



No. 14-171745- -00000-0000

Fecha: 2014-08-06 15:39:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

Industria y Comercio _{F=4}

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: COMPUESTOS DE CARBAMATO Y PREPARACION Y
USO DE LOS MISMOS

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL A61K 31/27

71. SOLICITANTE: ABIDE THERAPEUTICS, INC. y
THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE

DOMICILIO: California, Estados Unidos de América y
California, Estados Unidos de América.

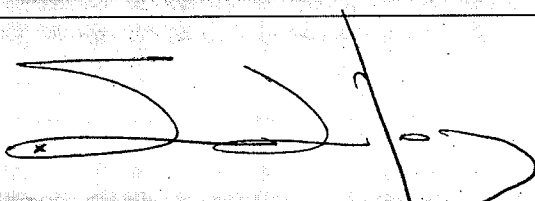
74. APODERADO SILVANA MARIA LOPEZ DIAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO No. 14-171745- -00000-0000 Fecha: 2014-08-06 15:39:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 5 : radicación
---	---

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo I ☐ Capítulo II								
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)									
Solicitud Internacional No. PCT/US2013/020551 Fecha 07 de Enero de 2013 Publicación Internacional No. WO 2013/103973 A1 Fecha 11 de Julio de 2013										
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)									
COMPUESTOS DE CARBAMATO Y PREPARACIÓN Y USO DE LOS MISMOS										
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A61K 31/27									
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria									
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL ABIDE THERAPEUTICS, INC. y THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE		<table><tr><td>NOMBRE</td><td>IDENTIFICACIÓN</td><td>TIPO</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td></tr></table>	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO					
NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO								
6	DATOS DEL SOLICITANTE									
DIRECCIÓN: 3545 John Hopkins Ct. Suite 250 San Diego y Office of Patent Counsel, TPC-8 10550 North Torrey Pines Road La Jolla, No. TELÉFONO: CORREO ELECTRONICO: CIUDAD: California 92121 y California 92037, PAÍS DE RESIDENCIA: Estados Unidos de América LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Estados Unidos de América										
7	INVENTOR (ES)									
<table><tr><td>APELLIDOS</td><td>NOMBRES</td><td>NACIONALIDAD</td></tr><tr><td>1.CISAR, 2.GRICE, 3.JONES, 4.NIPHAKIS, 5.CHANG, 6.LUM, 7.CRAVATT,</td><td>Justin, S. Cheryl, A. Todd, K. Micah, J. Jae, Won Kenneth, M. Benjamin, F.</td><td>Estadounidense Estadounidense Estadounidense Estadounidense Estadounidense Estadounidense Estadounidense</td></tr></table>			APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD	1.CISAR, 2.GRICE, 3.JONES, 4.NIPHAKIS, 5.CHANG, 6.LUM, 7.CRAVATT,	Justin, S. Cheryl, A. Todd, K. Micah, J. Jae, Won Kenneth, M. Benjamin, F.	Estadounidense Estadounidense Estadounidense Estadounidense Estadounidense Estadounidense Estadounidense		
APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD								
1.CISAR, 2.GRICE, 3.JONES, 4.NIPHAKIS, 5.CHANG, 6.LUM, 7.CRAVATT,	Justin, S. Cheryl, A. Todd, K. Micah, J. Jae, Won Kenneth, M. Benjamin, F.	Estadounidense Estadounidense Estadounidense Estadounidense Estadounidense Estadounidense Estadounidense								
8	DATOS INVENTOR (ES)									
<table><tr><td>DIRECCIÓN</td><td>CIUDAD</td><td>ESTADO</td><td>PAÍS RESIDENCIA</td></tr><tr><td>1.13409 Tiverton Road, 2. 924 Springwood Lane, 3. 546 Marview Drive, 4. 7911 Camino Kiosco, 5. 9175 Judicial Dr., Apt. 6111, 6. 8929 Lombard Place, Apt. 132 7. 415 Camino De La Costa,</td><td>San Diego, Encinitas, Solana Beach, San Diego, San Diego, San Diego, La Jolla,</td><td>California 92130, California 92024, California 92075, California 92122, California 92122, California 92122, California 92037,</td><td>Estados Unidos de América Estados Unidos de América Estados Unidos de América Estados Unidos de América Estados Unidos de América Estados Unidos de América Estados Unidos de América</td></tr></table> ☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			DIRECCIÓN	CIUDAD	ESTADO	PAÍS RESIDENCIA	1.13409 Tiverton Road, 2. 924 Springwood Lane, 3. 546 Marview Drive, 4. 7911 Camino Kiosco, 5. 9175 Judicial Dr., Apt. 6111, 6. 8929 Lombard Place, Apt. 132 7. 415 Camino De La Costa,	San Diego, Encinitas, Solana Beach, San Diego, San Diego, San Diego, La Jolla,	California 92130, California 92024, California 92075, California 92122, California 92122, California 92122, California 92037,	Estados Unidos de América Estados Unidos de América Estados Unidos de América Estados Unidos de América Estados Unidos de América Estados Unidos de América Estados Unidos de América
DIRECCIÓN	CIUDAD	ESTADO	PAÍS RESIDENCIA							
1.13409 Tiverton Road, 2. 924 Springwood Lane, 3. 546 Marview Drive, 4. 7911 Camino Kiosco, 5. 9175 Judicial Dr., Apt. 6111, 6. 8929 Lombard Place, Apt. 132 7. 415 Camino De La Costa,	San Diego, Encinitas, Solana Beach, San Diego, San Diego, San Diego, La Jolla,	California 92130, California 92024, California 92075, California 92122, California 92122, California 92122, California 92037,	Estados Unidos de América Estados Unidos de América Estados Unidos de América Estados Unidos de América Estados Unidos de América Estados Unidos de América Estados Unidos de América							
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO									
<table><tr><td>APELLIDOS LOPEZ DIAZ</td><td>NOMBRES SIVANA MARIA</td><td>IDENTIFICACIÓN C.C.22.468.787 T.P. 147463 CSJ</td></tr></table>			APELLIDOS LOPEZ DIAZ	NOMBRES SIVANA MARIA	IDENTIFICACIÓN C.C.22.468.787 T.P. 147463 CSJ					
APELLIDOS LOPEZ DIAZ	NOMBRES SIVANA MARIA	IDENTIFICACIÓN C.C.22.468.787 T.P. 147463 CSJ								
DIRECCIÓN Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6 No. TELÉFONO 6181088 CIUDAD Bogotá, D.C. CORREO notificaciones@clarkemodet.com.co PAÍS Colombia ELECTRÓNICO										
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO									
<table><tr><td>(33) PAÍS DE ORIGEN Estados Unidos de América</td><td>CÓDIGO PAÍS US</td><td>(31) NÚMERO 61/631.558</td><td>(32) FECHA AAA/MM/DD 2012/01/06</td></tr></table>				(33) PAÍS DE ORIGEN Estados Unidos de América	CÓDIGO PAÍS US	(31) NÚMERO 61/631.558	(32) FECHA AAA/MM/DD 2012/01/06			
(33) PAÍS DE ORIGEN Estados Unidos de América	CÓDIGO PAÍS US	(31) NÚMERO 61/631.558	(32) FECHA AAA/MM/DD 2012/01/06							

