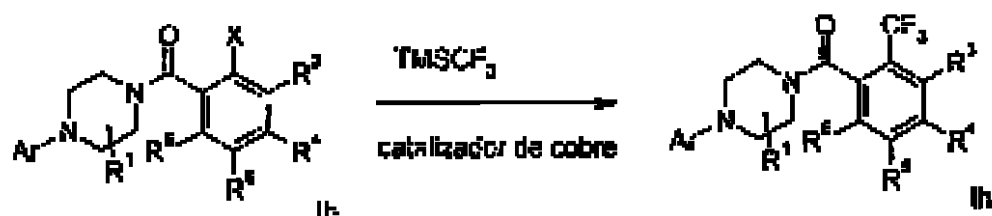


Ar y R¹ y R²-R⁶ tienen los significados definidos anteriormente.

El compuesto metil-ciclopropilo de la fórmula Ig puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto isopropenilo de la fórmula If en condiciones de Corey en presencia de trimetil-sulfoxonio y una base (p.ej. tert-butoxido potásico).

Esquema 7

20

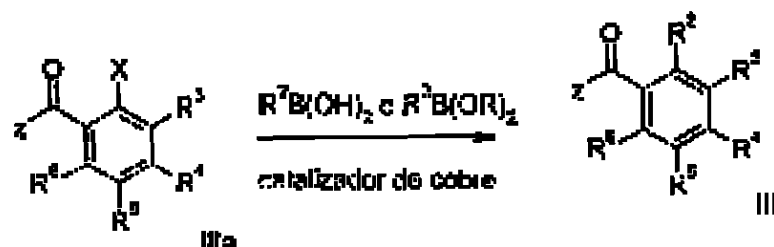


X es Cl, Br o I.

Ar y R¹ y R²-R⁶ tienen los significados definidos anteriormente.

Los compuestos de la fórmula general I_h pueden obtenerse haciendo reaccionar un haluro de arilo de la fórmula Ib con (trifluormetil)trimetilsilano, en presencia de un catalizador de cobre (p.ej. CuI) y fluoruro potásico.

Esquema 8



X es Cl, Br o I y Z es OH.

Ar y R¹-R⁶ tienen los significados definidos anteriormente.

El compuesto intermedio de la fórmula III en la que Z = hidroxilo puede obtenerse haciendo reaccionar un haluro de arilo de la fórmula IIIa con ácidos o ésteres borónicos en las condiciones de reacción de Suzuki en presencia de un catalizador de paladio (p.ej. tetrakis(trifenilfosfina)-paladio, acetato de paladio, tri-tert-butil-fosfina, PdCl₂(dppf)₂ y una base (p.ej. carbonato de cesio, carbonato sódico, fluoruro potásico, hidróxido potásico).

Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la fórmula I pueden convertirse en las correspondientes bases libres por tratamiento por lo menos con una equivalente estequiométrica de una base idónea, por ejemplo hidróxido sódico o potásico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, amoníaco, etcétera.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición

farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado de modo específico que los compuestos de la presente invención son buenos inhibidores del transportador de glicina I (GlyT-1).

5 Estos compuestos se investigan con arreglo al ensayo descrito a continuación.

Soluciones y materiales

Medio DMEM completo: mezcla nutriente F-12 (Gibco Life technologies), suero fetal bovino (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 absorción (UB): 150 mM NaCl, 10 mM hepes-
cris, pH 7,4, 1 mM CaCl₂, 2,5 mM KCl, 2,5 mM MgSO₄, 10 mM
15 (+)-D-glucosa.

Células Flp-inTM-CHO (Invitrogen, cat.-n° R758-07) transfectadas de modo estable con cDNA de mGlyT1b.

Ensayo de inhibición de absorción de glicina (mGlyT-1b)

En el día 1 se extienden sobre placas de cultivo de 96
20 hoyos células de mamífero (Flp-inTM-CHO), transfectadas con cDNA de mGlyT-1b, con una densidad de 40.000 células/hoyo en un medio F-12 completo, sin higromicina. En el día 2 se aspira el medio y se lavan las células dos veces con el tampón de absorción (UB). A continuación se incuban las
25 células a 22°C durante 20 min ya sea (i) sin competidor potencial, ya sea (ii) con 10 mM de glicina no radiactiva, ya sea (iii) con una concentración de un inhibidor potencial. Se utiliza una gama de concentraciones del inhibidor potencial

144

para generar datos que permitan calcular la concentración de inhibidor que se traduce en un 50 % del efecto (p.ej. IC_{50} , la concentración del competidor que inhibe en un 50 % la absorción de la glicina). A continuación se añade de inmediato una solución que contiene glicina- $[H^3]$ 60 nM (11-16 Ci/mmoles) y 25 μM de glicina no radiactiva. Se incuban las placas con agitación suave y se interrumpe la reacción por aspiración de la mezcla y lavado (tres veces) con BS enfriado con hielo. Se someten las células a una lisis con líquido de centelleo, se agitan durante 3 horas y se hace el recuento de la radiactividad de las células empleando un contador de centelleo.

Los compuestos preferidos presentan una IC_{50} (μM) del GlyT-1 de $< 0,04$.

Ejemplo n°	IC_{50} (μM)	Ejemplo n°	IC_{50} (μM)
15	0,023	71	0,013
16	0,026	72	0,021
17	0,031	73	0,013
18	0,029	75	0,014
43	0,032	76	0,012
52	0,033	77	0,011
53	0,006	78	0,025
55	0,039	79	0,008
59	0,033	91	0,022
60	0,019	111	0,038
62	0,019	114	0,035
63	0,01	125	0,02
67	0,04	126	0,039
68	0,007	127	0,036
69	0,031		

Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I

pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparados farmacéuticos. Los preparados farmacéuticos pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y
5 blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios; parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los componentes de la fórmula I pueden procesarse junto
10 con excipientes orgánicos o inorgánicos, farmacéuticamente inertes, para fabricar los preparados farmacéuticos. Pueden utilizarse la lactosa, el almidón de maíz o derivados del mismo, el talco, el ácido esteárico y sus sales, etcétera, por ejemplo, en calidad de excipientes de tabletas, de
15 tabletas recubiertas, de grageas y de cápsulas de gelatina dura. Los excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los políoles semisólidos y líquidos, etcétera. Sin embargo, en función de la naturaleza del principio activo
20 puede no ser necesario el uso de excipientes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los políoles, la glicerina, los aceites vegetales, etcétera. Los excipientes idóneos para los supositorios son,
25 por ejemplo, los aceites naturales e hidrogenados, las ceras, las grasas, los políoles semilíquidos o líquidos, etcétera.

Los preparados farmacéuticos pueden contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes,

emulsionantes, edulcorantes, colorantes, arcillas, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Pueden contener incluso otras sustancias terapéuticamente valiosas.

5 Los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente terapéuticamente inerte son también objeto de la presente invención, al igual que un proceso para su
10 fabricación que consiste en incorporar uno o varios compuestos de la fórmula I y/o sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o varias sustancias terapéuticamente valiosas a una forma de administración galénica junto con uno o varios excipientes terapéuticamente inertes.

15 Las indicaciones más preferidas con arreglo a la presente invención son las que incluyen trastornos del sistema nervioso central, por ejemplo el tratamiento o la prevención de la esquizofrenia, de trastornos cognitivos y de la enfermedad de Alzheimer.

20 La dosificación puede variar dentro de amplios márgenes y, obviamente, se ajustará a las peculiaridades individuales de cada caso particular. En el caso de la administración oral, la dosis para un adulto puede variar entre 0,01 mg y 1000 mg por día de un compuesto de la fórmula general I o de
25 la cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosis diaria puede administrarse en forma de dosis única o puede dividirse en varias subdosis y, además, el límite superior puede rebasarse si el facultativo

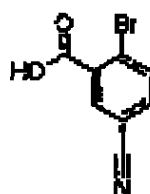
lo considera oportuno.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla. Todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

5 Productos intermedios

Ejemplo A

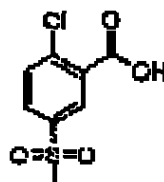
ácido 2-bromo-5-ciano-benzoico



- 10 A una suspensión de bromuro de cobre (II) (1,6 g, 7,1 mmoles) en acetonitrilo (30 ml) se le añade por goteo a 0°C durante 2 minutos el nitrato de tert-butilo (1,15 ml, 8,63 mmoles). Se añade en porciones a 0°C durante 10 minutos el ácido 2-amino-5-ciano-benzoico (CAS: 99767-43-0; WC9518097)
- 15 (1,0 g, 6,17 mmoles).. Se agita la mezcla a 0°C durante 2 horas y después a temperatura ambiente durante una noche. Se elimina la mitad del disolvente con vacío. Se recoge el residuo en HCl 1N (15 ml) y acetato de etilo (30 ml). Se extrae la fase orgánica con NaOH 1N (3x10 ml). Se acidifica
- 20 la fase acuosa con HCl 2N. Se filtra el sólido resultante, se lava con agua y se seca (alto vacío, 50°C), obteniéndose el ácido 2-bromo-5-ciano-benzoico (0,92 g, 66%) en forma de sólido amarillo, M+W' = 227,1.

Ejemplo B

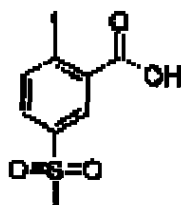
- 25 ácido 2-cloro-5-metanosulfonil-benzoico



Se disuelve una solución del ácido 2-cloro-5-(metil-
tio)benzoico (CAS: 51546-12-4; 2,5 g, 11,6 mmoles) en metanol
(50 ml) y se enfría a 0°C. Se añade en porciones durante 5
5 minutos el Oxone (21,9 g, 35,5 mmoles). Se agita la mezcla a
0°C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente
durante 22 horas. Se filtra la mezcla. Se vierte el líquido
filtrado sobre agua (200 ml). Se extrae la capa acuosa con
diclorometano (5x50 ml). Se reúnen los extractos y se secan
10 con Na₂SO₄, se filtran y se elimina el disolvente con vacío.
Se agita el sólido en éter (30 ml), se filtra y se seca (alto
vacío, 50°C), obteniéndose el Ácido 2-cloro-5-metanesulfonil-
benzoico (1,96 g, 70%) en forma de sólido de color crema, M-
H: 232,9.

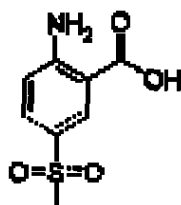
15 Ejemplo C

Ácido 2-yodo-5-metanesulfonil-benzoico



(a) Ácido 2-amino-5-metanesulfonil-benzoico

20

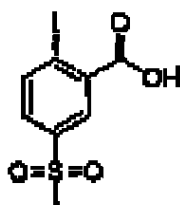


Se calienta con agitación a 125-130°C durante 18 horas una mezcla de 4,26 mmoles ácido 2-cloro-5-metanosulfonil-benzoico (ver ejemplo K, etapa 1), 0,39 mmoles de cobre en polvo y 10 ml hidróxido amónico del 25%.

5 Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se filtra. Se lava el sólido con metanol. Se concentra el líquido filtrado con vacío. Se acidifica el residuo con HCl 1N hasta pH = 2. Se lava el sólido obtenido con agua y se seca (alto vacío, 50°C, 1 hora), obteniéndose el compuesto

10 epigrafiado. EM (m/a): 214,1 (M-H, 100%).

(b) ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico



A una suspensión de 3,0 mmoles 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 añade por goteo una solución de 3,92 mmoles de nitrito sódico en 1,7 ml de agua de tal manera que la temperatura no supere los 5°C. Se agita la mezcla a 0°C durante 1 hora. Se añade por goteo a 0°C una

20 solución de 3,0 mmoles de KI en 1,7 ml de agua. Se deja calentar la suspensión marrón a T.A. y se agita durante 30 minutos. Se destruye el exceso de yodo por adición de unas pocas gotas de una solución de hidrogenosulfito sódico. Se filtra el sólido, se lava con agua y se seca (alto vacío,

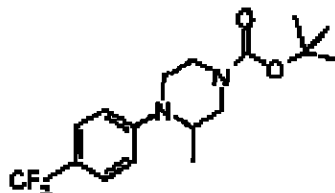
25 50°C, 1 hora), obteniéndose el compuesto epigrafiado. EM

(m/e): 325,0 (M-H, 100%).

Ejemplo D

rac-3-metil-4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo

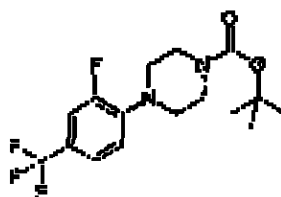
5



A una solución de 3-metil-piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,0 g, 5,3 mmoles) y de 1-bromo-4-trifluormetil-benceno (1,6 g, 4,4 mmoles) en tolueno (10 ml) se le añade *tert*-butilato sódico (0,6 g, 6,2 mmoles), 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (31 mg, 89 mmoles) y un complejo de tris(dibenzilidenoacetona)dipaladio-cicloformo (23 mg, 22 mmoles). A continuación se agita la mezcla reaccionante durante 16 horas a 80°C. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía de columna (SiO₂, 70 g, heptano/acetato de etilo 0-30%), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón (0,47g); EM (m/e): 345,2 (M+H⁺, 100%).

Ejemplo E
4-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo

20

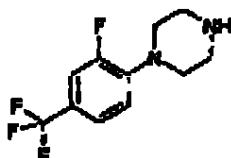


Se calienta a 80°C durante 16 h una mezcla de 5 g (20

mmoles) de 1-bromo-2-fluor-4-(trifluormetil)-benceno, 4,6 g (24,7 mmoles) de n-Boc-piperazina, 106 mg (0,1 mmoles) del complejo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio-cloroformo, 2,77 g (28,8 mmoles) de tert-butoxido sódico y 144 mg (0,4 mmoles) de 2-(díciclohexilfosfino)bifenilo en 50 ml de tolueno. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se trata con 15 g de Isolute HM-N y se eliminan todos los compuestos volátiles con vacío. Se purifica el residuo a través de gel de sílice eluyendo con un gradiente de heptano / EtOAc, obteniéndose después de concentrar por evaporación 4,54 g (63%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco amorfo; EM (m/e): 349,2 (MH^+ , 100%).

Ejemplo F

1-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazina



Se trata a 80°C durante 2 h una mezcla de 3,11 g (9 mmoles) de 4-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo en 20 ml de dioxano con 8,93 ml de HCl 4N en dioxano. Se concentra la mezcla y se trata con 20 ml de agua, 20 ml de Na_2CO_3 2M y se extrae con 50 ml de EtOAc. Se lava la fase orgánica con 30 ml de solución saturada de NaCl. Se reúnen las fases acuosas y se extraen con 50 ml de EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con $MgSO_4$ y se concentran por evaporación, obteniéndose 2,1 g (95 %) del compuesto epigrafiado en forma de cristales

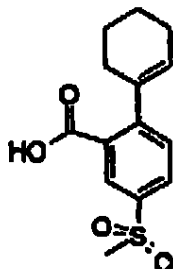
parduzcos; EM (m/e): 249,2 (MH^+ , 100%).

Procedimiento A : adición de Suzuki-Miyaura

Ejemplo G

ácido 2-ciclohex-1-enil-5-metanosulfonil-benzoico

5

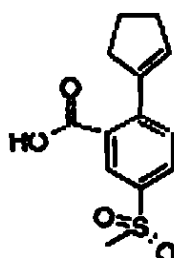


De modo similar al procedimiento descrito por Masuda y col. [M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, *Synthesis* 2000, 778] se calienta a 80°C durante 5 h una mezcla agitada
 10 de 1 eq. de 2-ciclohex-1-enil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano, 0,8 eq. de ácido 2-yxlo-5-metanosulfonil-benzoico, 2 eq. de una solución acuosa 3M de KOH y 0,03 eq. de $PdCl_2(dppf)_2 \cdot CHCl_3$ en dioxano (0,2 ml por mmol). A continuación se diluye la mezcla reaccionante con agua, se
 15 extrae con AcOEt, se acidifica la fase acuosa con H_2SO_4 2N, se extrae con AcOEt y se reúnen los extractos orgánicos y se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran por evaporación. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de
 20 heptano/AcOEt. De este modo se obtiene el compuesto epigrafiado; EX (ISN): 279,8 λ_{-H}^- .

Ejemplo H

ácido 2-ciclopent-1-enil-5-metanosulfonil-benzoico

- 44 -

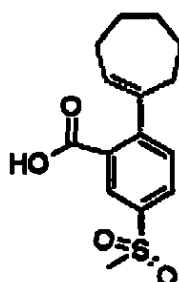


Aplicando el procedimiento A, se obtiene el ácido 2-ciclopent-1-enil-5-metanosulfonil-benzoico a partir del ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico y del 2-ciclopent-1-enil-4,4,5,5-tetraetil-[1,3,2]dioxaborolano [M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, Synthesis 2000, 776]. EM (ISN): 264,8 M-H⁻.

Ejemplo I

ácido 2-ciclohept-1-enil-5-metanosulfonil-benzoico

10

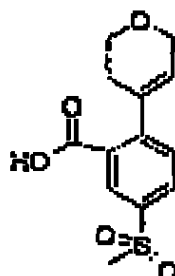


Aplicando el procedimiento A, se obtiene el ácido 2-ciclohept-1-enil-5-metanosulfonil-benzoico partiendo del ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico y del 2-ciclohept-1-enil-4,4,5,5-tetraetil-[1,3,2]dioxaborolano [M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, Synthesis 2000, 778]. EM (ISN): 292,9 M-H⁻.

Ejemplo J

ácido 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-benzoico

20

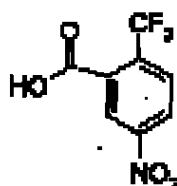


Aplicando el procedimiento A, se obtiene el ácido 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-benzoico partiendo del ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico y del 2-ciclohept-1-enil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano [M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, Synthesis 2000, 770]: EM (ISN): 220,9 M-H⁺.

Ejemplo K

ácido 5-nitro-2-trifluorometil-benzoico

10



Se obtiene el ácido 5-nitro-2-trifluorometil-benzoico a partir del ya conocido 2-metil-4-nitro-1-trifluorometil-benceno por oxidación con trióxido de cromo en una mezcla de ácido acético/agua/ácido sulfúrico con arreglo a un procedimiento descrito por Aeberli y col. (P. Aeberli, P. Eden, J.H. Gogerty, M.J. Houlihan, C. Penberthy, J. Med. Chem. 18, 177 (1975)). Sólido incoloro, EM (ISN): 233,9 M-H⁺.

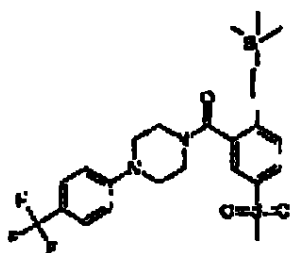
Ejemplo L

20

Procedimiento E: reacción de Sonogashira

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

5

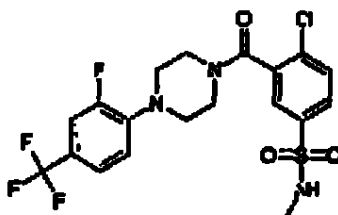


Se calienta a 80°C durante 4 horas una mezcla de (2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-
 10 piperazin-1-il]-metanona, ejemplo 9 (100 mg, 0,166 mmoles), Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0,0093 mmoles), CuI (1,8 mg, 0,0093 mmoles) y etiniltrimetilsilano (32 µl, 0,223 mmoles) en trietilamina (0,4 ml). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo, se filtra y se elimina el
 15 disolvente con vacío. Se purifica el aceite marrón en bruto a través de SiO₂ (heptano del 0% al 40% en AcOEt, 15 minutos), obteniéndose el compuesto epigrafiado (50 mg, 53%, espuma amarilla); M+H = 590,2.

Ejemplo M

20

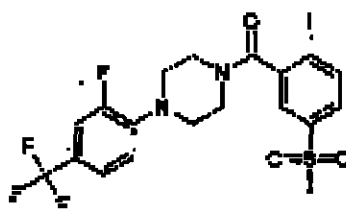
4-cloro-N-metil-3-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida



Aplicando el procedimiento E se sintetiza el compuesto
 25 epigrafiado a partir de 1-(4-trifluormetil-fenil)-piperazina y de ácido 2-cloro-5-(N-metilsulfamoyl)benzoico (CAS = [68901-09-7]); M+H = 460,1.

Ejemplo N

[4-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-metanona



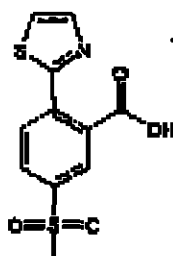
5

Aplicando el procedimiento E se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 1-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazina (ejemplo F) y ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo C): $M+H = 356,9$.

10

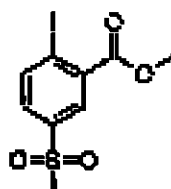
Ejemplo O

ácido 5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-benzoico



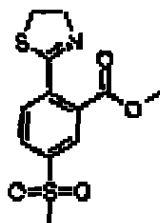
(a) 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoato de metilo

15



Aplicando el procedimiento D se obtiene el 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoato de metilo partiendo del ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo C) y metanol. Rendimiento: 20 96%, sólido blanco, FM (m/e): 337,8 ($M+NH_4^+$, 100%).

(b) 5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-benzoato de metilo



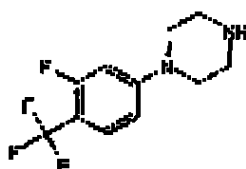
Aplicando el procedimiento 1 se obtiene el 5-metano-
5 sulfonil-2-tiazol-2-il-benzoato de metilo partiendo del 2-
yodo-5-metanosulfonil-benzoato de metilo y del 2-tributiles-
tannanil-tiazol (CAS: 121359-48-6). Aceite incoloro, rendi-
miento: 65%, EM (m/e): (MH⁺, 100%).

(c) Ácido 5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-benzoico

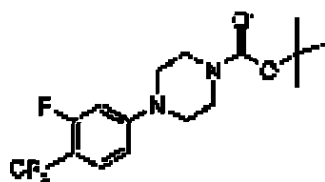
Se obtiene el ácido 5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-
benzoico por saponificación del 5-metanosulfonil-2-tiazol-2-
il-benzoato de metilo en presencia de hidróxido sódico (2N)
en una mezcla de dioxano y etanol a 80 °C durante 30 minutos.
Sólido marrón, rendimiento: 50%, EM (m/e): 282,2 (M-H, 100%).

15 Ejemplo F

1-(3-fluor-4-trifluorometil-fenil)-piperazina

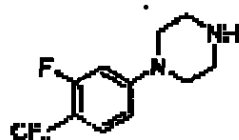


(a) 4-(3-fluor-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-
20 carboxilato de tert-butilo



A una mezcla de tert-butoxido sódico (0,69 g, 5,9 mmoles), acetato de paladio (II) (11 mg, 0,05 mmoles), 2-(di-
t-butilfosfino)bifenilo (149 mg, 0,49 mmoles), 1-piperazina-
5 carboxilato de tert-butilo (1,1 g, 5,9 mmoles) y 4-cloro-2-
fluorbenzotrifluoruro (1 g, 4,94 mmoles) se le añade tolueno
desgasificado (10 ml). Se calienta la mezcla a 80°C durante
una noche. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se
diluye con éter, se filtra y se concentra el líquido filtrado
10 con vacío. Se cromatografía el residuo a través de gel de
sílice, eluyente: heptano del 0 al 10 % en acetato de etilo
durante 15 minutos, obteniéndose el compuesto epigrafiado
(1,05 g, 61%) en forma de sólido blanco, EM (m/e): 349,2
(M+H, 100%).

15 (b) 1-(3-fluor-4-trifluorometil-fenil)-piperazina

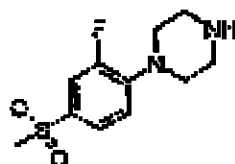


Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al
20 procedimiento descrito en el ejemplo F partiendo del 4-(3-
fluor-4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de
tert-butilo (98%, sólido marrón, EM (m/e): 249,2 (M+H, 100%).

Ejemplo 9

1-(3-fluor-4-trifluorometil-fenil)-piperazina

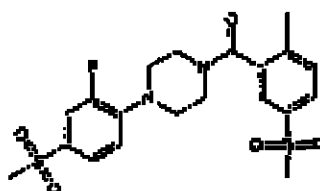
25



Este compuesto es un producto comercial.

Ejemplo R

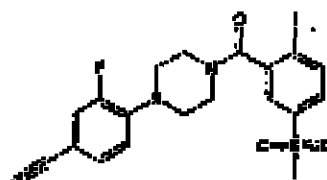
[4-(2-fluor-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-metanona



Aplicando el procedimiento E se sintetiza el compuesto
epigrafiado a partir de 1-(2-fluor-4-metanosulfonil-fenil)-
10 piperazina (producto comercial suministrado por Peakdale) y
ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo C); M+E =
567,0 (100%).

Ejemplo S

3-fluor-4-[4-(2-yodo-5-metanosulfonil-benzoil)-pipera-
15 zin-1-il]-benzonitrilo

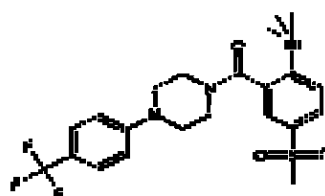


Aplicando el procedimiento E se sintetiza el compuesto

epigrafiado a partir de 3-fluor-4-piperazin-1-il-benzonitrilo (WO9625414, [187181-39-0]) y ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo C); $M+H = 514,0$.

Ejemplo T

- 5 (3-metanosulfonil-2-trimetilstannanil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona



Se calienta a 100°C durante 1 hora una mezcla de (2-
10 yodo-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (ejemplo 9; 2,62 g, 4,87 μmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (248 mg, 0,21 μmoles), acetato de paladio (II) (77 mg, 0,34 μmoles) y hexametildiestannano (1,72 ml, 8,27 μmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) y
15 trietilamina (0,75 ml). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se cromatografía el residuo a través de SiO_2 (acetato de etilo/heptano/trietilamina de 0/98/2 a 18/80/2), obteniéndose el compuesto epigrafiado (990 mg, 35%) en forma de sólido blanco mate.

20 Ejemplo U

2-yodo-5-metil-tiazol

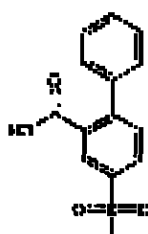


161

A una solución de diisopropilamina (6,79 ml, 21,7 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añade por goteo una solución 2 M de cloruro de butil-magnesio en tetrahidrofurano (9,83 ml, 19,7 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación se añade el 5-metiltiazol (1,00 g, 10,1 mmoles) y se prosigue la agitación durante una hora más, después de lo cual se añade por goteo una solución de yodo (6,53 g, 25,7 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml). Se agita durante 1 hora más, se interrumpe la reacción añadiendo una solución acuosa de tiosulfato sódico (del 20%, 100 ml) y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo a través de SiO_2 (acetato de etilo/heptano 1/1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,95 g, 86%) en forma de aceite marrón.

Ejemplo V

ácido 4-metanosulfonyl-bifenil-2-carboxílico



20 (e) 2-yodo-5-metanosulfonyl-benzoato de metilo

Al ácido 2-yodo-5-metanosulfonyl-benzolico (ejemplo C, 10,0 g, 30,7 mmoles) en 250 ml THF se le añade el CDI (5,50 g, 33,7 mmoles) y se calienta la mezcla a 70 °C durante 1 h. A continuación se añade metanol (12,4 ml, 307 mmoles) y se calienta la mezcla a 70 °C durante 1 h más. Seguidamente se

Handwritten signature

enfria la mezcla a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se cromatografía el residuo a través de SiO_2 (acetato de etilo/diclorometano 4:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (9,95 g, 86%) en forma de sólido blanco cristalino.

5 (b) 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxilato de metilo

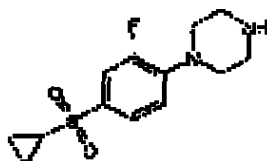
Se calienta a 90°C durante 16 horas una mezcla de 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoato de metilo (1,20 g, 3,53 mmol), Fenil-tri-n-butil-estano (1,27 ml, 3,60 mmol), tris-(dibencilidencetona)dipaladio (C) (228 mg, 0,25 mmol),
10 trifenilarsina (108 mg, 0,35 mmol) e yoduro de cobre (309 mg, 1,62 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml). Se enfria la mezcla a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se cromatografía el residuo a través de SiO_2 (gradiente de acetato de etilo/heptano), obteniéndose el compuesto
15 epigrafiado (1,02 g, 99%) en forma de sólido cristalino de color blanco mate. EM (ISP): 291,0 MH^+ .

(c) Ácido 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico

Al 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxilato de metilo (1,00 g, 3,44 mmol) en 5 ml THF se le añade una solución
20 acuosa 5 M de NaOH (7,58 ml, 37,9 mmol) y se calienta la mezcla a 60°C durante 16 h. A continuación se enfria la mezcla a T.A., se acidifica hasta pH 1 con ácido clorhídrico concentrado y se extrae 3 veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na_2SO_4 . Se concen-
25 tra por evaporación con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (903 mg, 95%) en forma de sólido cristalino de color blanco mate. EM (ISP): 275,1 M-H^+ .

Ejemplo W

1-(4-ciclopropanosulfonil-2-fluor-fenil)-piperazine



(a) ácido 3,4-difluor-bencenosulfínico

Al sulfito nátrico (22,2 g, 176 mmoles) en 80 ml de agua se le añade por goteo a T.A. durante 20 min una solución de cloruro de 3,4-difluor-bencenosulfonilo (5,00 g, 23,5 mmoles) en 40 ml dioxano. Seguidamente se añade por goteo una solución acuosa 1 M de NaOH (40 ml) hasta que la mezcla reaccionante alcance un pH de 14 y entonces se mantiene la mezcla en agitación a T.A. durante otras 16 h. A continuación se enfría la mezcla a 0 °C y se le añade H₂SO₄ concentrado hasta que la mezcla reaccionante alcance un pH de 1. Se extrae la mezcla tres veces con acetato de etilo y se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de NaCl y después se secan con Na₂SO₄. Se concentran por evaporación con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (4,21 g, 97%) en forma de sólido blanco cristalino.

EM (ISN): 177,1 M-K.

(b) 4-(3-cloro-propano-1-sulfonil)-1,2-difluor-benceno

Al ácido 3,4-difluor-bencenosulfínico (500 mg, 2,81 mmoles) y trietilamina (0,43 ml, 3,10 mmoles) en 10 ml de DMF se le añade el 1-cloro-3-yodopropano (1,43 g, 7,00 mmoles) y se calienta la mezcla a 65°C durante 3 h. Seguidamente se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae tres

veces con acetato de etilo. A continuación se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de NaCl, se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo a través de SiO_2 (acetato de etilo/heptano 1:50), obteniéndose el compuesto epigrafiado (300 mg, 42%) en forma de sólido cristalino de color blanco mate.

EM (ISP): 257,2 (Cl^{37}) MH^+ , 255,1 (Cl^{35}) MH^+ .

(c) 4-ciclopropanosulfonil-1,2-difluor-benceno

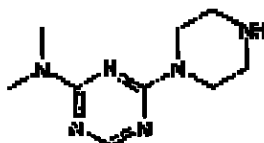
Al 4-(3-cloro-propano-1-sulfonil)-1,2-difluor-benceno (300 mg, 1,18 mmol) en 10 ml de THF se le añade por goteo a -78 °C una solución 0,3 M de bis(trimetilsilil)amida potásica en THF (3,65 ml, 3,32 mmol). Después se deja calentar la mezcla reaccionante a T.A. y se prosigue la agitación durante 30 min más a T.A. Se interrumpe la reacción por adición de una solución acuosa 1 M de HCl (2 ml) y agua (10 ml) y después se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Se cromatografía el residuo a través de SiO_2 (acetato de etilo/heptano 1:10), obteniéndose el compuesto epigrafiado (90 mg, 37%) en forma de sólido amorfo de color blanco mate. EM (ISP): 219,2 MH^+ .

(d) 1-(4-ciclopropanosulfonil-2-fluor-fenil)-piperazina

Al 4-ciclopropanosulfonil-1,2-difluor-benceno (40 mg, 0,15 mmol) en 5 ml de N,N-dimetilacetamida se le añade la piperazina (47 mg, 0,55 mmol) y se calienta la mezcla a 80 °C durante 90 min. A continuación se concentra la mezcla con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (27 mg, 52%) en forma de sólido marrón. EM (ISP): 285,0 MH^+ .

Ejemplo X

dimetil-(4-piperazin-1-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amina



5 (a) 4-(4-cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

Se enfría una solución de 11 mmoles de la 2,4-diclorotriazina (WO 02/083654) en 20 ml de acetonitrilo y se trata con 11 mmoles de trietilamina y 11 mmoles de N-BOC-piperazina. Se agita la mezcla reaccionante durante 2 horas a 0° C, seguidamente durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añaden 100 ml de salmuera y se extrae con acetato de etilo obteniéndose el producto en bruto que se purifica por cristuración en acetato de etilo.

15 EM (m/e): 300,3 (MH⁺, 100%).

(b) 4-(4-dimetilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

Se agita a temperatura ambiente durante 1 hora una solución de 2 mmoles de 4-(4-cloro-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo en 15 ml de dimetilamina 2M en metanol. Se concentra y se purifica por cromatografía (SiO₂; acetato de etilo/ciclohexano 1:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro.

EM (m/e): 309,1 (MH⁺, 100%).

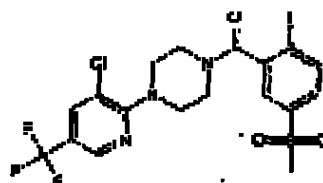
25 (c) dimetil-(4-piperazin-1-il-[1,3,5]triazin-2-il)amina

Se enfría una solución de 1 mmol de 4-(4-dimetilamino-
[1,3,5]triazin-2-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo
en 10 ml de diclorometano y se trata con 14 mmoles de ácido
trifluoroacético. Se calienta la mezcla reaccionante a 40° C
5 durante 30 min. Se enfría y se añaden 50 ml de una solución
acuosa 2M de hidróxido sódico. Se separa la fase orgánica, se
seca y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado en
forma de aceite amarillento.

EM (M/e): 267,0 (M+CF₃COO⁺, 100%).

10 Ejemplo Y

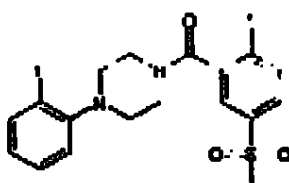
[4-(3-cloro-5-trifluormetil-piridin-2-il)-piperazin-1-
il]-(2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-metanona



15 Aplicando el procedimiento E se sintetiza el compuesto
epigrafiado a partir de 1 (3-cloro-5-trifluormetil-piridin-2-
il)-piperazina ([132434-53-4]) y de ácido 2-yodo-5-metano-
sulfonil-benzoico (ejemplo C); M+H = 574.

Ejemplo Z

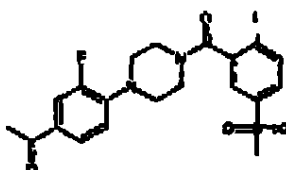
20 [4-(2-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-yodo-5-metano-
sulfonil-fenil)-metanona



Aplicando el procedimiento E se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 1-(2-fluorfenil)piperazina ([1011-15-0]; y de ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo C); S M+H = 469.