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº 14-083525// 14-083140	Fecha 05/08/2014 04/08/2014
16	FIRMA DEL APODERADO :		
 SILVANA MARIA LOPEZ DIAZ C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción Nº de folios: 222		9. ☐ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones Nº Reivindicaciones:34		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☐ Dibujos y/o figuras Nº folios		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medinas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0083525

Bogotá D.C., Agosto 05 de 2014 - 11:16:39

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 83.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	83520	05/08/2014		9.938.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-171745- -00000-0000

Fecha: 2014-08-06 15:39:06	Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEYII	Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION	Folios: 5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Agosto 5 de 2014 - 11:16:42

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0083140

Bogotá D.C., Agosto 04 de 2014 - 10:36:51

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	58469	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58780	04/06/2014		494.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58781	04/06/2014		494.000.00
RECIBO DE CA	999999999	70768	04/07/2014		330.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO

CONCEPTO

Vr.UNDITARIO

Vr.CONCEPTO

24 50005-01-01 SOLICITUDES

1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA
ADICIONAL A LAS 10 INIC

31.000.00

744.000.00

\$744.000.00

SON: **SETECIENTOS CUARENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-171745- -00000-0000

Fecha: 2014-08-06 15:39:06
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 5

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: Info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

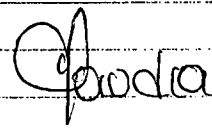
Agosto 4 de 2014 - 10:36:52

2

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
Dependencia:	Fecha: <u>14</u> / <u>08</u> / <u>06</u> AAAA MM DD	Recorrido:	
2020		4	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:			Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-171745	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD ☒
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: El cd anexo contiene un total de Archivos: (1) archivo en formato PDF, los cuales fueron procesados en el folio 4, correctamente 



No. 14-171745-00000-0000

Fecha: 2014-08-06 15:39:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 5

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

6

COMPUESTOS DE CARBAMATO Y PREPARACIÓN Y USO DE LOS **MISMOS**

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

- 5 La presente solicitud reivindica prioridad a la solicitud provisional de EE.UU. n° 61/631.558 presentada el 6 de enero de 2012, que se incorpora por este documento por referencia en su totalidad.

Antecedentes

- 10 La monoacilglicerol lipasa (MAGL) es una enzima primaria responsable de hidrolizar endocannabinoides tales como 2-AG (2-araquidonoilglicerol), un lípido basado en araquidonato, en el sistema nervioso. El sistema endocannabinoide regula una variedad de procesos fisiológicos, que incluyen, por ejemplo, apetito, sensación de dolor, inflamación y memoria. Además, trastornos tales como obesidad, dolor crónico, ansiedad y depresión se han ligado a la regulación de las actividades de señalización del sistema endocannabinoide.

 Por ejemplo, los compuestos que modulan MAGL pueden ser útiles en estimular las actividades de señalización mediadas por 2-AG, y trastornos asociados a tales actividades de señalización, que incluyen dolor, inflamación, trastornos metabólicos y similares.

- 20 Sin embargo, los compuestos que modulan MAGL han carecido hasta la fecha normalmente de la selectividad requerida para uso general como agentes farmacéuticamente aceptables *in vivo*, particularmente agentes que son selectivos con respecto a ácido graso amida hidrolasa (FAAH), una enzima que hidroliza *N*-araquidonoil etanolamida (AEA) primaria. La alteración genética o farmacológica de FAAH puede producir uno o más efectos conductuales dependientes de cannabinoides, por ejemplo, inflamación, ansiedad, depresión o reducción en la sensación de dolor.

- 30 Además, se ha descubierto recientemente que MAGL y sus productos de ácido graso libres están regulados por incremento en células cancerosas agresivas y en tumores primarios, en los que regula una red de ácidos grasos que promueve la migración de células cancerosas y el crecimiento tumoral. Por tanto, nuevos inhibidores selectivos de MAGL pueden ser útiles en el tratamiento de cánceres.

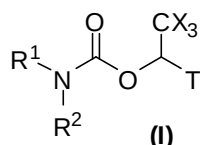
- 35 El dominio 6 de serina hidrolasa α - β -hidrolasa (ABHD6) es otro mediador de lípidos y también puede controlar la acumulación y eficacia de 2-AG en receptores de cannabinoides. ABHD6 puede ser una etapa limitante de la velocidad de señalización de 2-AG y así es un miembro del sistema de señalización de endocannabinoides. Por tanto,

ABHD6 también puede ser una diana útil para trastornos dependientes de cannabinoides, solos o conjuntamente con MAGL y/u otra serina hidrolasa.

Resumen

La presente divulgación proporciona, por ejemplo, compuestos y composiciones que pueden ser moduladores de MAGL y/o ABHD6, y su uso como agentes medicinales, procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos desvelados como al menos un principio activo. La divulgación también proporciona el uso de compuestos desvelados como medicamentos y/o en la fabricación de medicamentos para la inhibición de la actividad de MAGL y/o ABHD6 en animales de sangre caliente tales como seres humanos.

En una realización, en el presente documento se proporcionan compuestos representados por la fórmula I:



o sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, ésteres o profármacos de los mismos, en la que R¹, R², T y X son como se definen en el presente documento.

La divulgación también proporciona procedimientos para tratar indicaciones tales como dolor, cáncer por tumor sólido u obesidad mediante la administración de un compuesto desvelado. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto desvelado y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada

La presente divulgación se refiere, al menos en parte, a moduladores o inhibidores de MAGL y/o ABHD6. Por ejemplo, en el presente documento se proporcionan compuestos que pueden inhibir MAGL y/o ABHD6.

Las características y otros detalles de la divulgación se describirán ahora más particularmente. Antes de la descripción adicional, ciertos términos empleados en la memoria descriptiva, ejemplos y reivindicaciones adjuntas se recogen aquí. Estas definiciones deben leerse en vista del resto de la divulgación y como se entiende por un experto en la materia. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente es entendido por un experto habitual en la materia.

Definiciones

“Tratar” incluye cualquier efecto, por ejemplo, disminución, reducción,

modulación o eliminación, que produce la mejora de la afección, enfermedad, trastorno y similares.

El término “alquenilo” como se usa en el presente documento se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado insaturado que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Grupos alquenilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, un grupo lineal o ramificado de 2-6 o 3-4 átomos de carbono, denominados en el presente documento alquenilo C_{2-6} y alquenilo C_{3-4} , respectivamente. Grupos alquenilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, etc.

El término “alcoxi” como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado unido a oxígeno (alquil-O-). Grupos alcoxi a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, grupos alcoxi de 1-6 o 2-6 átomos de carbono, denominados en el presente documento alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{2-6} , respectivamente. Grupos alcoxi a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, isopropoxi, etc.

El término “alcoxialquilo” como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado unido a oxígeno, unido a un segundo grupo alquilo lineal o ramificado (alquil-O-alquil-). Grupos alcoxialquilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, grupos alcoxialquilo en los que cada uno de los grupos alquilo contiene independientemente 1-6 átomos de carbono, denominados en el presente documento alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} . Grupos alcoxialquilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, metoximetilo, 2-metoxietilo, 1-metoxietilo, 2-metoxipropilo, etoximetilo, 2-isopropoxietilo, etc.

El término “alquioxicarbonilo” como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado unido a oxígeno, unido a un grupo carbonilo (alquil-O-C(O)-). Grupos alcoxicarbonilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, grupos alcoxicarbonilo de 1-6 átomos de carbono, denominados en el presente documento alcoxicarbonilo C_{1-6} . Grupo alcoxicarbonilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, etc.

El término “alqueniloxi” usado en el presente documento se refiere a un grupo alquenilo lineal o ramificado unido a oxígeno (alquenil-O-). Grupos alqueniloxi a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, grupos con un grupo alquenilo de 3-6 átomos de carbono, denominados en el presente documento alqueniloxi C_{3-6} . Grupos “alqueniloxi” a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, aliloxi, buteniloxi, etc.

El término “alquiniloxi” usado en el presente documento se refiere a un grupo alquinilo lineal o ramificado unido a oxígeno (alquinil-O). Grupos alquiniloxi a modo

de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, grupos con un grupo alquinilo de 3-6 átomos de carbono, denominados en el presente documento alquiniloxi C_{3-6} . Grupos alquiniloxi a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, propiniloxi, butiniloxi, etc.

El término “alquilo” como se usa en el presente documento se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado saturado. Grupos alquilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, hidrocarburos lineales o ramificados de 1-6, 1-4 o 1-3 átomos de carbono, denominados en el presente documento alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-3} , respectivamente. Grupos alquilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-2-butilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, etc.

El término “alquilcarbonilo” como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado unido a un grupo carbonilo (alquil-C(O)-). Grupos alquilcarbonilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilcarbonilo de 1-6 átomos, denominados en el presente documento grupos alquil C_{1-6} -carbonilo. Grupos alquilcarbonilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, acetilo, propanoílo, isopropanoílo, butanoílo, etc.

El término “alquinilo” como se usa en el presente documento se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado insaturado que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Grupos alquinilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, grupos lineales o ramificados de 2-6 o 3-6 átomos de carbono, denominados en el presente documento alquinilo C_{2-6} y alquinilo C_{3-6} , respectivamente. Grupos alquinilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, metilpropinilo, etc.

El término “arilo” como se usa en el presente documento se refiere a un sistema de anillos carbocíclicos mono- o bicíclicos con 3-14 átomos de carbono que tiene uno o dos anillos aromáticos que incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo y similares.

El término “carbonilo” como se usa en el presente documento se refiere al radical -C(O)-.

El término “ciano” como se usa en el presente documento se refiere al radical -CN.

El término “cicloalcoxi” como se usa en el presente documento se refiere a un grupo cicloalquilo unido a oxígeno (cicloalquil-O-). Grupos cicloalcoxi a modo de

ejemplo incluyen, pero no se limitan a, grupos cicloalcoxi de 3-7 átomos de carbono, denominados en el presente documento grupos cicloalcoxi C₃₋₇. Grupos cicloalcoxi a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclohexiloxi, etc.

5 Los términos “cicloalquilo” o un “grupo carbocíclico” como se usa en el presente documento se refiere a un grupo de hidrocarburo saturado o parcialmente insaturado de, por ejemplo, 3-7, 3-6 o 4-6 carbonos, denominados en el presente documento, por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquilo C₄₋₆, respectivamente. Grupos cicloalquilo a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclohexilo, ciclopentilo,
10 ciclopentenilo, ciclobutilo o ciclopropilo.

Los términos “halo” o “halógeno” como se usan en el presente documento se refieren a F, Cl, Br o I.

Los términos “heteroarilo” o “grupo heteroaromático” como se usan en el presente documento se refieren a un sistema de anillos de 5-6 miembros aromáticos
15 monocíclicos que contienen uno o más heteroátomos, por ejemplo, uno a tres heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Cuando sea posible, dicho anillo de heteroarilo puede ligarse al radical adyacente mediante carbono o nitrógeno. Ejemplos de anillos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furano, tiofeno, pirrol, tiazol, oxazol, oxadiazol, isotiazol, isoxazol, imidazol, indazol, pirazol, quinolina,
20 triazol, piridina o pirimidina, etc.

Los términos “heterociclilo” o “grupo heterocíclico” son reconocidos en la técnica y se refieren a estructuras de anillos de 4-7 miembros saturados o parcialmente insaturados o estructuras de anillos bicíclicos o espirocíclicos de 8-10 miembros cuyas estructuras de anillos incluyen uno a tres heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y
25 azufre. Cuando sea posible, los anillos de heterociclilo pueden ligarse al radical adyacente mediante carbono o nitrógeno. Un heterociclo puede condensarse con uno o más arilos, o anillos parcialmente insaturados o saturados. Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a, azetidina, benzodioxol, 2,8-diazaespiro[4,5]decan-1-ona, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazindihidrobenzofurano, dihidrofurano, dihidroisobenzofurano, 6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridina, indolina, morfolina, octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina, 8-oxa-2-azaespiro[4,5]decano, oxetano, 2,3-dihidrobenzofurano, piperazina, piperidina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tiomorfolina, etc.

El término “heterociclioxi” como se usa en el presente documento se refiere a
35 un grupo heterociclilo unido a oxígeno (heterocicli-O-).

El término “heteroariloxi” como se usa en el presente documento se refiere a un grupo heteroarilo unido a oxígeno (heteroaril-O-).

Los términos “hidroxi” e “hidroxilo” como se usan en el presente documento se refieren al radical -OH.

5 El término “oxo” como se usa en el presente documento se refiere al radical =O.

“Farmacéuticamente o farmacológicamente aceptable” incluye entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción inapropiada cuando se administran a un animal, o un ser humano, según convenga. Para administración humana, las preparaciones deben cumplir esterilidad, pirogenicidad y seguridad general y patrones de pureza según se requiera por la Oficina de patrones biológicos de la FDA.

15 El término “vehículo farmacéuticamente aceptable” o “excipiente farmacéuticamente aceptable” como se usa en el presente documento se refiere a todos y cada uno de disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes isotónicos y de retardo de la absorción y similares, que son compatibles con la administración farmacéutica. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es muy conocido en la técnica. Las composiciones también pueden contener otros compuestos activos que proporcionan funciones terapéuticas suplementarias, adicionales o potenciadas.

20 El término “composición farmacéutica” como se usa en el presente documento se refiere a una composición que comprende al menos un compuesto como se desvela en el presente documento formulado junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

25 “Individuo”, “paciente” o “sujeto” se usan indistintamente e incluyen cualquier animal, que incluye mamíferos, preferentemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado vacuno, ovejas, caballos o primates, y lo más preferentemente seres humanos. Los compuestos desvelados pueden administrarse a un mamífero, tal como un ser humano, pero también pueden administrarse a otros mamíferos tales como un animal en necesidad de tratamiento veterinario, por ejemplo, animales domésticos (por ejemplo, perros, gatos y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares). “Modulación” incluye antagonismo (por ejemplo, inhibición), agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial.

35 En la presente memoria descriptiva, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad del compuesto objeto que provocará la respuesta biológica

o médica de un tejido, sistema o animal (por ejemplo, mamífero o ser humano) que está siendo buscada por el investigador, veterinario, doctor médico u otro profesional clínico. Los compuestos de la invención se administran en cantidades terapéuticamente eficaces para tratar una enfermedad. Alternativamente, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto es la cantidad requerida para lograr un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado.