Ejemplo AA

1-(3-fluor-4-[4-(2-yodo-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona



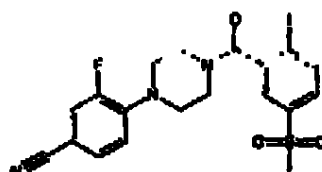
10

Aplicando el procedimiento E se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona [189763-57-3; y del ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo C); M+H = 531.

15

Ejemplo AB

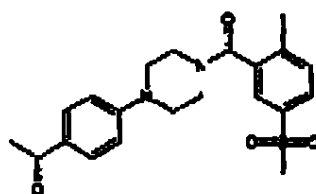
3-fluor-4-[4-(2-yodo-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo



Aplicando el procedimiento E se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 3-fluor-4-piperazin-1-il-benzonitrilo [182181-18-0] y del ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico 5 (ejemplo C); $M+H = 514$.

Ejemplo AC

1-(4-[4-(2-yodo-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona

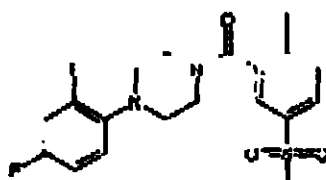


13

Aplicando el procedimiento E se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 1-(4-piperazin-1-il-fenil)-etanona [51639-48-6] y del ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo C); $M+H = 513$.

15 Ejemplo AD

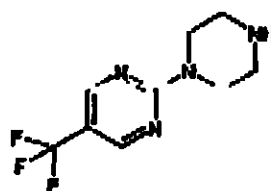
[4-(2,4-difluor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-metanona



Aplicando el procedimiento E se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 1-(2,4-difluor-fenil)-piperazina [115761-79-0] y del ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico 5 (ejemplo C); M-H = 507.

Ejemplo AE

2-piperazin-1-il-5-trifluormetil-pirimidina



10 (a) 2-(4-bencil-piperazin-1-il)-5-trifluormetil-pirí- midina

A una solución de cloruro de (3-dimetilamino-2-tri-
fluormetil-alilideno)-dimetil-amonio ([176214-18-9], 0,60 g)
en acetonitrilo (10 ml) se le añade el clorhidrato de 4-
15 bencil-piperazina-1-carboxanidina ([7773-69-5], 0,66 g) y la
triethylamina (0,67 ml) y se agita la mezcla reaccionante
durante 3 horas a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se
concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica por
cromatografía de columna, obteniéndose el compuesto epigra-
20 fiado en forma de sólido ligeramente amarillo (0,79 g). EM

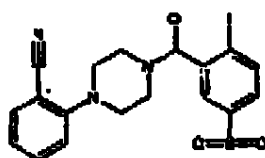
(m/e): 323,4 ($M+H^+$).

(b) 2-piperazin-1-il-5-trifluorometil-pirimidina

A una solución de 2-(4-bencil-piperazin-1-il)-5-tri-
 5 fluorometil-pirimidina (0,63 g) en metanol se le añade paladio
 sobre carbón (Degussa E101N; 5%) y se calienta la mezcla
 reaccionante a 60°C en atmósfera de hidrógeno. A continuación
 se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambien-
 te, se separa el catalizador por filtración y se elimina el
 disolvente con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado
 10 en forma de sólido incoloro (0,41 g). EM (x/e): 233,1 ($M+H^+$).

Ejemplo AF

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



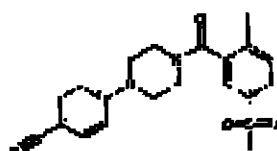
15

Aplicando el procedimiento E se sintetiza el compuesto
 epigrafiado a partir de 2-piperazin-1-il-benzonitrilo
 [111373-C3-6] y del ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico
 (ejemplo C); $M+H = 496$.

20

Ejemplo AG

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



Aplicando el procedimiento E se sintetiza el compuesto epigrafiado a partir de 4-piperazin-1-il-benzonitrilo [68104-63-2] y del ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzóico (ejemplo 5 C); $M+H = 496$.

Ejemplo 1

1-(4-acetil-2-fluor-5-metilfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-piperazina

Compuesto conocido, número CAS: [313377-35-4]

10 Procedimiento C

Ejemplo 2

1-(3-fluor-4-(4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-piperazin-1-il)-fenil)-etanona

Se trata una solución de cloruro de 2-fluor-5-nitro-
15 benzoilo (CAS: 7304-32-7; Feng, Y.; Burgess, K.; Chem. Europ. J.; EN) 5; 11; 1999; 3261 - 3272) (0,054 g, 0,261 mmoles) en dioxano (1 ml) con trietilamina (0,073 ml, 0,522 mmoles) y después con una solución de 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (CAS: 189763-57-3; W09714690) (58 mg, 0,261
20 mmoles) en dioxano (1 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se elimina el disolvente con vacío. Se recoge en agua el aceite en bruto. Se extrae la capa acuosa 3 veces con CH_2Cl_2 . Se reúnen los extractos y se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se elimina el disolvente con

vacio. Se purifica la goma ex bruto a través de SiO_2 (heptano del 0% al 20% en AcOEt , 10 minutos, después al 20%, 5 minutos), obteniéndose la 1-(3-fluor-4-(4-(2-fluor-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-il)-fenil)-etanona (69 mg, 68%) en forma de sólido ligeramente amarillo (M^+ : 390,2).

Procedimiento D

Ejemplo 3

3-[4-(4-acetil-2-fluor-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo

10 A una solución del ácido 2-bromo-5-ciano-benzoico (200 mg, 0,885 mmoles) en DMF (3 ml) se le añade por goteo el 1,1'-carbonildimidazol (148 mg, 0,885 mmoles). Cuando ha cesado el desprendimiento de CO_2 se calienta la mezcla a 50°C durante 15 minutos. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente. Se añade en porciones la 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (198 mg, 0,885 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se elimina el disolvente con vacío. Se disuelve el residuo en acetato de etilo. Se lava la solución dos veces con agua, se seca con Na_2SO_4 , se filtra y se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el aceite ex bruto a través de SiO_2 (heptano del 0% al 30% en AcOEt (10 minutos)), obteniéndose 3-[4-(4-acetil-2-fluor-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo (165 mg, 49%) en forma de sólido blanco (M^+ 430,3).

25 Ejemplo 4

1-(4-[4-(2-bromo-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil)-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al pro-

cedimiento C descrito para el ejemplo 2 partiendo de la 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona y del cloruro de 2-bromo-5-nitro-benzoico (CAS: 80987-01-0; Grohmann, Chem. Ber. 24: 1891; 3814) (rendimiento: 8%, sólido amarillo, M+: 5 450,0).

Ejemplo 5

1-(4-{4-(2-cloro-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il}-3-fluor-fenil)-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al
10 procedimiento D descrito para el ejemplo 2 partiendo de la 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona y del ácido 2-cloro-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo B), (72%, sólido blanco, M+H+: 439,1).

Ejemplo 6

15 3-[4-(4-acetil-2-fluor-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-cloro-bencenosulfonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al
procedimiento D descrito para el ejemplo 2 partiendo de la 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona y del ácido 2-cloro-
20 5-sulfamoil-benzoico (CAS: 97-04-1; Basu, B.-G.; J. Indian Chem. Soc.; 16; 1939; 100, 106) (42%, sólido blanco, M+H: 438,1).

Ejemplo 7

25 3-[4-(4-acetil-2-fluor-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-cloro-N-metil-bencenosulfonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al
procedimiento E descrito para el ejemplo 2 partiendo de la 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona y del ácido 2-cloro-

5-metilsulfamoyl-benzoico (CAS: 68901-09-7; BE 620741) (693, espuma ligeramente amarilla, M-II: 452,1)

Ejemplo 8

1-(4-[4-(2-cloro-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-il]-3-
5 fluor-fenil)-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento D descrito para el ejemplo 2 partiendo de la 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona y del ácido 2-cloro-5-nitro-benzoico (CAS: 2516-96-3); EM (ISP): 406,2 MH⁺.

10 Procedimiento E

Ejemplo 9

(2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

A una solución del ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-
15 benzoico (ejemplo C, 3,0 g, 9,2 nmoles) en dimetilformamida (20 ml) se le añaden sucesivamente el TBTU (3,8 g, 11,5 nmoles), la N-etildisopropilaxina (8,0 ml, 46,0 nmoles) y la 1-(4-trifluorometilfenil)piperazina (ABCR F07741NB, [30459-17-7], 2,5 g, 11,0 nmoles). Se agita la mezcla reaccionante a
20 temperatura ambiente durante dos horas, después se concentra en vacío y se purifica por cromatografía de columna (SiO₂, 50 g, CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ - de 100/0/0 a 95/4,5/0,5), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma de color marrón pálido; EM (m/e): 539,1 (M+H⁺).

25 TBTU - tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetraetilurea

Ejemplo 10

(2-cloro-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-

fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la 1-(4-trifluorometilfenil)piperazina (ABCR F07741NB, {30459-17-7; y del ácido 2-cloro-5-(metilsulfonil)-benzoico (CAS: 89938-62-5); EX (m/e): 464,3 (M+NH₄⁺).

Ejemplo 11

1-(4-[4-(2-cloro-5-tetrazol-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil)-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 2 partiendo de la 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona y del ácido 2-cloro-5-tetrazol-1-il-benzoico (CAS: 190270-10-1; producto comercial) (504, sólido blanco, M+H: 429,2).

Ejemplo 12

1-(4-[4-(2,6-dicloro-3-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil)-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo del ácido 2,6-dicloro-3-nitro-benzoico (CAS: 55775-97-0; producto comercial) y de la 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona: sólido incoloro, p.f.: 209-211°C, EM (ISP): 440,1 MH⁺.

Ejemplo 82

2-fluor-4-[4-(5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo del 2-fluor-4-piperazin-1-il-benzonitrilo [204192-45-0] y del ácido

5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-benzoico (ejemplo 0). EM
(ISP): 471,0 MH^+ .

Ejemplo 83

4-[4-(5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-benzoil)-piperaza-
5 zin-1-il]-benzonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al pro-
cedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo del 4-
piperazin-1-il-benzonitrilo [66104-63-2] y del ácido 5-
metanosulfonil-2-tiazol-2-il-benzoico (ejemplo 0). EM (ISP):
10 453,5 MH^+ .

Ejemplo 84

3-fluor-4-[4-(5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-benzoil)-
piperazin-1-il]-benzonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al pro-
15 cedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo del 3-
fluor-4-piperazin-1-il-benzonitrilo [182181-38-0] y del ácido
5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-benzoico (ejemplo 0). EM
(ISP): 471,4 MH^+ .

Ejemplo 85

20 1-(3-Fluor-4-[4-(5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-ben-
zoil)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al
procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la 1-
(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona [189763-57-3] y del
25 ácido 5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-benzoico (ejemplo 0). EM
(ISP): 488,5 MH^+ .

Ejemplo 86

[4-(3-fluor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-

metanosulfonil-2-tiazol-2-il-fenil)-metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la 1-(3-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazina (ejemplo F) y del ácido 5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-benzoico (ejemplo C). EM (ISP): 514,5 MH⁺.

Ejemplo 87

[4-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-fenil)-metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la 1-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazina (ejemplo F) y del ácido 5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-benzoico (ejemplo C). EM (ISP): 514,5 MH⁺.

Ejemplo 88

[4-(2-fluor-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-fenil)-metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la 1-(2-fluor-4-metanosulfonil-fenil)-piperazina (ejemplo Q) y del ácido 5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-benzoico (ejemplo C). EM (ISP): 524,3 MH⁺.

Ejemplo 89

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la fenil-piperazina [189457-54-3] y ácido 4-metanosulfonil-bife-

nil-2-carboxílico (ejemplo V). EM (ISP): 421,3 MH⁺.

Ejemplo 99

[4-(4-hidroxi-fenil)-piperazin-1-il]-(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la 1-(4-hidroxifenil)-piperazina [55621-43-5] y del ácido 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo V). EM (ISP): 437,4 MH⁺.

10 Ejemplo 100

(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il)-metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la 1-(4-metoxifenil)-piperazina [38212-32-5] y del ácido 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo V). EM (ISP): 451,1 MH⁺.

Ejemplo 101

20 (4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(4-(4-trifluormetil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il)-metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la 2-piperazin-1-il-4-trifluormetil-pirimidina [179756-91-3] y del ácido 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo V). EM (ISP): 491,1 MH⁺.

Ejemplo 102

[4-(4-ciclopropanosulfonil-2-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la 1-(4-ciclopropanosulfonil-2-fluor-fenil)-piperazina (ejemplo W) y del ácido 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo V).

5 EM (ISP): 543,3 MH⁺.

Ejemplo 103

(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(4-(4-trifluormetoxi-fenil)-piperazin-1-il)-metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la 1-(4-trifluormetoxi-fenil)-piperazina [187669-12-1] y del ácido 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo V). EM (ISP): 525,4 MH⁺.

Ejemplo 104

15 (4-(4-dimetilamino-fenil)-piperazin-1-il)-(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la dimetil-(4-piperazin-1-il-fenil)-amina [91703-23-0] y del ácido 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo V). EM (ISP): 464,3 MH⁺.

Ejemplo 105

[4-(4-dimetilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il)-(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona

25 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la dimetil-(4-piperazin-1-il-[1,3,5]triazin-2-il)-amina (ejemplo X) y del ácido 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo

V). EM (ISP): 467,4 MH⁺.

Ejemplo 106

(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-metoxi-[1,3,5]-
triazin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la 2-metoxi-4-piperazin-1-il-[1,3,5]triazina (59215-45-1) y del ácido 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo V). EM (ISP): 454,5 MH⁺.

10 Ejemplo 108

[4-(2-fluor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la 1-(2-fluor-4-trifluorometil-fenil)-piperazina (ejemplo F) y del ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo F). EM (ISP): 556,9 MH⁺.

Ejemplo 134

20 (4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(5-trifluorometil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado con arreglo al procedimiento E descrito para el ejemplo 9 partiendo de la 2-piperazin-1-il-5-trifluorometil-pirimidina (ejemplo AE) y del ácido 4-metanosulfonil-bifenil-2-carboxílico (ejemplo V). EM (ISP): 431,1 MH⁺.

Procedimiento F

Ejemplo 13

rac-(2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-(3-metil-4-(4-tri-

fluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

A una solución del rac-3-metil-4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (ejemplo D, 95 mg, 0,27 mmoles) en diclorometano (2 ml) se le añade el ácido trifluoracético (1 ml) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 30 min. Pasado este tiempo se concentra mezcla reaccionante con vacío y se disuelve el residuo en dimetilformamida (3 ml). A esta solución se le añade el ácido 2-yodo-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo C, 81 mg, 0,25 mmoles), la N-etildisopropilamina (0,29 ml, 1,7 mmoles) y el TBTU (99 mg, 0,3 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Seguidamente se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna (SiO₂, 20 g, heptano/EtOAc 0-100%), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón (135 mg); EM (m/e): 553,1 (M+H').

TBTU = tetrafluorborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

Procedimiento G: adición de Suzuki.

Ejemplo 17

(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

A una solución de la (2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (ejemplo 13: 70 mg, 0,130 mmoles) en dioxano (2 ml) se le añade el ácido fenilborónico (31 mg, 0,260 mmoles) y seguidamente el carbonato de cesio (85 mg) y el tetrakis(trifenilfosfina)-

paladio (0). A continuación se agita la mezcla reaccionante durante 24 horas a 100°C. Después se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se concentra con vacío y se purifica el residuo por HPLC preparativa (MeCN, H₂O + 0,005 N HCOOH).

Con arreglo al anterior procedimiento G, descrito para la síntesis del ejemplo 17, se sintetizan otros derivados partiendo de (2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (ejemplo 9) y ácido bórico o sus ésteres, que abarcan los ejemplos 17-27, 38-42, 45-55, 65 y 107 (tabla 2).

Con arreglo al anterior procedimiento G, descrito para la síntesis del ejemplo 17, se sintetizan otros derivados partiendo de la 1-[4-[4-(2-bromo-5-nitro-benzoyl)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona y trimetilbóroxina (ejemplo 14) o ácido fenilborónico (ejemplo 15) (tabla 2).

Con arreglo al anterior procedimiento G, descrito para la síntesis del ejemplo 17, se sintetizan otros derivados partiendo de la [4-(2-fluor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-[2-yodo-5-metanosulfonil-fenil]-metanona (ejemplo N) y de ácidos bóricos (ejemplos 62-64).

Con arreglo al anterior procedimiento G, descrito para la síntesis del ejemplo 17, se sintetizan otros derivados partiendo de la [4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-[2-yodo-5-metanosulfonil-fenil]-metanona (ejemplo Y) y de ácidos bóricos o sus ésteres y abarcan los ejemplos 108-116 (tabla 2).

Con arreglo al anterior procedimiento G, descrito para

la síntesis del ejemplo 17, se sintetizan otros derivados partiendo de la [4-(2-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-etanonona (ejemplo Z) y del ácido borónico o sus ésteres y abarcan los ejemplos 117-121 (tabla 2).

5 Con arreglo al anterior procedimiento G, descrito para la síntesis del ejemplo 17, se sintetizan otros derivados partiendo de la 1-[3-fluor-4-[4-(2-yodo-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil]-etanonona (ejemplo AA) y del ácido borónico o sus ésteres y abarcan los ejemplos 122-124 (tabla
10 2).

Con arreglo al anterior procedimiento G, descrito para la síntesis del ejemplo 17, se sintetizan otros derivados partiendo del 3-fluor-4-[4-(2-yodo-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo (ejemplo AB) y del ácido borónico o sus ésteres y abarcan los ejemplos 125 y 126 (tabla
15 2).

Con arreglo al anterior procedimiento G, descrito para la síntesis del ejemplo 17, se sintetizan otros derivados partiendo de la 1-[4-[4-(2-yodo-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil]-etanonona (ejemplo AC) y del ácido borónico o sus ésteres y abarcan el ejemplo 127 (tabla 2).

Con arreglo al anterior procedimiento G, descrito para la síntesis del ejemplo 17, se sintetizan otros derivados partiendo de la [4-(2,4-difluor-fenil)-piperazin-1-il]-(2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-etanonona (ejemplo AD) y del ácido borónico o sus ésteres y abarcan los ejemplos 128-133 (tabla 2).

Con arreglo al anterior procedimiento G, descrito para

la síntesis del ejemplo 17, se sintetizan otros derivados partiendo del 2-[4-(2-yodo-5-metanoesulfonil-benzoin)-piperazin-1-il]-benzonitrilo (ejemplo AF) y del ácido bórico o sus ésteres y abarcan los ejemplos 135-138 (tabla 2).

5 Procedimiento H: variante Leadbeater Suzuki

Ejemplo 29

1-(3-fluor-4-[4-(4'-metil-4-nitro-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona

De modo similar al procedimiento descrito por
10 Leadbeater y col. [N.E. Leadbeater, M. Marco, Org. Lett. 4, 2973 (2002)] se calienta en un tubo cerrado a 150°C por irradiación en un horno microondas durante 1 minutos una mezcla agitada de 1 eq. de la 1-[4-[4-(2-bromo-5-nitro-benzoin)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona (ejemplo 4), 1,05 eq.
15 de ácido 4-metilfenilborónico, 1 eq. de bromuro de tetrabutilamonio, 2,5 eq. de carbonato sódico y 0,01 eq. de Pd(OAc)₂ en agua (20 ml por mmol). A continuación se diluye la mezcla reaccionante con agua, se extrae con AcOEt, se reúnen los extractos orgánicos y se secan con Na₂SO₄, se
20 filtran y se concentran por evaporación. Se purifica el producto en bruto por HPLC preparativa a través de una columna YMC Combiprep ODS-AQ empleando como eluyente un gradiente de acetonitrilo/agua + 0,1% ácido fórmico, de este modo se obtiene el compuesto epigrafiado (tabla 2).

25 Con arreglo al anterior procedimiento H, descrito para la síntesis del ejemplo 29, se sintetizan otros derivados partiendo de la 1-[4-[4-(2-bromo-5-nitro-benzoin)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona y de ácidos bóricos (ejemplos

29-32).

Procedimiento I: adición de Stille

Ejemplo 44

(2-isopropenil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluor-
5 metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Se calienta a 90°C durante 75 minutos una mezcla de (2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (ejemplo 9; 100 mg, 0,186 mmoles), tributil-isopropenil-estannano (CAS: 100073-15-2; 74 mg, 0,223 mmoles), el complejo de tris(dibencilidencacetona)dipaladio-cloroformo (15,4 mg, 0,0149 mmoles), trifenilarsina (27 mg, 0,0956 mmoles), yoduro de cobre (3,2 mg, 0,0167 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1 ml). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se evapora la DMF aplicando un alto vacío. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se añaden 4 ml de una solución de fluoruro potásico al 30 %. Se agita la mezcla durante 30 minutos. A continuación se separa la fase acuosa y se extrae 2 veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. Se cromatografía el residuo resultante a través de SiO₂ (heptano del 0% al 50% en EtOAc durante 15 minutos), obteniéndose el compuesto epigrafiado (59 mg, 70%, en forma de sólido amarillo).

Con arreglo al anterior procedimiento I, descrito para la síntesis del ejemplo 44, se sintetizan otros derivados partiendo de la (2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona y de estannanos (ejemplos 28, 34-37, 57-60).

789

Con arreglo al anterior procedimiento I, descrito para la síntesis del ejemplo 44, se sintetiza el compuesto del ejemplo 16 partiendo de la 1-(4-[4-(2-bromo-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil)-etanona.

5 Procedimiento J

Ejemplo 33

(2-etinil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

A una solución de la (5-metanosulfonil-2-trimetilsilamiletinil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona, ejemplo L (45 mg, 0,0285 mmoles) en metanol (0,5 ml) se le añade el K₂CO₃ (4 mg, 0,0289 mmoles). Se agita la mezcla a T.A. durante 1 hora. Se elimina el disolvente con vacío. Se purifica el residuo a través de SiO₂, eluyente: 10 heptano del 0% al 40% en AcOEt (10 minutos), después al 40% (5 minutos), obteniéndose el compuesto epigrafiado (15 mg, 42%, espuma amarilla), M_rH = 437,1.

Procedimiento K: Hidrogenación

Ejemplo 36

20 (2-isopropil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

A una solución de la (2-isopropenil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona, (ejemplo 44, 20 mg, 0,0442 mmoles) en acetato de etilo (1 ml) se le añade Pd al 10 % sobre C (1 mg). Se hidrogena la mezcla a T.A. durante 1 hora. A continuación se añade Pd al 10 % sobre C (10 mg) y acetato de etilo (5 ml) y se hidrogena la mezcla a la temperatura de reflujo durante 1 hora. Se diluye

la mezcla con MeCl_2 , se filtra y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica la mezcla en bruto a través de SiO_2 , eluyente: heptano del 0% al 40% en AcOEt (20 minutos), obteniéndose el compuesto epigrafiado (14 mg, 70%, sólido amarillo); $M+H = 455,2$.

Procedimiento L : Hidrogenación

Ejemplo 67

[5-metanosulfonil-2-(tetrahidro-píran-4-il)-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Se acidifica una suspensión de la [2-(3,6-dihidro-2H-píran-4-il)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona, ejemplo 63 (30 mg, 0,0607 mmol) en metanol (1,5 ml) hasta $\text{pH} = 1$ con una solución de HCl en éter. Se concentra la mezcla a sequedad y se recoge el residuo en metanol (5 ml). A continuación se añade Pd al 10 % sobre C (15 mg) y se hidrogena la mezcla a la temperatura de reflujo durante 20 horas. Se diluye la mezcla con MeOH , se filtra y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica la mezcla resultante a través de SiO_2 , eluyente: heptano del 0% al 70% en EtOAc (20 minutos), después al 70% (10 minutos), obteniéndose el compuesto epigrafiado (19 mg, sólido blanco; $M+H = 497,2$).

Con arreglo al anterior procedimiento L, descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 67, se sintetiza el compuesto del ejemplo 92 partiendo del compuesto del ejemplo 89.

Con arreglo al anterior procedimiento L, descrito para la síntesis del compuesto del ejemplo 67, se obtiene el

797

compuesto del ejemplo 93 partiendo del compuesto del ejemplo 91.

Procedimiento M: ciclopropanación, reacción de Corey

Ejemplo 61

5 [5-metanosulfonil-2-(1-metil-ciclopropil)-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

A una suspensión del yoduro de trietil-sulfoxonio (21,9 mg, 0,1 mmoles) en DMSO seco (300 µl) se le añade en porciones el *tert*-butoxido potásico (11,3 mg, 0,101 mmoles). Se
10 prepara por separado una solución de la (2-isopropenil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona, ejemplo 44 (20 mg, 0,0442 mmoles) en THF seco (200 µl) y seguidamente se añade por goteo a temperatura ambiente sobre la suspensión anterior. Se agita la mezcla
15 reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora y después a 60°C durante 20 horas. A continuación se enfría a T.A. y se le añade lentamente una solución del yoduro de trimetil-sulfoxonio (21,9 mg, 0,1 mmoles) y *tert*-butoxido potásico (11,3 mg, 0,101 mmoles) en DMSO seco (300 µl). Se añade agua
20 y se extrae la solución 2 veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (3 veces), se secan con Na₂SO₄, se filtran y se elimina el disolvente con vacío. Se cromatografía el residuo a través de SiO₂, eluyente: heptano/EtOAc, obteniéndose el compuesto epigrafiado (4,2
25 mg, 20%, sólido blanco; M-H = 467,2).

Procedimiento N: Trifluormetilación

Ejemplo 66

5-metanosulfonil-2-trifluormetil-fenil)-[4-(4-trifluor-

metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

En un tubo sellado se agita a temperatura ambiente y en atmósfera de argón durante 17 horas una mezcla de la (2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona, ejemplo 9, (50 mg, 0,0929 mmoles), (trifluorometil)trimetilsilano (27 μ l, 0,156 mmoles), fluoruro potásico (7,5 mg, 0,13 mmoles), yoduro de cobre (28 mg, 0,149 mmoles) y 1-metil-2-pirrolidona (0,25 ml) en N,N-dimetilformamida (0,25 ml). Se añade agua a esta solución y se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con K_2CO_3 , se filtran y se concentran a sequedad.

Este aceite se purifica a través de SiO_2 , eluyente: heptano del 0% al 100% en $EtOAc$ (10 minutos) para obtener el compuesto epigrafiado (40 mg, rendimiento: 90%, espuma marrón, $M+H^+ = 481,1$).

Ejemplo 43**2-[4-(4-acetil-2-fluor-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-nitro-benzoato de metilo**

Aplicando el procedimiento D se obtiene el compuesto epigrafiado por reacción del 4-nitroftalato de metilo [90072-77-9] con la 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona (p.f.: 189-191°C, Ex (ISP): 429,4 $M+H^+$).

Ejemplo 48**1-[4-[4-(2-ciclohex-1-enil-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona**

Aplicando el procedimiento E se obtiene la 1-[4-[4-(2-ciclohex-1-enil-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-

fluor-fenil}-etanona del ácido 2-ciclohex-1-enil-5-metanosul-fenil-benzoico (ejemplo G) y de la 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona: goma ligeramente amarilla, EM (ISP): 485,3 Mg⁺.

5 Ejemplo 70

1-(3-fluor-4-[4-(5-nitro-2-trifluormetil-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona

Aplicando el procedimiento E se obtiene la 1-(3-fluor-4-[4-(5-nitro-2-trifluormetil-benzoil)-piperazin-1-il]-fe-
10 nil)-etanona partiendo del ácido 5-nitro-2-trifluormetil-benzoico (ejemplo K) y de la 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fe-
nil)-etanona: sólido incoloro, EM (ISP): 440,2 (M+H⁺).

Ejemplo 77

(2-ciclohex-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-tri-
15 fluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Aplicando el procedimiento E se obtiene la (2-ciclohex-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-pi-
perazin-1-il]-metanona partiendo del ácido 2-ciclohex-1-enil-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo G) de la 1-(4-trifluorme-
20 til-fenil)-piperazina: sólido incoloro, EM (ISP): 493,2 (X+H⁺).

Ejemplo 71

1-(4-[4-(2-ciclopent-1-enil-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil)-etanona

25 Aplicando el procedimiento E se obtiene la 1-(4-[4-(2-ciclopent-1-enil-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil)-etanona partiendo del ácido 2-ciclopent-1-enil-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo H) y de la 1-(3-fluor-4-

piperazin-1-il-fenil)-etanona: espuma incolora, EM (ISP): 471,4 (M+H').

Ejemplo 74

(2-ciclopent-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-(4-(4-tri-
5 fluormetil-fenil)-piperazin-1-il)-metanona

Aplicando el procedimiento E se obtiene la (2-ciclo-
pent-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-(4-(4-trifluormetil-fe-
nil)-piperazin-1-il)-metanona partiendo del Ácido 2-ciclo-
pent-1-enil-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo H) y de la 1-
10 (4-trifluormetil-fenil)-piperazina: espuma incolora, EM
(ISP): 479,5 (M+H').

Ejemplo 72

1-(4-(4-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfo-
nil-benzoil]-piperazin-1-il)-3-fluor-fenil)-etanona

15 Aplicando el procedimiento E se obtiene la 1-(4-(4-[2-
(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-benzoil]-piper-
azin-1-il)-3-fluor-fenil)-etanona partiendo del ácido 2-(3,6-
dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo J)
y de la 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona: cristales
20 ligeramente amarillos, EM (ISP): 487,4 (M+H').

Ejemplo 75

(2-ciclohept-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-(4-(4-tri-
fluormetil-fenil)-piperazin-1-il)-metanona

Aplicando el procedimiento E se obtiene la (2-ciclo-
25 hept-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-(4-(4-trifluormetil-fe-
nil)-piperazin-1-il)-metanona partiendo del ácido 2-ciclo-
hept-1-enil-5-metanosulfonil-benzoico (ejemplo I) y de la 1-
(4-trifluormetil-fenil)-piperazina: cristales incoloros, EM

(ISP): 507,5 (M+H⁺).

Ejemplo 73

1-(4-[4-(2-ciclohept-1-enil-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil)-etanona

- 5 Aplicando el procedimiento E se obtiene la 1-(4-[4-(2-ciclohept-1-enil-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil)-etanona partiendo del ácido 2-ciclohept-1-enil-5-metanosulfonil-benzoico y de la 1-(3-fluor-4-piperazin-1-il-fenil)-etanona: espuma incolora, EM (ISP): 499,4 (M+H⁺).

10 Ejemplo 69

(2-ciclohexil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etil-2-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

- 15 Aplicando el procedimiento K y utilizando metanol como disolvente en lugar de acetato de etilo se obtiene la (2-ciclohexil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etil-2-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona partiendo de la 1-(4-[4-(2-ciclohex-1-enil-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil)-etanona (ejemplo 68): sólido incoloro, EM (ISP): 474,0 MH⁺.

20 Ejemplo 78

(2-ciclohexil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

- 23 Aplicando el procedimiento K y empleando metanol como disolvente en lugar de acetato de etilo se obtiene la (2-ciclohexil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona partiendo de la (2-ciclohex-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (ejemplo 77): sólido incoloro, EM (ISP): 495,9

MH⁺, 537,0 (M+H+MeCN)⁺.

Procedimiento O

Ejemplo 76

metilamida del ácido 2-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bifenil-4-sulfónico

A una solución de la 4-cloro-N-metil-3-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bencenosulfonamida (ejemplo M; 30 mg, 0,065 mmoles) en dioxano (2 ml) se le añade el ácido fenilborónico (12 mg, 0,098 mmoles) y después el fluoruro potásico (12 mg) y el bis(tri-t-butilfosfina)-paladio. A continuación se agita la mezcla reaccionante durante 19 horas a 90°C. Pasado este tiempo se vuelven a añadir (cada 24 horas) las mismas cantidades del ácido fenilborónico, de fluoruro potásico y de bis(tri-t-butilfosfina)-paladio. Pasados 3 días se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa (MeCN, H₂O + 0,005 N HCOOH), obteniéndose el compuesto epigrafiado (7,4 mg). (M+H⁺: 504,4).

Procedimiento P

Ejemplo 79

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

Se hidrogena a 50°C durante 18 h la (2-ciclopent-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (ejemplo 74) en MeOH en presencia de Pd al 10 % sobre C con una presión de 50 bar de hidrógeno. Se filtra, se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía HPLC preparativa a través de una columna C-18

con un gradiente H₂O/MeCN, obteniéndose la (2-ciclopentil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en un rendimiento del 94% en forma de espura incolora (M+H⁺: 481,5).

5 Procedimiento Q

 Ejemplo 80

 [4-(4-etil-2-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-(tetrahidro-píran-4-il)-fenil)-metanona

 Se hidrogena a 100°C durante 18 h la 1-(4-(4-(2-(3,6-
10 dihidro-2H-píran-4-il)-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il)-3-fluor-fenil)-etanona (ejemplo 72) en EtOH en presencia de níquel Raney con una presión de hidrógeno de 100 bar. Se filtra, se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía HPLC preparativa a través de una columna C-18
15 con un gradiente H₂O/MeCN, obteniéndose la [4-(4-etil-2-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-(tetrahidro-píran-4-il)-fenil)-metanona en un rendimiento del 41% en forma de cristales incoloros (M+H⁺: 475,5).

Procedimiento R

20 Ejemplo 81

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

 Se hidrogena a 100°C durante 18 h la (2-ciclohept-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (ejemplo 75) en MeOH en presencia de Pd
25 al 10 % sobre C y con una presión de hidrógeno de 100 bar. Se filtra, se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía HPLC preparativa a través de una columna C-18

con un gradiente $H_2O/MeCN$, obteniéndose la (2-cicloheptil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona en un rendimiento del 73% en forma de goma incolora ($M+H^+$: 509,6).

5 Procedimiento S

Ejemplo 89

(2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(2-fluor-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Aplicando el procedimiento I se obtiene la [2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(2-fluor-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona partiendo de la [4-(2-fluor-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-metanona (ejemplo R) y del tributil-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-estannano (CAS: 535924-69-7).
15 Rendimiento: 42%, espuma ligeramente amarilla ($M+NH_4^+$: 540,3).

Ejemplo 90

4-[4-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il]-3-fluor-benzonitrilo

Aplicando el procedimiento I se obtiene el 4-[4-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il]-3-fluor-benzonitrilo partiendo del 3-fluor-4-[4-(2-yodo-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo (ejemplo S) y del tributil-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-estannano (CAS: 535924-69-7). Rendimiento: 36%, espuma blanca
25 ($M+H^+$: 470,1).

Ejemplo 91

[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-fenil]-

[4-(2-fluor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Aplicando el procedimiento 1 se obtiene la [2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(2-fluor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona partiendo de la
 5 [4-(2-fluor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-(2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-metanona (ejemplo N) y del tributil-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-estannano (CAS: 535924-69-7).
 Rendimiento: 40%, espuma blanca (M+H+: 513,2).