El término “sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)” como se usa en el presente documento se refiere a sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en compuestos usados en las composiciones. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que son básicas en la naturaleza pueden formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, que incluyen, pero no se limitan a, las sales malato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, saccarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-*bis*-(2-hidroxí-3-naftoato)). Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que son ácidos en la naturaleza pueden formar sales de base con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de tales sales incluyen sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, particularmente sales de calcio, magnesio, sodio, litio, cinc, potasio y hierro. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que incluyen un resto básico o ácido pueden también formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos. Los compuestos de la divulgación pueden contener tanto grupos ácidos como básicos; por ejemplo, un grupo amino y uno ácido carboxílico. En tal caso, el compuesto puede existir como una sal de adición de ácido, un ión bipolar o una sal de base.

Los compuestos de la divulgación pueden contener uno o más centros quirales y, por tanto, existen como estereoisómeros. El término “estereoisómeros” cuando se usa en el presente documento consiste en todos los enantiómeros o diaestereómeros. Estos compuestos pueden designarse por los símbolos “(+)”, “(-)”, “R” o “S”, dependiendo de la configuración de sustituyentes alrededor del átomo de carbono estereogénico, pero el experto reconocerá que una estructura puede indicar un centro quiral implícitamente. La

presente invención engloba diversos estereoisómeros de estos compuestos y mezclas de los mismos. Mezclas de enantiómeros o diaestereómeros pueden designarse “(±)” en la nomenclatura, pero el experto reconocerá que una estructura puede indicar un centro quiral implícitamente.

5 Los compuestos de la divulgación pueden contener uno o más dobles enlaces y, por tanto, existen como isómeros geométricos resultantes de la disposición de sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o disposición de sustituyentes alrededor de un anillo de cicloalquilo o heterocíclico. El símbolo $\equiv$ indica un enlace que puede ser un enlace sencillo, doble o triple como se describe en el
 10 presente documento. Sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono se designa que están en la configuración “Z” o “E” en la que los términos “Z” y “E” se usan según normas de la IUPAC. A menos que se especifique de otro modo, las estructuras que representan dobles enlaces engloban tanto los isómeros “E” como “Z”. Sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono alternativamente pueden
 15 denominarse “cis” o “trans”, en los que “cis” representa sustituyentes en el mismo lado del doble enlace y “trans” representa sustituyentes en lados opuestos del doble enlace.

Los enantiómeros y diaestereómeros individuales de los compuestos contemplados pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida comercialmente disponibles que contienen centros asimétricos o estereogénicos, o por
 20 preparación de mezclas racémicas seguido de procedimientos de resolución muy conocidos para aquellos expertos habituales en la materia. Estos procedimientos de resolución se ejemplifican por (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diaestereómeros por recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar, (2) formación de
 25 sales empleando un reactivo de resolución ópticamente activo, (3) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos sobre columnas de cromatografía de líquidos quirales o (4) resolución cinética usando reactivos químicos o enzimáticos estereoselectivos. También pueden resolverse mezclas racémicas en sus enantiómeros componentes por procedimientos muy conocidos tales como cromatografía de líquidos en fase quiral o
 30 cristalizando el compuesto en un disolvente quiral. Síntesis estereoselectivas, una reacción química o enzimática en la que un único reactante forma una mezcla desigual de estereoisómeros durante la creación de un nuevo estereocentro o durante la transformación de uno preexistente son muy conocidas en la técnica. Las síntesis estereoselectivas engloban tanto transformaciones enantio- como diastereoselectivas, y
 35 pueden implicar el uso de auxiliares quirales. Por ejemplos, véase Carreira y Kvaerno,

Classics in Stereoselective Synthesis, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

Los compuestos desvelados en el presente documento pueden existir en formas solvatadas, además de sin solvatar, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención englobe tanto formas solvatadas como sin solvatar. En una realización, el compuesto es amorfo. En una
5 realización, el compuesto es un único polimorfo. En otra realización, el compuesto es una mezcla de polimorfos. En otra realización, el compuesto está en una forma cristalina.

La invención también engloba compuestos isotópicamente marcados como se
10 desvela en el presente documento que son idénticos a aquellos citados en el presente documento, excepto que uno o más átomos están sustituidos con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico normalmente encontrado en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno,
15 carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede tener uno o más átomos de H sustituidos con deuterio.

Ciertos compuestos isotópicamente marcados desvelados (por ejemplo, aquellos marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución en tejido de compuesto y/o
20 sustrato. Los isótopos tritiados (es decir, ^3H) y de carbono-14 (es decir, ^{14}C) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, elevada semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos) y de ahí
25 que pueda preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos isotópicamente marcados de la invención pueden prepararse generalmente por los siguientes procedimientos análogos a los desvelados en los ejemplos en el presente documento sustituyendo un reactivo no isotópicamente marcado con un reactivo isotópicamente marcado.

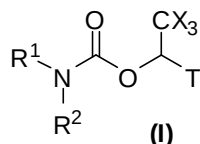
El término “profármaco” se refiere a compuestos que se transforman *in vivo* para
30 dar un compuesto desvelado o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto. La transformación puede producirse por diversos mecanismos (tales como por esterasa, amidasa, fosfatasa, metabolismo oxidativo y o reductor) en diversas localizaciones (tales como en la luz intestinal o con el tránsito del intestino, sangre o
35 hígado). Los profármacos son muy conocidos en la técnica (por ejemplo, véase Rautio,

Kumpulainen y col., Nature Reviews Drug Discovery 2008, 7, 255). Por ejemplo, si un compuesto de la invención o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo ácido con un grupo tal como alquilo (C_{1-8}), alquil (C_{2-12})-carboniloximetilo, 1-(alquilcarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alquilcarboniloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcoxycarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxycarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxycarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxycarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxycarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquil (C_{1-2})-aminoalquilo (C_{2-3}) (tal como β -dimetilaminoetilo), carbamoil-alquilo (C_{1-2}), N,N-dialquil (C_{1-2})-carbamoil-alquilo (C_{1-2}) y piperidino-, pirrolidino- o morfolino-alquilo (C_{2-3}).

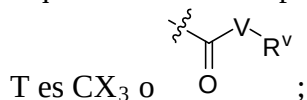
Similarmente, si un compuesto de la presente divulgación contiene un grupo funcional alcohol, un profármaco puede formarse por la sustitución del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como alquil (C_{1-6})-carboniloximetilo, 1-(alquil (C_{1-6})-carboniloxi)etilo, 1-metil-1-(alquil (C_{1-6})-carboniloxi)etilo, (alcoxi (C_{1-6})-carboniloximetilo, N-alcoxi (C_{1-6})-carbonilaminometilo, succinoílo, alquil (C_{1-6})-carbonilo, α -aminoalquil (C_{1-4})-carbonilo, arilalquilcarbonilo y α -aminoalquilcarbonilo, o α -aminoalquilcarbonil- α -aminoalquilcarbonilo en los que cada grupo α -aminoalquilcarbonilo está seleccionado independientemente de los L-aminoácidos que se producen naturalmente, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O\text{-alquilo } (C_{1-6}))_2$ o glicosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma de hemiacetal de un hidrato de carbono).

I. Compuestos de carbamato

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos tales como aquellos representados por la fórmula I:



en la que X está seleccionado independientemente, para cada aparición, de H, F, Cl o Br; en la que al menos tres apariciones de X son F;



V es O o NR^a ;

R^V está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo C_{3-6} , fenilo, heteroarilo y heterociclilo, o cuando R^a y R^V se presentan junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que puede tener un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o N; en el que alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$, fenilo, anillo heterocíclico y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, ciano, fenilo; y

en la que

a)

R^1 es $-\text{L}^1\text{-R}^6$;

R^2 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

L^1 es alqueno $\text{C}_1\text{-C}_6$ o un enlace;

R^6 está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, un heteroarilo mono o bicíclico y un heterociclo mono o bicíclico, en el que el heterociclo o heteroarilo tiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N; y R^6 está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, fenilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos independientemente seleccionados de R^c), fenilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos independientemente seleccionados de R^c), anilino (opcionalmente sustituido en un carbono con uno, dos o tres restos independientemente seleccionados de R^c), hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), alcoxi C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), $\text{R}^a\text{R}^b\text{N-}$, $\text{R}^a\text{R}^b\text{N-SO}_2\text{-}$, $\text{R}^a\text{R}^b\text{N-C(O)-}$, alquil $\text{C}_{1-6}\text{-C(O)NR}^a\text{-}$, $\text{R}^a\text{-S(O)}_w\text{-}$, $\text{R}^a\text{-S(O)}_w\text{-NR}^b\text{-}$ (en las que w es 0, 1 o 2), heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos independientemente seleccionados de R^c), o heteroarilo;

o

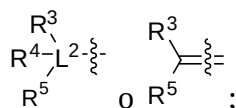
b)

R_1 y R_2 tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un resto seleccionado de:

un anillo heterocíclico de 4-7 miembros A; o

un anillo heterocíclico de 4-7 miembros B que tiene un nitrógeno adicional;

en el que un carbono del anillo A tiene un sustituyente representado por:



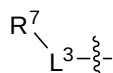
L^2 es alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-NR}^a$;

R^3 y R^5 están seleccionados cada uno independientemente de fenilo, naftilo, un heteroarilo mono o bicíclico y un heterociclo mono o bicíclico, en los que el heterociclo o heteroarilo tiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N; y en el que R^3 y R^5 pueden estar independientemente y opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro restos cada uno independientemente seleccionado de R^g ;

R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, hidroxilo, ciano o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_5$;

A está opcionalmente sustituido en otro carbono con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de R^d ;

el nitrógeno adicional del anillo B tiene un sustituyente representado por:



L^3 está seleccionado del grupo que consiste en: un enlace, alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$, -C(O)- , alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-C(O)-}$, $\text{C(O)-alquileo C}_1\text{-C}_6\text{-}$, $\text{NR}^a\text{-C(O)-alquileo C}_1\text{-C}_6\text{-}$, alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-O-C(O)-}$, $\text{-S(O)}_w\text{-}$ y alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-S(O)}_w\text{-}$ en las que w es 0, 1 o 2 y en las que alquileo $\text{C}_1\text{-C}_6$ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, ciano y un R^7 adicional, en la que si L^3 es $\text{-S(O)}_w\text{-}$, entonces R^7 no es H;

R^7 está seleccionado del grupo que consiste en: H, fenilo, naftilo, heteroarilo mono o bicíclico y heterociclilo mono o bicíclico, en el que el heteroarilo o el heterociclilo tiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N; en la que R^7 es opcionalmente restos con uno, dos, tres o cuatro restos cada uno independientemente seleccionado de R^h ;

B está opcionalmente sustituido en uno o más carbonos con uno, dos, tres o cuatro restos cada uno independientemente seleccionado de R^d ;

R^a y R^b pueden seleccionarse independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-3} ; en los que alquilo C_{1-3} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, heterociclo y fenilo;

o R^a y R^b , cuando se presentan junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros o un heterociclo bicíclico de 9-10 miembros o anillo espirocíclico, que puede tener un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o N; en los que el anillo heterocíclico de 4-6 miembros o heterociclo bicíclico de 9-10 miembros o espirociclo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, alquilo C_{1-6} , $-S(O)_w$ -alquilo C_{1-6} (en la que w es 0, 1 o 2), hidroxilo, $-NH_2$, $-NH$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} y $NH-C(O)$ -alquilo C_{1-6} ;

R^c está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), alquenilo C_{2-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos), alquinilo C_{2-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos), cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos), R^aR^bN -, $R^aR^bN-SO_2$ -, $R^aR^bN-C(O)$ -, $R^a-C(O)-NR^a$ -, $R^a-C(O)$ -, $R^a-S(O)_w-NR^b$ - (en la que w es 0, 1 o 2) o $R^a-S(O)_w$ - (en la que w es 0, 1 o 2).

R^d está seleccionado del grupo que consiste en: alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, o hidroxilo) o $R^aR^bN-C(O)$ -;

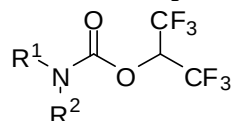
R^g está seleccionado del grupo que consiste en: halógeno, fenilo, feniloxi, anilino, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), cicloalquilo C_{3-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), alquenilo C_{2-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), alquinilo C_{2-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo) alcoxi C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), $R^a-C(O)NR^a$ -, R^aR^bN -, $R^aR^bN-SO_2$ -, $R^a-S(O)_w$ - (en la que w es 0, 1 o 2), $R^a-SO_2-NR^b$ -, $R^aR^bN-C(O)$ -, heterociclo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos cada uno independientemente seleccionado de R^c y conectado a R^3 o R^5 mediante un carbono o heteroátomo) o heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos cada uno independientemente seleccionado de R^c y conectado a R^3 o R^5 mediante un carbono o heteroátomo), o dos grupos R^g adyacentes junto con los carbonos a los que están unidos pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo heterocíclico o de heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 0, 1 o 2 halógenos seleccionados de F o

Cl y que puede tener uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de O, S o N;

R^h está seleccionado del grupo que consiste en: halógeno, fenilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos cada uno independientemente seleccionado de R^c), fenilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos cada uno independientemente seleccionado de R^c), hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), alqueno C_{2-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), alquino C_{2-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), alcoxi C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), R^aR^bN- , $R^a-C(O)NR^a-$, $R^aR^bN-SO_2-$, $R^aR^bN-C(O)-$, $R^a-S(O)_w-$ (en la que w es 0, 1 o 2), $R^a-SO_2-NR^b-$, heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos cada uno independientemente seleccionado de R^c y conectado a R^7 mediante un carbono o heteroátomo), heterociclo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos cada uno independientemente seleccionado de R^c , y conectado a R^7 mediante un carbono o heteroátomo), o heteroariloxi (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos cada uno independientemente seleccionado de R^c), o dos grupos R^h adyacentes junto con los carbonos a los que están unidos pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo heterocíclico o de heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 0, 1 o 2 halógenos seleccionados de F o Cl y que puede tener uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de O, S o N;

y sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

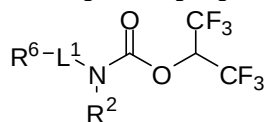
En algunas realizaciones, T es CX_3 y/o R^V está seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, bencilo y fenilo. Por ejemplo, en el presente documento se contemplan compuestos representados por la fórmula I en la que al menos uno, dos o tres apariciones de X es halógeno, por ejemplo, en la que al menos dos apariciones de X es halógeno, o tres apariciones de X es halógeno, por ejemplo, en la que X para al menos una, dos o tres, o al menos una manifestación, es flúor. En algunas realizaciones, por ejemplo, la fórmula I puede representarse por:



en la que R^1 y R^2 se proporcionan anteriormente; por ejemplo, en la que R^1 y R^2 tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo

heterocíclico de 4-7 miembros, por ejemplo, anillo B como se ha descrito anteriormente, que tiene un nitrógeno adicional que puede estar sustituido como se describe en el presente documento.