Procedimiento T

10 Ejemplo 94

[5-metanosulfonil-2-(4-metil-tiazol-2-il)-fenil]-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Se calienta a 100°C durante 1 hora una mezcla de la (5-metanosulfonil-2-trimetilstannanil-fenil)-[4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (ejemplo T, 100 mg, 0,17
 15 nmoles), 2-yodo-4-metil-tiazol (CAS: 34203-25-3; 43 mg, 0,19 nmoles), bis(dibencilidenoacetona)paladio (8 mg, 0,01 nmoles), trifenilarsina (25 mg, 0,08 nmoles) e yoduro de cobre (3 mg, 0,02 nmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml). Se enfría
 20 la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran a sequedad. Se cromatografía el residuo a través de SiO₂ (metanol del 0% al 0,5% en diclorometano), obteniéndose el
 25 compuesto epigrafiado (22 mg, 25%) en forma de sólido ligeramente amarillo. RM (TSP): 510,5 MH⁺.

Ejemplo 95

[5-metanosulfonil-2-(5-metil-tiazol-2-il)-fenil]-[4-(4-

trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Aplicando el procedimiento T se obtiene la [5-metanosulfonil-2-(5-metil-tiazol-2-il)-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona partiendo de la (5-metanosul-
 5 fonil-2-trimetilstannanil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (ejemplo T) y del 2-yodo-5-metil-tiazol (ejemplo U): sólido blanco mate, EM (ISP): 510,3 (M+H⁺).

Ejemplo 96

10 [5-metanosulfonil-2-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Aplicando el procedimiento T se obtiene la [5-metanosulfonil-2-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona partiendo de la (5-metanosul-
 15 fonil-2-trimetilstannanil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (ejemplo T) y de la 4-bromo-2-metil-piridina (CAS: 22282-99-1): sólido blanco mate, EM (ISP): 504,0 (M+H⁺).

Ejemplo 97

20 [5-metanosulfonil-2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona

Aplicando el procedimiento T se obtiene la [5-metanosulfonil-2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil]-[4-(4-trifluor-
 25 metil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona partiendo de la (5-metanosulfonil-2-trimetilstannanil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona (ejemplo T) y del 4-yodo-1-metil-1H-imidazol (CAS: 71759-87-0): sólido ligeramente amarillo, EM (ISP): 493,3 (M+H⁺).

Procedimiento U

Ejemplo 139

4-[4-[2-((E)-2-ciano-vinil)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il]-benzonitrilo

- 5 Se mantiene a 80°C en atmósfera de argón durante 2 horas una mezcla de 0,5 mmoles del 4-[4-(2-yodo-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo (ejemplo AG), 6,3 mmoles de acrilonitrilo, 9,0 mmoles de trietilamina y 0,2 mmoles de dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) en
- 10 10 ml de dimetilformamida. Se concentra la mezcla reaccionante. Por cromatografía (SiO₂; ciclohexano / acetato de etilo 9:1) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (105 mg). (M+H⁺: 421,2).

Ejemplo 140

- 15 (E)-3-(2-[4-(4-ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-metanosulfonil-fenil)-acrilato de metilo

- Se obtiene por un método similar al descrito en el ejemplo 139 partiendo del 4-[4-(2-yodo-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo (ejemplo AG) y de acrilato
- 20 de metilo. Por cromatografía (SiO₂; ciclohexano / acetato de etilo 3:7) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. (M+H⁺: 454,3).

Tabla 1

	Estructura	PM	M+H ⁺	Nombre sistemático	Proceso
1		403,383	NA	1-(4-acetil-2-fluor-5-nitrofenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-piperazina	conocido
2		389,3	390,2	1-[3-fluor-4-[4-(2-fluor-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil]-etanona	C
3		430,274	430,3	3-[4-(4-acetil-2-fluor-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-bromo-benzonitrilo	D
4		450,261	450,0	1-[4-[4-(2-bromo-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona	C
5		438,904	439,1	1-[4-[4-(2-cloro-5-metano-sulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona	D
6		439,893	438,1	3-[4-(4-acetil-2-fluor-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-cloro-bencenosulfonamida	D
7		453,92	452,1	3-[4-(4-acetil-2-fluor-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-cloro-N-etil-bencenosulfonamida	D
8		405,811	406,2	1-[4-[4-(2-cloro-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona	D

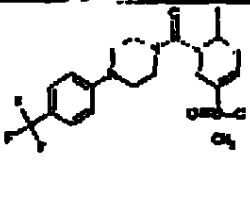
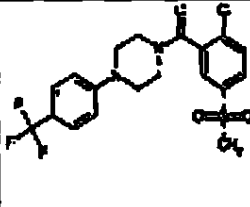
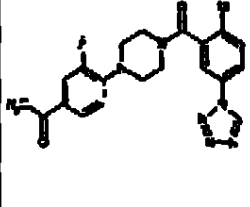
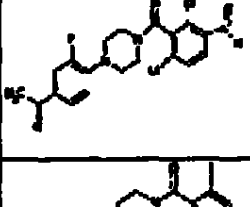
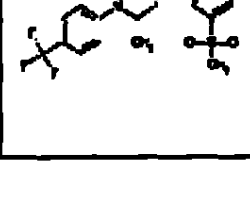
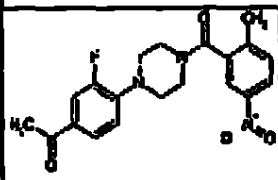
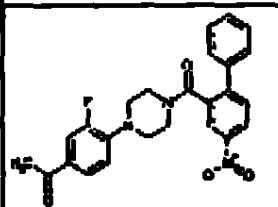
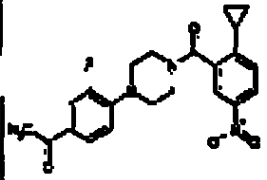
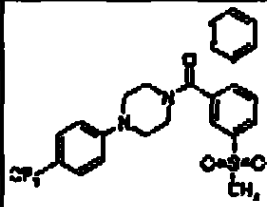
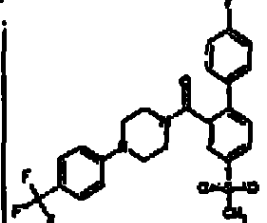
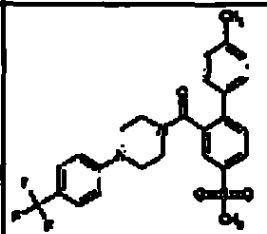
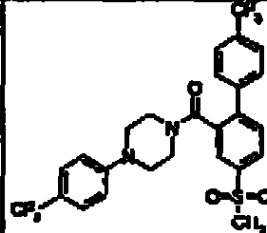
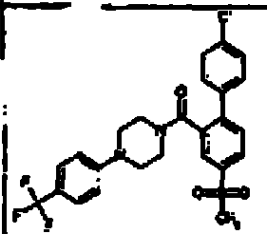
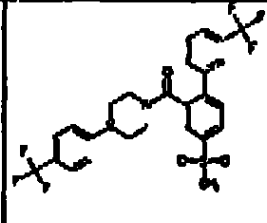
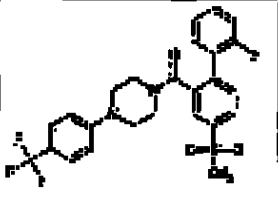
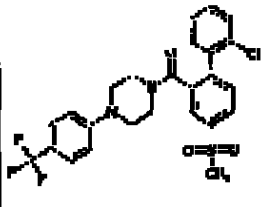
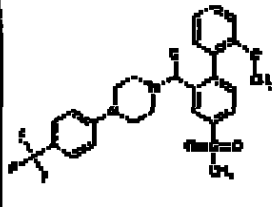
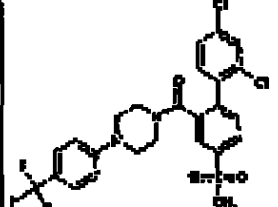
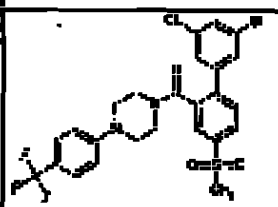
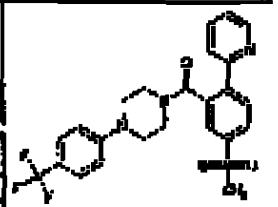
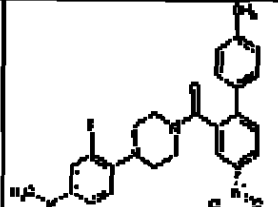
9		538,322	539,1	(2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	E
10		446,875	464,3 (+NH ₄ ⁺)	(2-cloro-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	F
11		428,852	429,11	1-(4-[4-(2-cloro-5-tetrazol-1-il-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil)-etanona	E
12		440,256	440,1	1-(4-[4-(2,6-dicloro-3-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil)-etanona	E
13		552,348	553,1	(2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-[3-metil-4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	F

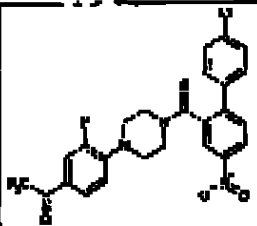
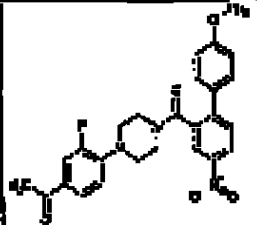
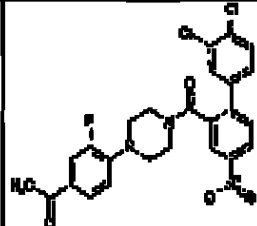
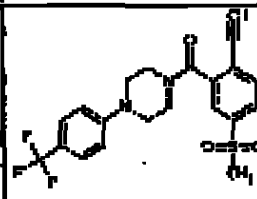
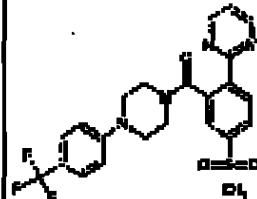
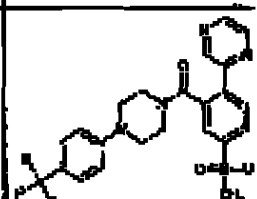
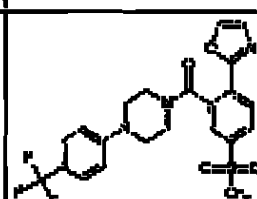
Tabla 2

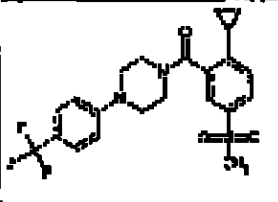
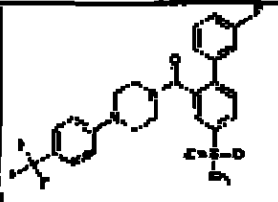
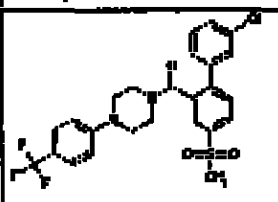
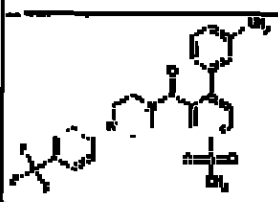
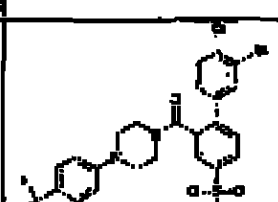
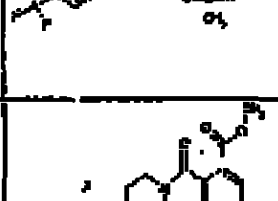
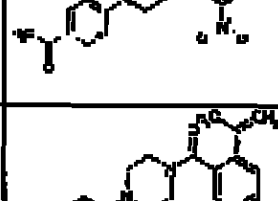
	Estructura	PM	M+H ⁺	Nombre	Proceso
14		385,4	386,1	1-(3-fluor-4-[4-(2-metil-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona	G
15		447,5	448,3	1-(3-fluor-4-[4-(4-nitro-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona	G

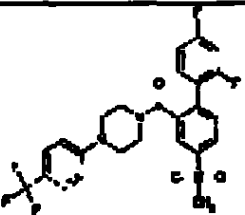
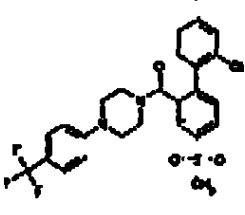
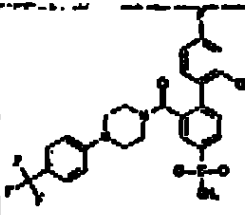
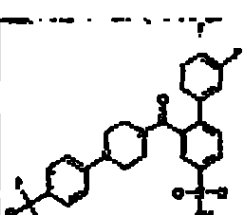
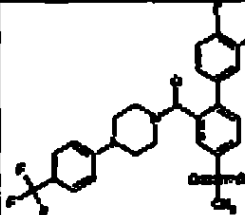
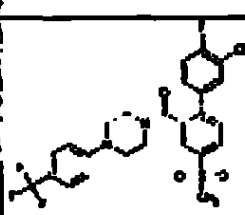
202

16		411,4	412,2	1-(4-(4-(2-ciclopropil-5-nitro-benzoi)-piperazin-1-il)-3-fluor-fenil)-metanona	I
17		488,5	489,2	(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il)-metanona	G
18		506,5	524,3	(4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il)-metanona	G
19		502,6	503,1	(4-metanosulfonil-4'-retil-bifenil-2-il)-(4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il)-metanona	G
20		556,5	557,0	(4-metanosulfonil-4'-trifluormetil-bifenil-2-il)-(4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il)-metanona	G
21		523,0	523,2	(4'-cloro-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il)-metanona	G
22		556,5	557,1	(4-metanosulfonil-3'-trifluormetil-bifenil-2-il)-(4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il)-metanona	G

23		506,5	507,2	(2'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
24		523,0	523,2	(2'-cloro-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
25		518,6	519,2	(4-metanosulfonil-2'-metoxi-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
26		557,4	557,0	(2',4'-dicloro-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
27		557,4	557,0	(3',5'-dicloro-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
28		489,5	490,1	(5-metanosulfonil-2-piridin-2-il-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	I
29		461,5	462,2	1-(3-fluor-4-[4-(4'-metil-4-nitro-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-fenil)-metanona	H

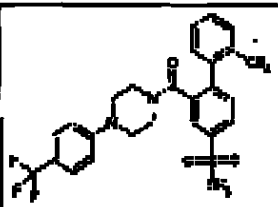
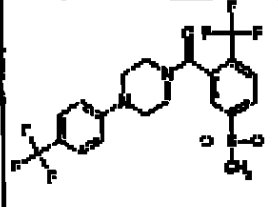
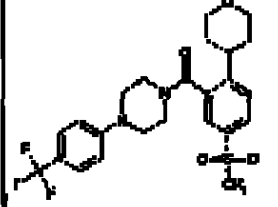
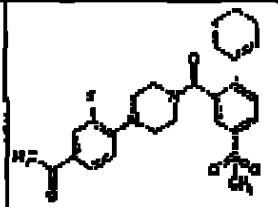
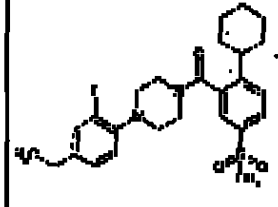
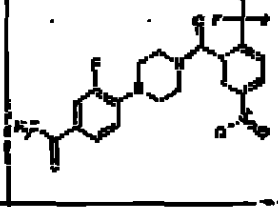
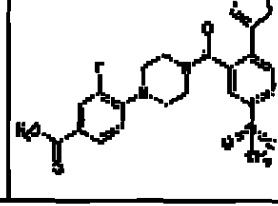
30		481,9	482,1	1-[4-[4-(4'-chloro-4-nitro-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona	H
31		477,5	478,1	1-[3-fluor-4-[4-(4'-metoxil-4-nitro-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-fenil]-etanona	H
32		516,4	516,1	1-[4-[4-(3',4'-dicloro-4-nitro-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona	H
33		436,5	437,1	(2-etinil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	I
34		490,5	491,2	(5-metanosulfonil-2-piridinil-2-il-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	I
35		490,5	491,2	(5-metanosulfonil-2-pirazin-2-il-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	I
36		479,5	480,1	(5-metanosulfonil-2-oxazol-2-il-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	I

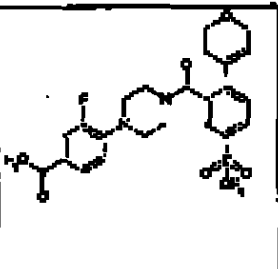
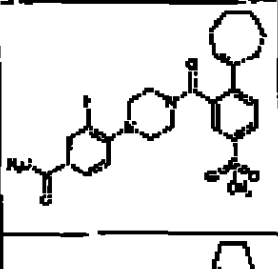
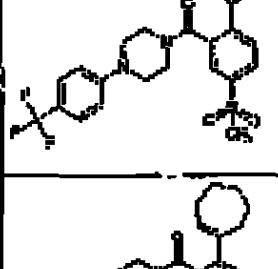
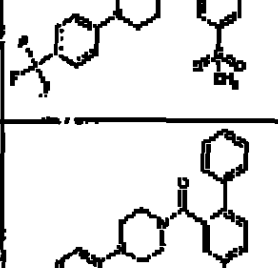
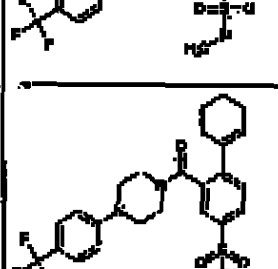
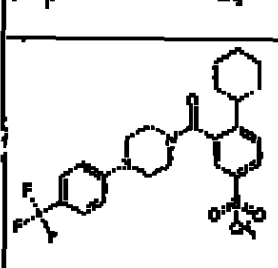
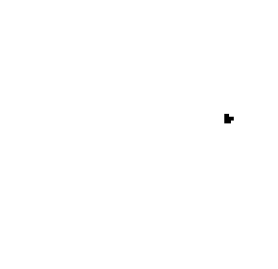
37		452,5	453,1	(2-ciclopropil-5-metano-sulfonil-fenil)-[4-(4-tri-fluormetil-fenil)-piperazi-1-il]-metanona	I
38		506,3	507,2	(3'-fluor-4-metanosulfo-nil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-pi-perazin-1-il]-metanona	G
39		523,0	523,2	(3'-cloro-4-metanosulfo-nil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
40		502,6	503,1	(4-metanosulfonil-3'-me-til-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
41		557,1	557,0	(3',4'-dicloro-4-metano-sulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
42		549,6	550,3	[2-(2,6-dimetoxi-piridin-3-il)-5-metanosulfonil-fe-nil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-me-tanona	G
43		429,4	429,4	[2-[4-(4-acetil-2-fluor-fe-nil)-piperazina-1-carbo-nil]-4-nitro-benzoato de metilo	D
44		452,5	453,1	(2-isopropenil-5-metano-sulfonil-fenil)-[4-(4-tri-fluormetil-fenil)-piperazi-1-il]-metanona	I