En otra realización, un compuesto proporcionado se representa por:



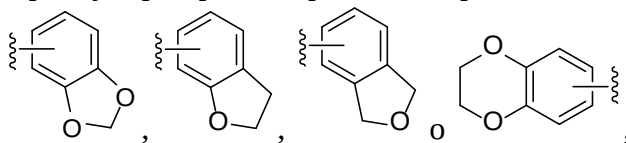
en la que:

R^2 es H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

L^1 es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$; y

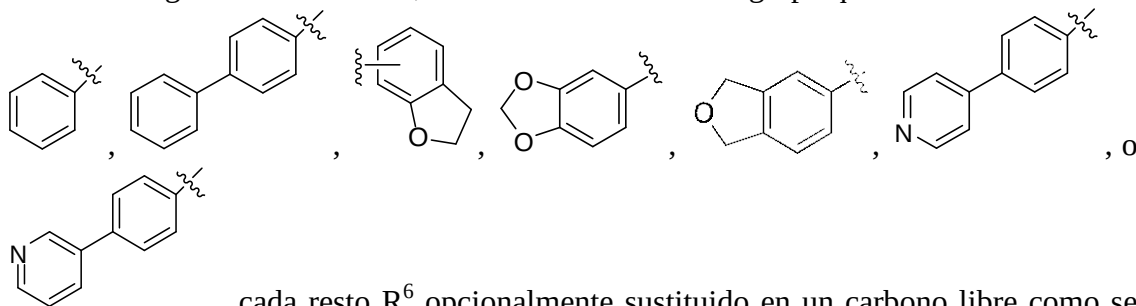
R^6 está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, indanilo, benzodioxol, benzoxazol, benzoisoxazol, bencimidazol, benzotriazol, oxadiazol, indazol, isooxazol, quinolina, isoquinolina, piridina, pirazina, pirimidina, tienilo, tiazol, benzotiofeno, indol, benzotiadiazol, pirazol o 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina en la que R^6 puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro restos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, fenilo (opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, metilo o CF_3), feniloxi, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, o hidroxilo), alcoxi C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, o hidroxilo), $\text{R}^a\text{R}^b\text{N-}$, $\text{R}^a\text{R}^b\text{N-SO}_2\text{-}$, $\text{R}^a\text{-S(O)}_w\text{-}$ (en la que *w* es 0, 1 o 2), $\text{R}^a\text{-S(O)}_w\text{-NR}^b\text{-}$ (en la que *w* es 0, 1 o 2), $\text{R}^a\text{R}^b\text{N-C(O)-}$, alquil $\text{C}_{1-6}\text{-C(O)NR}^a\text{-}$, heteroarilo (opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}), o heteroariloxi.

Por ejemplo, R^6 puede ser, por ejemplo, fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo, metoxi, piridina (opcionalmente sustituida con metilo), fenilo, o feniloxi. R^6 , por ejemplo, puede representarse por uno de:



y/o R^2 es metilo o etilo. L^1 puede ser, en ciertas realizaciones, $-\text{CH}_2-$.

En algunas realizaciones, R^6 está seleccionado del grupo que consiste en:



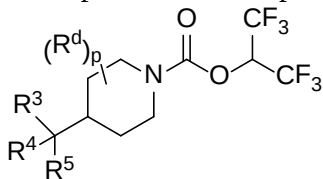
, cada resto R^6 opcionalmente sustituido en un carbono libre como se ha descrito anteriormente.

En otras realizaciones, R^1 y R^2 tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros A en el que un carbono del anillo A tiene un sustituyente representado por:

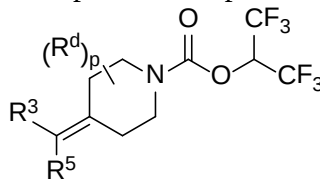


, en la que R^3 , R^4 , R^5 son como se han descrito anteriormente. Por

ejemplo, compuestos contemplados pueden representarse por:

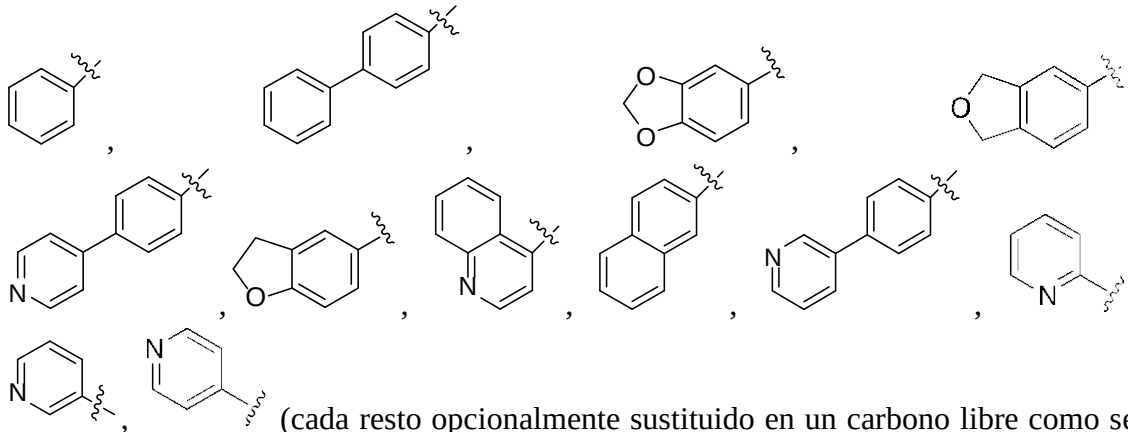


(IIa) o



(IIb), por ejemplo, en

las que R^3 y R^5 se describen anteriormente, o por ejemplo, cada uno se selecciona independientemente del grupo que consiste en:



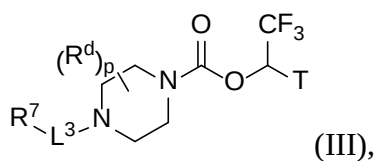
(cada resto opcionalmente sustituido en un carbono libre como se ha descrito anteriormente) ; y

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

R^d está seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, o hidroxilo) o $R^a R^b N-C(O)-$;

En algunas realizaciones, R^4 de fórmula I o IIa puede seleccionarse del grupo que consiste en H, hidroxilo y metoxi. En realizaciones adicionales u otras realizaciones, R^1 y R^2 tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros B que tiene un nitrógeno adicional (en el que el anillo B puede estar sustituido en un carbono y/o nitrógeno como se describe en el presente documento).

También se contempla en el presente documento un compuesto representado por:



en la que

p es 0, 1 o 2;

T está seleccionado del grupo que consiste en $-C(O)-O$ -metilo, $-C(O)-O$ -etilo, $-C(O)-O$ -*iso*-propilo, $-C(O)-O$ -*terc*-butilo, $-C(O)-O$ -bencilo y $-C(O)-O$ -fenilo y CX_3 , en la que X para cada aparición es H o un halógeno (por ejemplo, F);

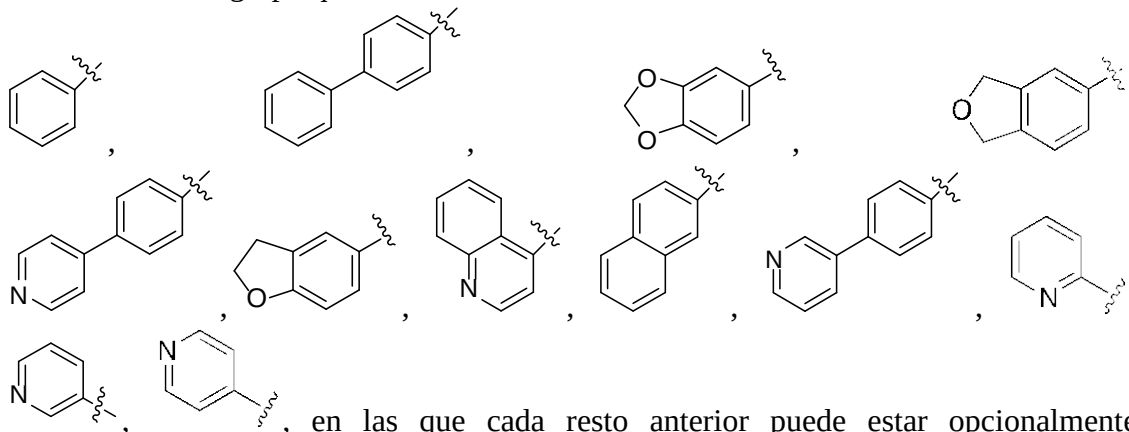
L^3 se proporciona anteriormente, por ejemplo, en la que L^3 es $-CH$ (fenil)-, $-CH$ (heteroaril)- o $-CH$ (heterociclo)-, o por ejemplo, L^3 está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, alquileo C_1-C_3 (o por ejemplo, alquileo C_1-C_2 o $-CH_2-$), $-C(O)-$, $-CH-C(O)-NH$, $-S(O)_w-$ (por ejemplo, $-S(O)_2-$) y alquileo $C_1-C_6-S(O)_w-$ (por ejemplo, alquileo $C_1-C_2-S(O)_w-$) en las que w es 0, 1 o 2 y en las que alquileo C_1-C_3 (o por ejemplo, $-CH_2-$), por ejemplo, está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en: fenilo, bifenilo, feniloxifenilo (cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, o hidroxilo), heteroarilo mono o bicíclico que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N); R^d se proporciona anteriormente, y

R^7 está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, bifenilo, feniloxifenilo, heteroarilo mono o bicíclico o anillo heterocíclico mono o bicíclico, en el que el heteroarilo o el anillo heterocíclico tiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N; en la que R^7 está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, fenilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, metilo, etilo, propilo, t-butilo, ciano o CF_3), feniloxi, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, o hidroxilo), alcoxi C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos), R^aR^bN- , $R^aR^bN-SO_2-$, $R^a-S(O)_w-NR^b-$ (en la que w es 0, 1 o 2), $R^aR^bN-C(O)-$, alquil $C_{1-6}-C(O)NR^a-$, heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado de alquilo C_{1-6} o halógeno), o heteroariloxi (opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado de alquilo C_{1-6} o halógeno), y sales farmacéuticamente aceptables y estereoisómeros de los mismos.

En ciertas realizaciones, L^3 puede ser $-CH-R^{10}$ (de, por ejemplo, fórmula I o III) en la que R^{10} se selecciona del grupo que consiste en fenilo, naftilo, indanilo,

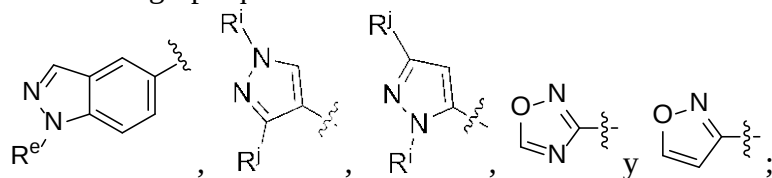
benzodioxol, benzoxazol, benzoisoxazol, bencimidazol, benzotriazol, oxadiazol, indazol, isooxazol, quinolina, isoquinolina, piridina, pirazina, pirimidina, tienilo, tiazol, benzotiofeno, indol, benzotiadiazol, pirazol o 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina, en la que R^{10} puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos cada uno
 5 independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, fenilo (opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, metilo, metoxi o CF_3), feniloxi (opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, metilo o CF_3), hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, o hidroxilo), alcoxi C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), $R^a R^b N$ -,
 10 $R^a R^b N-SO_2$ -, $R^a-S(O)_w-NR^b$ - (en la que w es 0, 1 o 2), $R^a R^b N-C(O)$ -, alquil $C_{1-6}-C(O)NR^a$ -, heteroarilo (opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}) o heteroariloxi. En otras realizaciones, L^3 está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, $-CH_2-$, $-S(O)_2-$ o $-C(O)-$.

Por ejemplo, en ciertas realizaciones, R^7 y/o R^{10} de fórmula I o III pueden
 15 seleccionarse del grupo que consiste en



, en las que cada resto anterior puede estar opcionalmente sustituido en un carbono libre con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de R^h , descritos anteriormente.
 20

En otras realizaciones, R^7 y/o R^{10} de fórmula I o III (o R^3 y/o R^5 de fórmula II) pueden seleccionarse del grupo que consiste en:



en las que

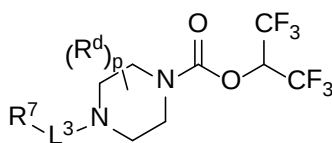
25 R^e está seleccionado del grupo que consiste en H, fenilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos) y

alcoxi C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos) y alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos);

Rⁱ y R^j pueden estar independientemente seleccionados del grupo que consiste en: H, CH₃, alquilo C₂₋₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos independientemente seleccionados de R^c), fenilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos independientemente seleccionados de R^c) y cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos independientemente seleccionados de R^c), en los que R^c se describe anteriormente. Se entiende que cada resto anterior también puede estar opcionalmente sustituido en un carbono libre, si está presente, con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de R^h, descritos anteriormente.

En ciertas realizaciones, R⁷ puede seleccionarse del grupo que consiste en fenilo, naftilo, indanilo, indazol, isooxazol, quinolina, isoquinolina, piridina, pirazina, pirimidina, tienilo, tiazol, benzotiofeno, indol, benzotiadiazol, pirazol o 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina, y R⁷ puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, fenilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, metilo, etilo, propilo, t-butilo, ciano o CF₃), feniloxi, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, o hidroxilo), alcoxi C₁₋₆, R^aR^bN-, R^aR^bN-SO₂-, R^a-S(O)_w-NR^b- (en la que w es 0, 1 o 2), R^aR^bN-C(O)-, alquil C₁₋₆-C(O)NR^a-, heterociclo (opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆), heteroarilo (opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆) o heteroariloxi.