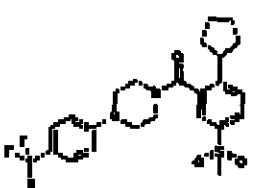
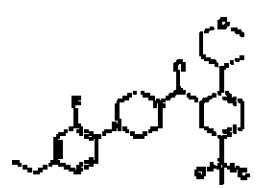
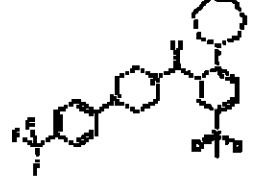
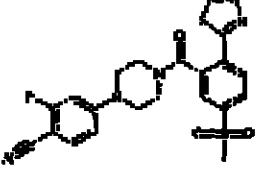
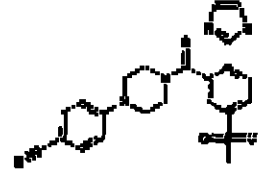
				zin-1-il]-metanona	
45		524,5	525,2	(2',4'-difluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
46		541,0	541,2	(2'-cloro-4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
47		520,6	521,2	(4'-fluor-4-metanosulfonil-2'-metil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
48		524,5	525,2	(3',4'-difluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
49		541,0	541,2	(3'-cloro-4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
50		520,6	521,2	(4'-fluor-4-metanosulfonil-3'-metil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G

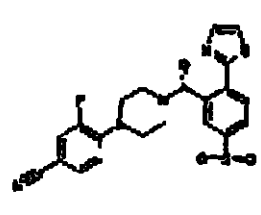
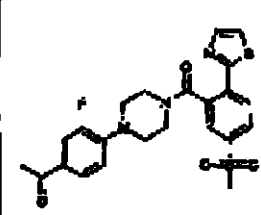
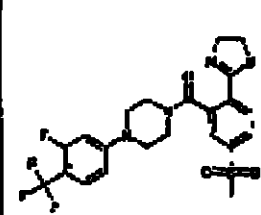
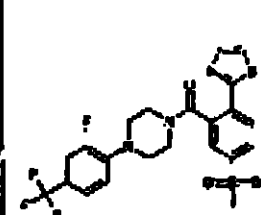
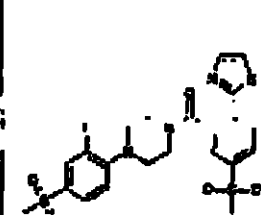
51		542,5	543,2	(3',4',5'-trifluor-4-metanesulfonyl-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
52		494,6	495,1	[5-metanosulfonyl-2-tiofen-2-il-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
53		494,6	495,1	[5-metanosulfonyl-2-tiofen-3-il-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
54		508,6	509,2	[5-metanosulfonyl-2-(4-metil-tiofen-2-il)-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
55		508,6	509,1	[5-metanosulfonyl-2-(5-metil-tiofen-2-il)-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	G
56		454,5	455,2	(2-isopropil-5-metanosulfonyl-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	K
57		495,5	496,2	[5-metanosulfonyl-2-tiazol-2-il-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	I

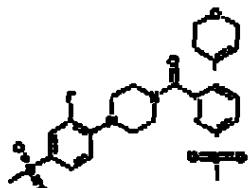
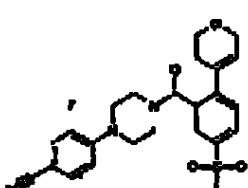
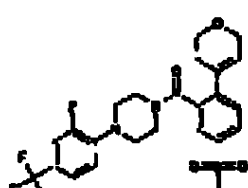
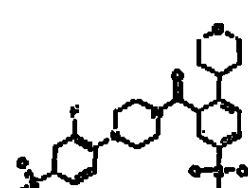
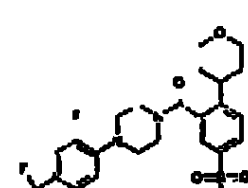
58		489,5	490,1	(5-metanosulfonil-2-piridin-3-il-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	I
59		489,5	490,1	(5-metanosulfonil-2-piridin-4-il-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	I
60		494,5	495,2	[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-fenil]-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	J
61		466,5	467,2	(5-metanosulfonil-2-(1-metil-ciclopropil)-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	M
62		506,5	507,2	[4-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-metanosulfonil-bifenil-2-il]-metanona	G
63		524,5	525,2	[4-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-[4-metanosulfonil-bifenil-2-il]-metanona	G
64		512,5	513,2	[4-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-tiofen-3-il-fenil]-metanona	G

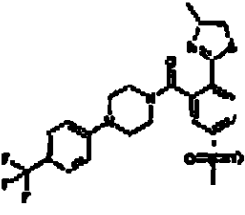
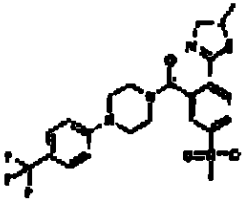
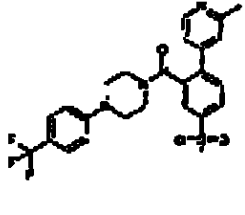
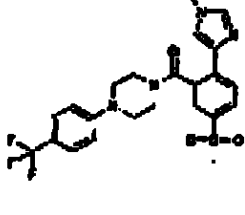
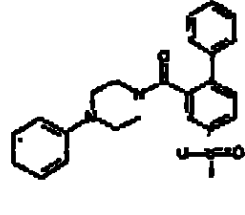
65		502,6	503,1	(4-metanosulfonil-2'-metil-bifenil-2-il)-(4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il)-metanona	G
66		480,4	481,1	(5-metanosulfonil-2-trifluormetil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	N
67		496,6	497,2	(5-metanosulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	L
68		484,6	485,3	1-[4-[4-(2-ciclohex-1-enil-5-metanosulfonil-benzil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona	B
69		472,6	474,0	(2-ciclohexil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-etil-2-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	K
70		439,4	440,2	1-[3-fluor-4-[4-(5-nitro-2-trifluormetil-benzil)-piperazin-1-il]-fenil]-etanona	E
71		470,6	471,4	1-[4-[4-(2-ciclopent-1-enil-5-metanosulfonil-benzil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona	B

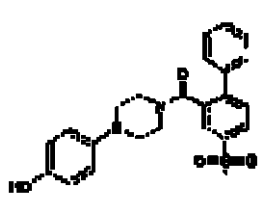
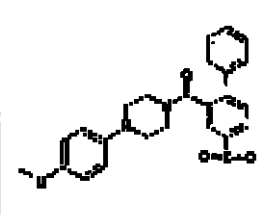
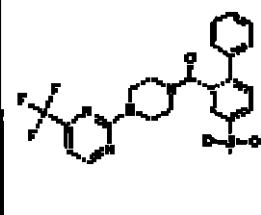
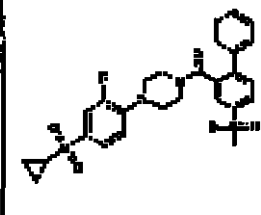
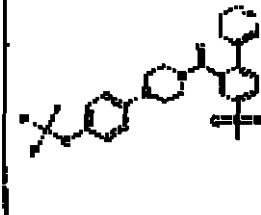
72		486,6	487,4	1-(4-{4-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluor-fenil)-etanona	E
73		498,6	499,4	1-[4-[4-(2-ciclohept-1-enil-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona	E
74		478,5	479,5	(2-ciclopent-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	E
75		506,6	507,5	(2-ciclohept-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	E
76		503,5	504,4	metilamida del ácido 2-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazina-1-carbonil]-bifenil-4-sulfónico	O
77		492,6	493,2	(2-ciclohex-1-enil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	E
78		494,6	495,9	(2-ciclohexil-5-metanosulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	K

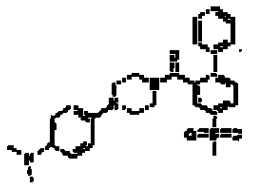
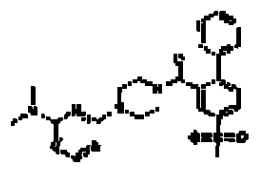
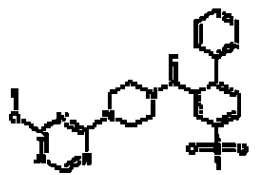
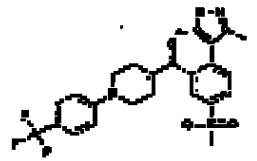
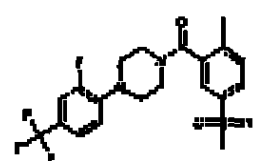
79		480,5	481,5	(2-ciclopentil-5-metano-sulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	P
80		474,5	475,5	4-(4-etil-2-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-[5-metanosulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-fenil]-metanona	Q
81		508,6	509,6	(2-cicloheptil-5-metano-sulfonil-fenil)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	R
82		470,5	471,0	2-fluor-4-[4-(5-metano-sulfonil-2-tiazol-2-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	E
83		452,5	453,5	4-[4-(5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	B

84		470,5	471,4	3-fluor-4-(4-(5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-benzoil)-piperazin-1-il)-benzonitrilo	E
85		487,5	488,5	1-(3-fluor-4-(4-(5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-benzoil)-piperazin-1-il)-fenil)-etanona	E
86		513,5	514,5	4-(3-fluor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il;-(5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-fenil)-metanona	E
87		513,5	514,3	4-(2-fluor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il;-(5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-fenil)-metanona	E
88		523,6	524,3	4-(2-fluor-4-metanosulfonil-fenil)-piperazin-1-il;-(5-metanosulfonil-2-tiazol-2-il-fenil)-metanona	E

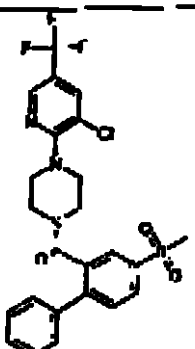
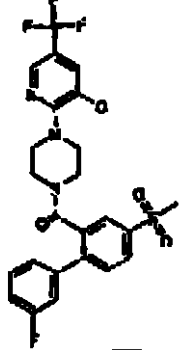
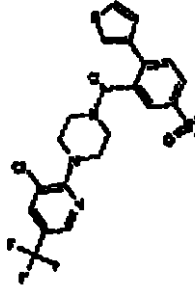
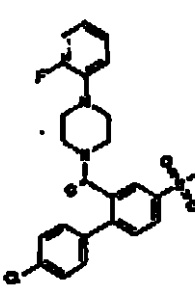
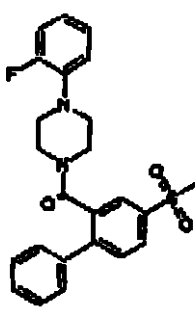
89		522,6	540,3 (M+N H ₄ ⁺)	[2-(3,6-dihidro-2H-pi- ran-4-il)-5-metanosul- fonil-fenil]-[4-(2- fluor-4-metanosulfonil- fenil)-piperazin-1-il]- metanona	S
90		469,5	470,1	4-[4-[2-(3,6-dihidro-2H- piran-4-il)-5-metanosul- fonil-benzoil]-pipera- zin-1-il]-3-fluor-benzo- nitrilo	S
91		512,5	513,2	[2-(3,6-dihidro-2H-pi- ran-4-il)-5-metanosulfo- nil-fenil]-[4-(2-fluor- 4-trifluormetil-fenil)- piperazin-1-il]-metanona	S
92		524,6	525,4	[4-(2-fluor-4-metanosul- fonil-fenil)-piperazin- 1-il]-[5-metanosulfonil- 2-(tetrahidro-piran-4- il)-fenil]-metanona	L
93		514,5	515,3	[4-(2-fluor-4-trifluor- metil-fenil)-piperazin- 1-il]-[5-metanosulfonil- 2-(tetrahidro-piran-4- il)-fenil]-metanona	L

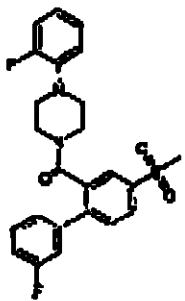
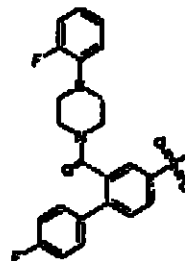
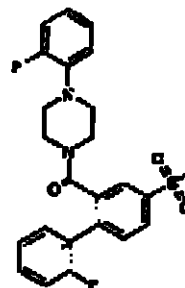
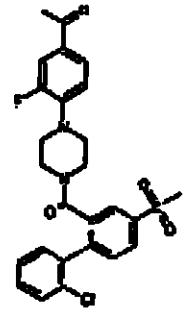
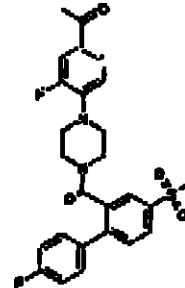
94		509,5	510,5	15-metanosulfonil-2-(4-metil-tiazol-2-il)-fenil-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	T
95		509,5	510,3	15-metanosulfonil-2-(5-metil-tiazol-2-il)-fenil-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	T
96		503,5	504,0	15-metanosulfonil-2-(2-metil-piridin-4-il)-fenil-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	T
97		492,5	493,3	15-metanosulfonil-2-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-fenil-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	T
98		420,5	421,3	4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(4-fenil-piperazin-1-il)-metanona	E

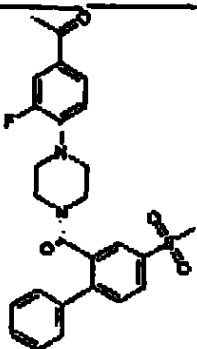
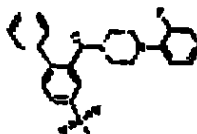
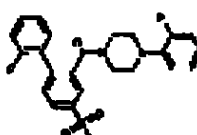
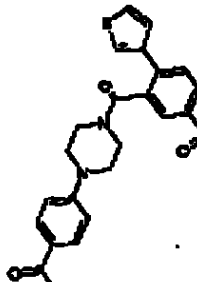
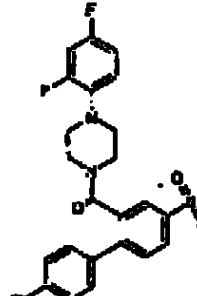
99		436,5	437,4	(4-(4-hidroxi-fenil)-pi-perazin-1-il)-(4-metano-sulfonil-bifenil-2-il)-metanona	B
100		450,5	451,1	(4-metanosulfonil-bi fe-nil-2-il)-[4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il]-metanona	E
101		490,5	491,1	(4-metanosulfonil-bife-nil-2-il)-[4-(4-tri-fluorometil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-me-tanona	E
102		542,6	543,3	[4-(4-ciclopromanosulfo-nil-2-fluor-fenil)-pipe-razin-1-il]-(4-metana-sulfonil-bifenil-2-il)-metanona	E
103		504,5	505,4	(4-metanosulfonil-bife-nil-2-il)-[4-(4-tri-fluormetoxi-fenil)-pipe-razin-1-il]-metanona	E

104		463,5	464,3	[4-(4-dimetilamino-fenil)-piperazin-1-il]-(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona	E
105		466,5	467,4	[4-(4-dimetilamino-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il]-(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona	E
106		453,5	454,5	(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(4-(4-metoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-piperazin-1-il)-metanona	E
107		507,5	508	[2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-5-metanosulfonil-fenil]-(4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il)-metanona	G
108		556,3	556,9	(4-(2-fluor-4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-il)-(2-yodo-5-metanosulfonil-fenil)-metanona	E

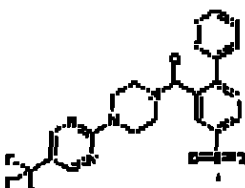
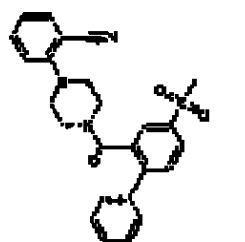
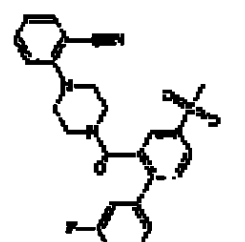
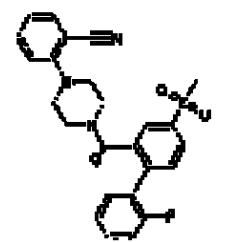
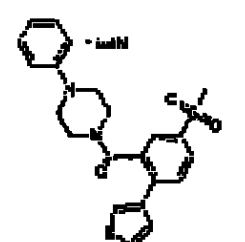
109		558,4	558	[4'-cloro-4-metanesulfo- nil-bifenil-2-il)-[4-(3- cloro-5-trifluormetil- piridin-2-il)-piperazin- 1-il]-metanona	E
110		558,4	no MS	(2'-cloro-4-metanosulfo- nil-bifenil-2-il)-[4-(3- cloro-5-trifluormetil- piridin-2-il)-piperazin- 1-il]-metanona	E
111		541,9	542	[4-(3-cloro-5-trifluor- metil-piridin-2-il)-pi- perazin-1-il)-(2'-fluor- 4-metanosulfonil-bife- nil-2-il)-metanona	E
112		541,9	542	[4-(3-cloro-5-trifluor- metil-piridin-2-il)-pi- perazin-1-il)-(4'-fluor- 4-metanosulfonil-bife- nil-2-il)-metanona	E
113		553,9	554	[4-(3-cloro-5-trifluor- metil-piridin-2-il)-pi- perazin-1-il)-(4-metano- sulfonil-2'-metoxi-bi- fenil-2-il)-metanona	E

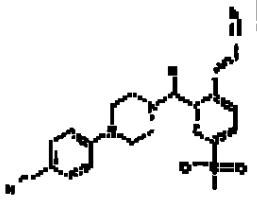
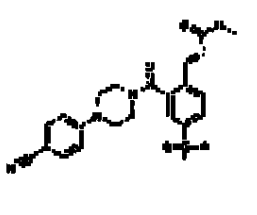
114		523,9	524	[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona	E
115		541,9	542	[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(3'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2 il)-metanona	E
116		529,9	530	[4-(3-chloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-tiofer-3-il-fenil)-metanona	E
117		472,9	473	(4'-cloro-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(4-(2-fluor-fenil)-piperazin-1-il)-metanona	E
118		438,5	439	[4-(2-fluor-fenil)-piperazin-1-il]-(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-metanona	E

119		456,5	457	(3'-fluor-4-metanosulfo- nil-bifenil-2-il)-[4-(2- fluor-fenil)-piperazin- 1-il]-metanona	E
120		456,5	457	(4'-fluor-4-metanosulfo- nil-bifenil-2-il)-[4-(2- fluor-fenil)-piperazin- 1-il]-metanona	E
121		456,5	457	(2'-fluor-4-metanosulfo- nil-bifenil-2-il)-[4-(2- fluor-fenil)-piperazin- 1-il]-metanona	E
122		515,0	515	1-[4-[4-(2'-cloro-4-me- tanosulfonil-bifenil-2- carbonil)-piperazin-1- il]-3-fluor-fenil]-eta- nona	E
123		498,5	499	1-[3-fluor-4-[4-(4'- fluor-4-metanosulfonil- bifenil-2-carbonil)-pi- perazin-1-il]-fenil]- etanona	E

124		480,5	481	1-(3-fluor-4-[4-(4-metanosulfonil-bifenil-2-carbonil)]-piperazin-1-il]-fenil)-etanona	E
125		463,5	464	3-fluor-4-[4-(4-metanosulfonil-bifenil-2-carbonil)]-piperazin-1-il]-benzonitrilo	E
126		481,5	482	3-fluor-4-[4-(2'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carbonil)]-piperazin-1-il]-benzonitrilo	E
127		468,6	469	1-[4-[4-(5-metanosulfonil-2-tiofen-3-il-benzol)]-piperazin-1-il]-fenil)-etanona	E
128		490,9	592 (M+H+ TEA)	(4'-cloro-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(4-(2,4-difluor-fenil)-piperazin-1-il)-metanona	E

129		474,5	576 (M+H+ TEA)	[4-(2,4-difluor-fenil)- piperazin-1-il]-(4'- fluor-4-metanosulfonil- bifenil-2-il)-metanona	E
130		456,5	457	[4-(2,4-difluor-fenil)- piperazin-1-il]-(4-meta- nosulfonil-bifenil-2- il)-metanona	E
131		474,5	576 (M+H+ TEA)	[4-(2,4-difluor-fenil)- piperazin-1-il]-(2'- fluor-4-metanosulfonil- bifenil-2-il)-metanona	E
132		462,5	564 (M+H+ TEA)	[4-(2,4-difluor-fenil)- piperazin-1-il]-(5-meta- nosulfenil-2-tiofen-3- il-fenil)-metanona	F
133		486,5	588 (M+H+ TEA)	[4-(2,4-difluor-fenil)- piperazin-1-il]-(4-meta- nosulfonil-2'-metoxi- bifenil-2-il)-metanona	E

134		490,5	491,1	(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-(4-15-tri-fluormetil-pirimidin-2-il)-piperazin-1-il]-metanona	E
135		443,5	446	2-[4-(4-metanosulfonil-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	E
136		463,5	464	2-[4-(3'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	E
137		463,5	464	2-[4-(2'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	E
138		451,5	452	2-[4-(5-metanosulfonil-2-tiofen-3-il-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	E

139		420,4	421	4-[4-(2-[(E)-2-ciano-vinil]-5-metanosulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo	U
140		453,5	454	(E)-3-(2-[4-(4-ciano-fenil)-piperazina-1-carbonil]-4-metanosulfonil-fenil)-acrilato de metilo	U

Formulación de tabletas (granulación húmeda)

<u>Elem. Ingredientes</u>		<u>mg/tableta</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
5	1. compuesto de la 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
10	Total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

1. Se mezclan los elementos 1, 2, 3 y 4 y se granulan con agua purificada.
2. Se secan los gránulos a 50°C.
- 15 3. Se pasan los gránulos por un equipo iónico de molienda.
4. Se añade el elemento 5 y se mezcla durante tres minutos; se comprime en una prensa adecuada.

Formulación de cápsulas

<u>Elem. Ingredientes</u>		<u>mg/cápsula</u>			
		5 mg	25 mg	100 mg	500 mg
	1. Compuesto de la fórmula I	5	25	100	500
	2. lactosa anhidra	159	123	148	---
5	3. almidón de raíz	25	35	40	70
	4. talco	10	15	10	25
	5. estearato magnésico	1	2	2	5
	Total	200	200	300	600

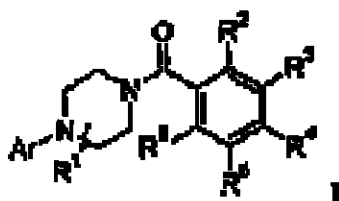
Procedimiento de fabricación

- 10 1. Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 en una mezcladora idónea durante 30 minutos.
2. Se añaden los elementos 4 y 5 y se mezclan durante 3 minutos.
3. Se envasa en cápsulas apropiadas.

15

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula



en donde

Ar es arilo sustituido, o heteroarilo de 6 eslabones sin sustituir o sustituido, con la excepción de 4-piridina, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y en la que los grupos arilo y heteroarilo pueden estar sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, CN, alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆) sustituido por halógeno, alcoxi(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆) sustituido por halógeno, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ y SO₂R¹⁰;

R¹ es hidrógeno o alquilo(C₁-C₆);

R² es halógeno, alquilo(C₁-C₆), alquénilo(C₂-C₆), en los que un átomo de hidrógeno puede sustituirse por CN, C(O)-R⁹ o alquilo(C₁-C₆), o es alquínilo(C₂-C₆), alquilo(C₁-C₆) sustituido por halógeno, (CH₂)_n-cicloalquilo(C₃-C₇), (CH₂)_n-heterocicloalquilo, -C(O)-R⁹, (CH₂)_n-arilo o (CH₂)_n-

heteroarilo de 5 o 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxí, halógeno, alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆) sustituido por halógeno y alcoxi (C₁-C₆);

R³, R⁴ y R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxí, halógeno, alquilo(C₁-C₆) o alcoxi(C₁-C₆);

R⁵ es NO₂, CN, C(O)R⁹, SO₂R¹⁰ o NR¹¹R¹²;

R⁷ y R⁸ con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo(C₁-C₆);

R⁹ es alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), alcoxi(C₁-C₆) o NR⁷R⁸;

R¹⁶ es alquilo(C₁-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆) o NR⁷R⁸, con la condición que uno de R⁷ o R⁸ es alquilo(C₁-C₆).

R¹¹ y R¹² con independencia entre sí son hidrógeno, o junto con el átomo de N al que están unidos forman un grupo heteroarilo de 5 eslabones;

n es 0, 1 o 2;

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

con la condición que se excluyan:

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-metoxifenil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-clorofenil)-piperazina,

1-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-4-[2-fluor-4-(1-oxobutyl)fenil]-piperazina,

1-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-4-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2,3-dimetilfenil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(3-clorofenil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-etoxifenil)-piperazina,

1-(4-acetil-2-fluorfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-fluorfenil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-metoxifenil)-piperazina,

y

1-(4-acetil-2-fluor-5-metilfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-piperazina,

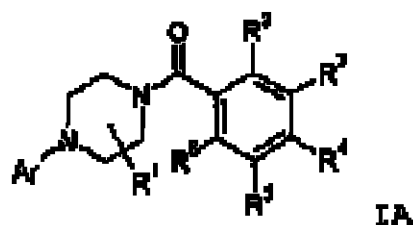
1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-piridinil)-piperazina,

1-(4-acetil-2-fluorfenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

- 1-(2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil)-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
- 1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,
- 1-(2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,
- 1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoil]-piperazina,
- 1-(4-metoxifenil)-4-[(2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil)-piperazina,
- 1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-[3-trifluormetil]fenil-piperazina,
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-pirimidinil)piperazina, o
- 1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-fluorfenil)piperazina.

2. Compuestos de formula



en donde

Ar es arilo sustituido, o heteroarilo de 6 eslabones sin sustituir o sustituido, con la excepción de 4-piridina, que contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y en la

que el grupo arilo y el heteroarilo están sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxí, halógeno, CN, alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆) sustituido por halógeno, alcoxi(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆) sustituido por halógeno, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ y SO₂R¹⁰;

R¹ es hidrógeno o alquilo(C₁-C₆);

R² es halógeno, alquilo(C₁-C₆), alquénilo(C₂-C₆), alquínilo(C₂-C₆), alquilo(C₁-C₆) sustituido por halógeno, cicloalquilo(C₃-C₇), heterocicloalquilo, alquilo(C₂-C₆)-cicloalquilo(C₃-C₇), alquilo(C₁-C₆)-heterocicloalquilo, -C(O)-R⁹, arilo o heteroarilo de 5 o 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxí, halógeno, alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆) sustituido por halógeno y alcoxi (C₁-C₆);

R³, R⁴ y R⁶ con independencia entre sí son hidrógeno, hidroxí, halógeno, alquilo(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆) o NR⁷R⁸;

R⁵ es NO₂, CN, C(O)R⁹, SO₂R¹⁰ o NR¹¹R¹²;

R^7 y R^8 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo(C_1-C_6);

R^9 es hidroxí, alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_6), alcoxi(C_1-C_6) o NR^7R^8 ;

R^{10} es alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_6) o NR^7R^8 , con la condición que uno de R^7 o R^8 es alquilo(C_1-C_6);

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

y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos,

con la condición que se excluyan:

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-metoxifenil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-clorofenil)-piperazina,

1-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-4-[2-fluor-4-(1-oxobutil)fenil]-piperazina,

1-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-4-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2,3-dimetilfenil)-
piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(3-clorofenil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-etoxifenil)-piperazina,

1-(4-acetil-2-fluorfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-
piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-fluorfenil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-metoxifenil)-piperazina,

y

1-(4-acetil-2-fluor-5-metilfenil)-4-(2-fluor-5-
nitrobenzoil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-piridinil)-piperazina,

1-(4-acetil-2-fluorfenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-
nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-
nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-
piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-
piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-
pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-
piperidinil)benzoil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[(2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil)-
piperazina,

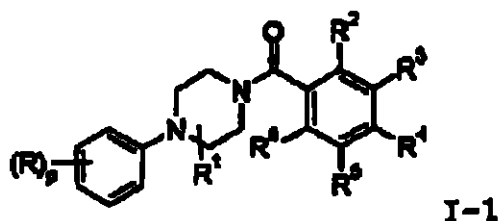
1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-
piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-[3-trifluormetil]fenil-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-pirimidinil)piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-fluorofenil)piperazina.

3. Compuestos de formula I-1 según la reivindicación 1



en la que

R es hidroxí, halógeno, CN, alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₁-C₆) sustituido por halógeno, alcoxi(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆) sustituido por halógeno, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ o SO₂R¹⁰;

p es 1, 2 o 3;

R¹ es hidrógeno;

R² es halógeno, alquilo(C₁-C₆), alqueno(C₂-C₆), en los que un átomo de hidrógeno puede sustituirse por CN, C(O)-R⁹ o alquilo(C₁-C₆), o es alquino(C₂-C₆), alquilo(C₁-C₆) sustituido por halógeno, (CH₂)_x-cicloalquilo(C₃-C₇), (CH₂)_x-heterocicloalquilo, -C(O)-R⁹, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres

heteroátomos elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, en la que arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido por halógeno y alcoxi (C_1-C_6);

R^3 , R^4 y R^6 son hidrógeno;

R^5 es NO_2 o SO_2R^{16} ;

R^7 y R^8 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo (C_1-C_6);

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

R^{16} es alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) o NR^7R^8 , con la condición que uno de R^7 o R^8 es alquilo (C_1-C_6);

n es 0, 1 ó 2;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos, con la condición que se excluyen:

1-(2-cloro-3-nitrobenzoil)-4-(4-metoxifenil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-clorofenil)-piperazina,

1-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-4-[2-fluor-4-(1-oxobutil)fenil]-piperazina,

1-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-4-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2,3-dimetilfenil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(3-clorofenil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-etoxifenil)-piperazina,

1-(4-acetil-2-fluorfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-fluorfenil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-metoxifenil)-piperazina,

y

1-(4-acetil-2-fluor-5-metilfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-piperazina,

1-(4-acetil-2-fluorfenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[(2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil)-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-[3-trifluormetil]fenil-piperazina, o

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-fluorfenil)piperazina.

4. Compuestos de formula I-i de acuerdo con la reivindicación 3, en los que R² es arilo, sin sustituir o sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxil, halógeno, alquilo (C₁-C₅), alquilo (C₁-C₅) sustituido por halógeno y alcoxi (C₁-C₅), y los demás sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

5. Compuestos de la formula I-i según la reivindicación 4, dichos compuestos son:

1-{3-fluor-4-[4-(4-nitro-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-fenil)-etanona,

(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[4-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il)-(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)- metanona,

(4'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il) - [4-(2-fluor-4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,
 metilamida del ácido 2-[4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-carbonil]-bifenil-4-sulfónico,
 3-fluor-4-[4-(4-metanosulfonil-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo o
 3-fluor-4-[4-(2'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-carbonil)-piperazin-1-il]-benzonitrilo.

6. Compuestos de la formula I-1 según la reivindicación 3, en los que R² es cicloalquilo (C₃-C₇)

7. Compuestos de la formula I-1 según la reivindicación 6, dichos compuestos son:

1-[4-[4-(2-ciclopropil-5-nitro-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona,
 1-[4-[4-(2-ciclohex-1-enil-5-metansulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona,
 (2-ciclohexil-5-metansulfonil-fenil) - [4-(4-etil-2-fluor-fenil-piperazin-1-il)-metanona,
 1-[4-[4-(2-ciclopent-1-enil-5-metansulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona,
 1-[4-[4-(2-ciclohept-1-enil-5-metansulfonil-benzoil)-piperazin-1-il]-3-fluor-fenil]-etanona,
 (2-ciclohept-1-enil-5-metanosulfonil-fenil) - [4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(2-ciclohex-1-enil-5-metanosulfonil-fenil) - {4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il} - metanona,
 (2-ciclohexil-5-metanosulfonil-fenil) - {4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il} - metanona, o
 (2-ciclopentil-5-metanosulfonil-fenil) - {4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il} - metanona.

8. Compuestos de la formula I-1 según la reivindicación 3, en los que R² es heterocicloalquilo.

9. Compuestos de la formula I-1 según la reivindicación 8, dichos compuestos son:

[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-fenil] -
 {4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il} - metanona;

[5-metanosulfonil-2-(tetrahidro-piran-4-il)-fenil] - {4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il} - metanona,

1-{4-{4-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluor-fenil}-etanona o

4-{4-[2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-metanosulfonil-benzoil]-piperazin-1-il}-3-fluor-benzonitrilo.

10. Compuestos de la formula I-1 según la reivindicación 3, en los que R² es un grupo heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos,

elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, sin sustituir o sustituido por alquilo (C_1-C_6).

11. Compuestos de la formula I-1 según la reivindicación 10, dichos compuestos son:

(5-metanosulfonil-2-tiofen-2-il-fenil) - [4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

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

[5-metanosulfonil-2-(5-metil-tiofen-2-il)-fenil] - [4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

(5-metanosulfonil-2-piridin-4-il-fenil) - [4-(4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il]-metanona,

[4-(2-fluormetil-4-trifluormetil-fenil)-piperazin-1-il] - (5-metanosulfonil-2-tiofen-3-il-fenil)-metanona, o

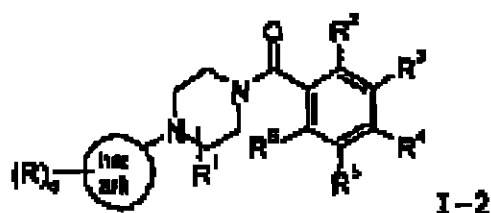
1-{4-[4-(5-metanosulfonil-2-tiofen-3-il-benzoil)-piperazin-1-il]-fenil}-etanona.

12. Compuestos de la formula I-1 según la reivindicación 3, en los que R^2 es halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquenilo (C_2-C_6), en los que un átomo de hidrógeno puede

sustituirse por CN, C(O)-R⁹ o alquilo(C₁-C₄), o es alquínilo(C₂-C₃), alquilo(C₁-C₆) sustituido por halógeno o -C(O)-R⁹.

13. Compuestos de la formula I-1 según la reivindicación 12, dicho compuesto es el metil éster del ácido 2-[4-(4-acetil-2-fluor-fenil)-piperazin-1-carbonil]-4-nitro-benzóico.

14. Compuestos de formula I-2 de acuerdo con la reivindicación 1



en la que

R es hidroxí, halógeno, CN, alquilo(C₁-C₆), alquilo(C₂-C₆) sustituido por halógeno, alcoxi(C₁-C₆), alcoxi(C₁-C₆) sustituido por halógeno, NR⁷R⁸, C(O)R⁹ o SO₂R¹⁰;

o es 1, 2 ó 3;

R¹ es hidrógeno;

R² es halógeno, alquilo(C₁-C₆), alquínilo(C₂-C₃), en los que un átomo de hidrógeno puede sustituirse por CN, C(O)-

R^3 o alquilo (C_1-C_6), o es alquinilo (C_2-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido por halógeno, $(CH_2)_n$ -cicloalquilo (C_3-C_7), $(CH_2)_n$ -heterocicloalquilo, $-C(O)R^3$ -, arilo o heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno, en lo que arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y heteroarilo están sin sustituir o sustituidos por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxil, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido por halógeno y alcoxi (C_1-C_6);

R^1 , R^4 y R^5 son hidrógeno;

R^6 es NO_2 o SO_2R^{10} ;

R^7 y R^8 con independencia entre sí son hidrógeno o alquilo (C_1-C_6);

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

R^{10} es alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6) o NR^7R^8 , con la condición que uno de R^7 o R^8 es alquilo (C_1-C_6);

n es 0, 1 ó 2;

y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los mismos.

con la condición que se excluden:

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-piridinil)-piperazina,
1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-pirimidiil)-piperazina,
y el grupo hetarilo 4-piridina

15. Compuestos de formula I-2 de acuerdo con la reivindicación 14, en los que R^2 es arilo, sin sustituir o sustituido por uno o varios sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxil, halógeno, alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) sustituido por halógeno y alcoxi (C_1-C_6), y los demás sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

16. Compuestos de la formula I-2 según la reivindicación 15, dichos compuestos son:

[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(2'-fluor-4-metanosulfonil-bifenil-2-il)- metanona, o

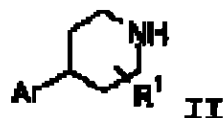
[4-(3-cloro-5-trifluorometil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(4-metanosulfonil-bifenil-2-il)- metanona.

17. Compuestos de la formula I-2 según la reivindicación 14, en los que R^2 es un grupo heteroarilo de 5 ó 6 eslabones que contiene uno, dos o tres heteroátomos, elegidos entre el grupo formado por oxígeno, azufre y nitrógeno.

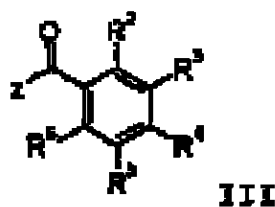
18. Compuestos de la formula I-2 según la reivindicación 17, dicho compuesto es la [4-(3-cloro-5-trifluormetil-piridin-2-il)-piperazin-1-il]-(5-metanosulfonil-2-ciofen-3-il-fenil)-metanona.

19. Proceso de obtención de compuestos de la formula I y de sus sales farmacéuticamente aceptables, dicho proceso consiste en:

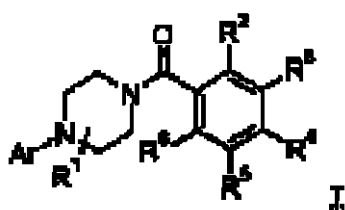
a) hacer reaccionar un compuesto de la formula



Con un compuesto de la formula

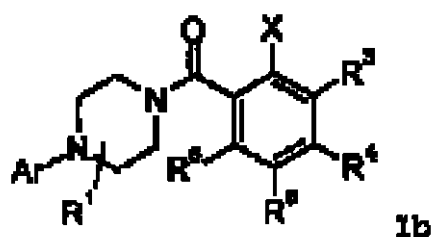


Para obtener un compuesto de la formula



en la que Z es hidroxilo o halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o

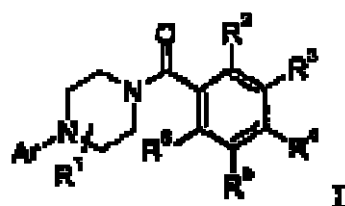
b) hacer reaccionar un compuesto de la formula



con un compuesto de la formula

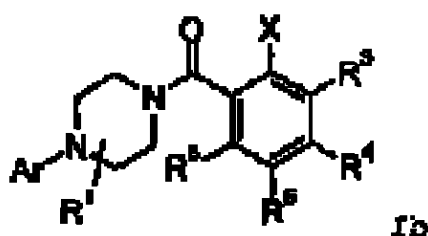
$R^2B(OH)_2$ o $R^2B(OR)_2$ en presencia de un catalizador de paladio

para obtener un compuesto de la formula

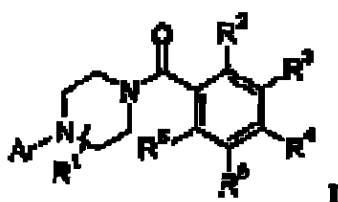


En donde X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o

c) hacer reaccionar un compuesto de la formula

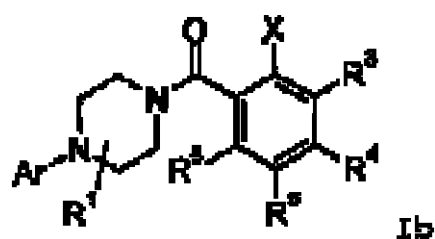


con R^2SnBu_2 o R^2SnMe_3 en presencia de un catalizador de paladio para obtener un compuesto de la formula

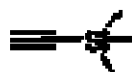


en la que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, c .

d) hacer reaccionar un compuesto de la formula

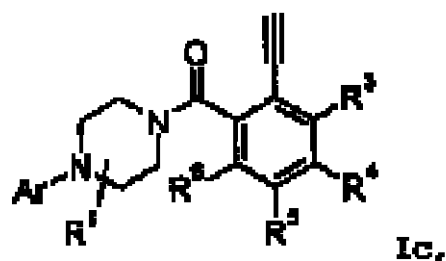


con un compuesto de la formula



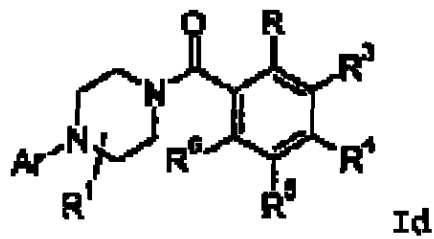
en presencia de un catalizador de paladio y una base

para obtener un compuesto de la formula



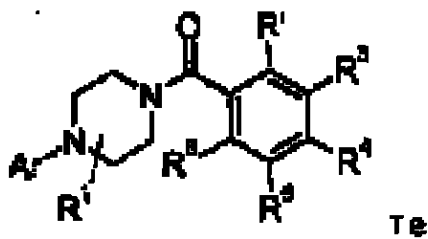
en la que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1, o

e) hidrogenar un compuesto de la formula



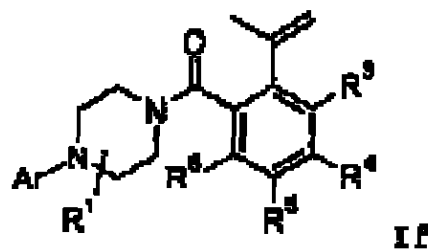
en la que R es alquenilo (C₂-C₆) o alquinilo (C₂-C₆)

para obtener un compuesto de la formula



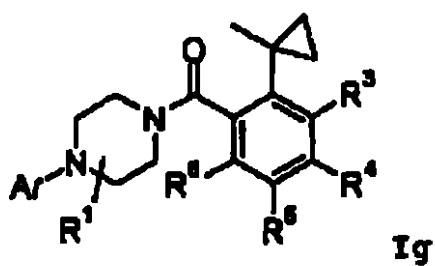
en la que R' es alquilo (C₂-C₆) o alquenilo (C₂-C₆)

f) hacer reaccionar un compuesto de la formula

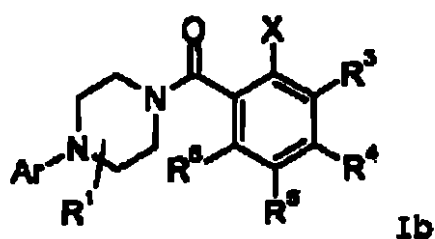


con yoduro de trimetilsulfonio en presencia de una base

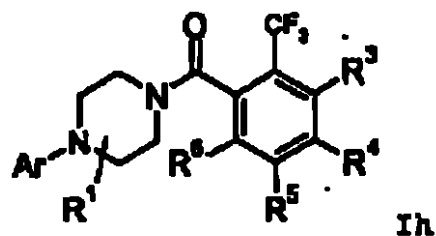
para obtener un compuesto de la formula



g) hacer reaccionar un compuesto de la formula



con un compuesto de la formula TMSCF_3 , en presencia de cobre para obtener un compuesto de la formula



en la que X es halógeno y los demás sustituyentes tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

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

20. Un compuesto según la reivindicación 1, siempre que sea preparado mediante un proceso como el reivindicado en la reivindicación 19 o mediante un método equivalente.

21. Un medicamento que contiene uno o varios compuestos reivindicados en la reivindicación 1 o que contienen

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-metoxifenil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-clorofenil)-piperazina,

1-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-4-[2-fluor-4-(1-oxobutil)fenil]-piperazina,

1-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-4-[2-fluor-4-(1-cicpropil)fenil]-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2,3-dimetilfenil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(3-clorofenil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-etoxifenil)-piperazina,

1-(4-acetil-2-fluorfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(4-fluorfenil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-metoxifenil)-piperazina,

y

1-(4-acetil-2-fluor-5-metilfenil)-4-(2-fluor-5-nitrobenzoil)-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-piridinil)-piperazina,

1-(4-acetil-2-fluorfenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperazinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[2-(4-metil-1-piperidinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-[2-fluor-4-(1-oxopropil)fenil]-4-[5-nitro-2-(1-piperidinil)benzoil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[2-(4-morfolinil)-5-nitrobenzoil]-piperazina,

1-(4-metoxifenil)-4-[5-nitro-2-(1-pirrolidinil)benzoil]-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-[3-trifluormetil]fenil-piperazina,

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-pirimidinil)piperazina, o

1-(2-cloro-5-nitrobenzoil)-4-(2-fluorfenil)piperazina.

y excipientes farmacéuticamente aceptables.

22. Un medicamento según la reivindicación 21, destinado al tratamiento de enfermedades basadas en el inhibidor de recaptación de glicina.

23. Un medicamento según la reivindicación 22, en el que las enfermedades son la psicosis, el dolor, la disfunción de la memoria o del aprendizaje, la esquizofrenia, la

demencia y otras enfermedades en que las que existen trastornos del proceso cognitivo, por ejemplo trastornos por déficit de atención o enfermedad de Alzheimer.

251

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-03-03-169
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Colombia

Caso 21814

Declaración

Yo, el suscrito notario público de Basilea/Suiza, por el presente declaro que la copia anexo llamada 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea/Suiza.

Basilea/Suiza, este día 19-07-2004 (día diecinueve de julio de dos mil cuatro)

Sello notarial.

Leg. Prot. 2004 No. 327

(firma: ilegible)

Notario Público

254

Trasfondo

Yo/Nosotros, el suscrito(s)

Daniela Alberati-Gianl, bióloga, ciudadana italiana y suiza
Kirchplatz 4, CH-4800 Zofingen, Suiza

Synese Jolidon, químico, ciudadano suizo
Stutzhalde 2, CH-4223 Blauen, Suiza

Robert Marquzian, 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
~~Alte Saline 20, CH-4310 Rheinfelden, Suiza~~ Maetteli 244, CH-4305 Olzberg, Suiza

Emmanuel Pinard, químico, ciudadano francés
7 rue de Pujo, F-68480 Lindsdorf, Francia

Henri Stalder, químico, ciudadano suizo
St. Johannis-Ring 145, CH-4056 Basilea, Suiza

CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor(es) único/conjunto de la invención llamada:

Derivados de 1-benzol-piperazina como inhibidores de la captación de glicina para el tratamiento de psicosis

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así:

<u>País</u>	<u>Fecha de presentación</u>	<u>No. Serial</u>
Europa	09.09.2003	03019682.8

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual es reconocido 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, Kazajistán, 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

254

Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU.,
Venezuela.

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 INVENCION 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
Ver el reverso para las firmas

Firmado en Basilea, Suiza
el 25 de junio de 2004

(firma: ilegible)	Daniela Alberati-Giani
(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 Stalder

Legalización

254

255

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente nombradas

Daniela Alberati-Giani, bióloga
Synese Jolidon, Robert Narquizian,
Matthias Heinrich Nettekoven, Roger David Norcross,
Emmanuel Pinard, Henri Stalder
todos químicos

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quienes conocemos personalmente,
es auténtica.

Basilea, Suiza 13 JUL 2004

Nº. n'708

(firmas ilegibles)
Heidi Fischer

Cancillería de Estado del
Cantón de la Ciudad de Basilea

Sello: Cancillería de Estado * Ciudad de Basilea *

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 3 de marzo 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
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO
C.C. 2177 DE 1989
MINISTERIO DE JUSTICIA
REPUBLICA DE COLOMBIA

268

Traducción oficial

del idioma alemán al español de una apostilla expedida por la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Ciudad.

Esta traducción se realizó a solicitud del interesado a los 5 días del mes de marzo de 2006.

G. Alexander Forster
 Gerhard Alexander Forster Moreno
 C.C. No. 79.992.484 de Bogotá
 Traductor e Intérprete Oficial
 Alemán e Inglés

GERHARD ALEXANDER
 FORSTER MORENO
 Traductor e Intérprete Oficial
 Inscripción No. 1522
 20 de junio de 1993

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. está firmado por el Dr. (en derecho) P. Kuster

3. en su calidad de Notario Público

4. se halla provisto con sello/timbre del notario en Basilea

Certificado

5. en Basilea

6. el 20 de julio de 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Ciudad

8. bajo el número 7'780 / n883

9. Sello/Timbre

10. Firma

(fdo.) Fischer

Heidi Fischer

Con aposición del sello redondo oficial de la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Ciudad.

GERHARD ALEXANDER
 FORSTER MORENO
 Traductor e Intérprete Oficial
 Inscripción No. 1522
 20 de junio de 1993

MINISTERIO DE
 RELACIONES EXTERIORES
 DE SE ASISTE
 REPRESENTANTE DEL VOTO
 GERHARD ALEXANDER
 FORSTER MORENO
 Jefe de Legación
 Suiza
 20 de julio de 2004
 7'780 / n883

Colombia

Case 21814

257

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basel/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

of Basel/Switzerland.

Basel/Sw

on this 19-07-2004 (nineteenth day of July two thousand and four)

P. Kuster
Notar

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

Lyon, France No. 327

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von

3. in seiner Eigenschaft als

4. als im vorstehenden dem Notar/Seampel des (des)

Bestätigt 20. Juli 2004

5. in Basel (Itale)

6. am

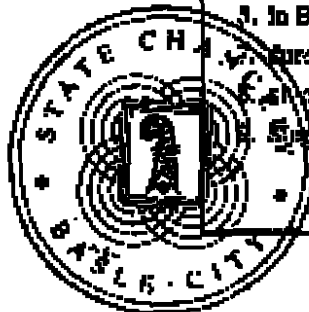
7. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt

8. Nr. 27601

9. Stempel/Seampel

10. Unterschrift

Heldi Fischer



Assignment

258

I/WP, the undersigned

Daniela Alberati-Giani, biologist, an Italian and Swiss citizen
Kirchplatz 4, CH-4800 Zofingen, Switzerland

Synese Jolidon, chemist, a Swiss citizen
Stutzhalde 2, CH-4223 Blauen, Switzerland

Robert Naquetian, chemist, a French citizen
4 Rue de Montreux, F-68300 St. Louis, France

Mathias Hirsch Nettekoven, chemist, a German citizen
Winkelhausen 9, D-73639 Gernsheim-Wyhlen, Germany

Roger David Nicolson, chemist, a British citizen
~~the Saline 20, CH-4810 Rheinfelden, Switzerland~~ Neeteli 244, CH-4305 Olaberg, Switzerland

Fernando Pissard, chemist, a French citizen
7 rue de Fujo, 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/point inventor(s) of the invention entitled:

Substituted-acylpiperazine-derivatives

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

Country	Filing date	Serial No.
Europe	09.09.2003	03019682.8

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WP 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 purpose 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.

1-Benzoyl-Piperazine Derivatives as Glycine Uptake Inhibitors for the Treatment of Psychoses

Legalization required

258

Signed at Basel, Switzerland

on June 25, 2004

Daniela Alberati-Giani Daniela Alberati-Giani

Synese Joldon Synese Joldon

Robert Narquizian Robert Narquizian

Matthias Heinrich Nettekoven Matthias Heinrich Nettekoven

Roger David Norcross Roger David Norcross

Emmanuel Pinard Emmanuel Pinard

Henri Stalder Henri Stalder

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Daniela Alberati-Giani, biologist
Synese Joldon, Robert Narquizian,
Matthias Heinrich Nettekoven, Roger David Norcross
Emmanuel Pinard, Henri Stalder
all chemists

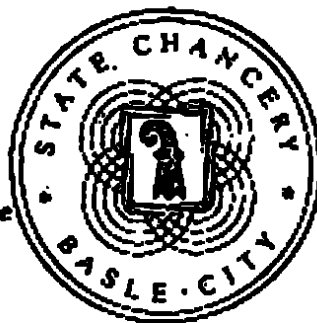
in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are
personally known to us, is genuine.

Basle, Switzerland

15. JUL 2004

No.

m 706
Fischer
Heldi Fischer



State Chancery of the
Canton of Basel-City

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

259

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] 113
- ◇ 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 []

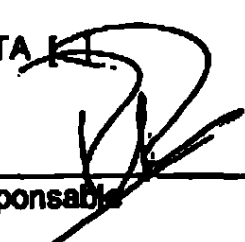
INCOMPLETA []

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 _____

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

262

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

260

Folio 263-

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLORENDA MICHAËLE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
P HOFFMANN LA ROCHE AS

REFERENCIA	Radicación No.	06 23405
	Solicitud internacional	EP2004/009699
	Fecha inicio fase nacional	09/04/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	857
	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 Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

1.5.2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

jramos