También se contempla en el presente documento un compuesto representado por:



en la que:

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

R^d está seleccionado independientemente para cada aparición del grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos) y R^aR^bN-C(O)-;

L³ está seleccionado del grupo que consiste en: un enlace, alquilenos C₁-C₆-, -C(O)-, alquilenos C₁-C₆-C(O)-, alquilenos C₁-C₆-O-C(O)-, NR^a-C(O)- alquilenos C₁-C₆-, -S(O)_w- y alquilenos C₁-C₆-S(O)_w- en las que w es 0, 1 o 2, y en las que alquilenos C₁-

C₆ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, ciano y un R⁷ adicional;

R⁷ está seleccionado del grupo que consiste en: H, fenilo, naftilo, heteroarilo mono o bicíclico, o heterociclo mono o bicíclico, en los que el heteroarilo o heterociclo tiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N; en la que R⁷ está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, fenilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos cada uno independientemente seleccionado de R^c), feniloxi (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos cada uno independientemente seleccionado de R^c), hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), alquenilo C₂₋₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), alcoxi C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), R^aR^bN-, R^a-C(O)NR^a-, R^aR^bN-SO₂-, R^aR^bN-C(O)-, R^a-S(O)_w- (en la que w es 0, 1 o 2), R^a-S(O)_w-NR^b- (en la que w es 0, 1 o 2), heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos cada uno independientemente seleccionado de R^c) o heteroariloxi (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos cada uno independientemente seleccionado de R^c);

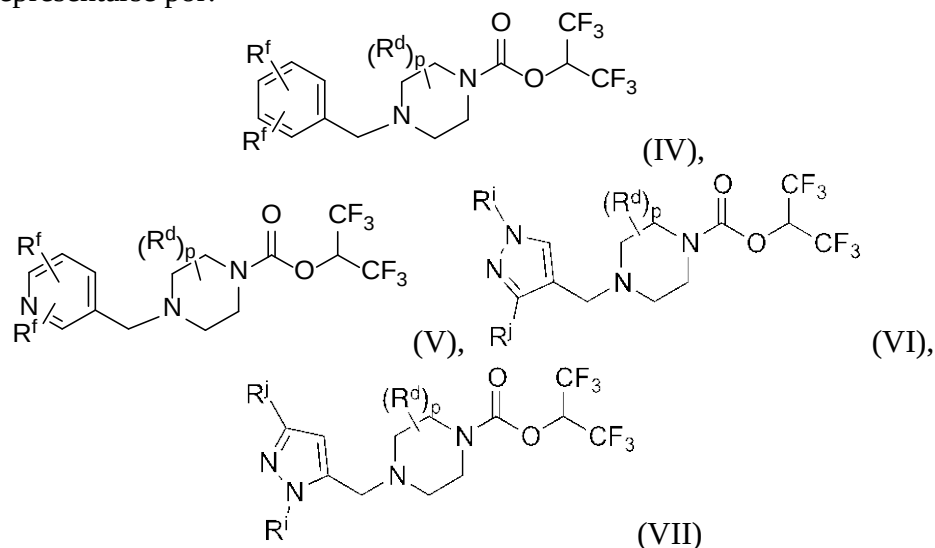
R^a y R^b pueden seleccionarse independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₃; en el que alquilo C₁₋₃ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, heterociclo y fenilo;

o R^a y R^b, cuando se presentan junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros o un heterociclo bicíclico de 9-10 miembros o anillo espirocíclico, que puede tener un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o N; en los que el anillo heterocíclico de 4-6 miembros o heterociclo bicíclico de 9-10 miembros o espirociclo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, alquilo C₁₋₆, -S(O)_w-alquilo C₁₋₆ (en la que w es 0, 1 o 2), hidroxilo, -NH₂ y NH-C(O)-alquilo C₁₋₆;

R^c está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), alquenilo C₂₋₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos), cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos), R^aR^bN-, R^aR^bN-SO₂-, R^aR^bN-C(O)-, R^a-C(O)-, R^a-C(O)-NR^a-; R^a-S(O)_w-NR^b- (en la que w es 0, 1 o 2) o R^a-S(O)_w- (en la que w es 0, 1 o 2).

En una realización, un compuesto proporcionado en el presente documento

puede representarse por:



5 en las que p es 0, 1, 2, 3 o 4;

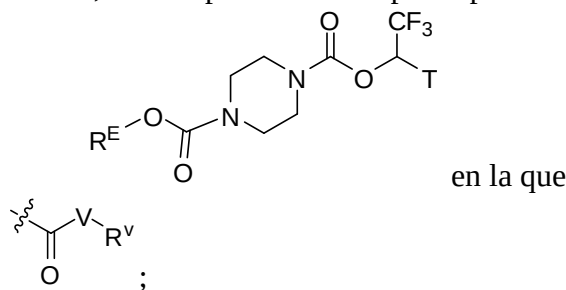
R^d está seleccionado independientemente para cada aparición del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos) y $R^a R^b N-C(O)-$ en la que R^a y R^b pueden seleccionarse independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-3} ; en el que alquilo C_{1-3} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, heterociclo y fenilo; o R^a y R^b junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros o un anillo heterocíclico bicíclico de 9-10 miembros o espirociclo, que puede tener un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o N; en el que el anillo heterocíclico de 4-6 miembros o anillo heterocíclico bicíclico de 9-10 miembros o espirociclo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, alquilo C_{1-6} , hidroxilo, $-NH_2$, $-S(O)_w$ -alquilo C_{1-6} (en la que w es 0, 1 o 2), alquil $C_{1-6}-C(O)-$ y $NH-C(O)-$ alquilo C_{1-6} ;

R^f está seleccionado independientemente para cada aparición de H, $R^a R^b N-$, $R^a R^b N-C(O)-$, fenoxi, fenilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos o metilo); piridinilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos o metilo) halógeno, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos) y alcoxi C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos) en las que R^a y R^b pueden seleccionarse independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-3} ; en el que alquilo C_{1-3} puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, heterociclo y fenilo; o R^a y R^b junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros o un anillo heterocíclico bicíclico de 9-10

miembros o espirociclo, que puede tener un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o N; en el que el anillo heterocíclico de 4-6 miembros o heterocíclico bicíclico de 9-10 miembros o espirociclo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, -NH₂, -S(O)_w-alquilo C₁₋₆ (en la que w es 0, 1 o 2), alquil C₁₋₆-C(O)- y NH-C(O)-alquilo C₁₋₆;

Rⁱ y R^j puede estar independientemente seleccionados del grupo que consiste en: H, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos independientemente seleccionados de R^c), fenilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos independientemente seleccionados de R^c) y cicloalquilo C₃₋₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos independientemente seleccionados de R^c), en el que R^c se describe anteriormente. Se entiende que cada resto anterior también puede estar opcionalmente sustituido en un carbono libre, si está presente, con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de R^h, descritos anteriormente y sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por ejemplo, un R_f puede ser un anillo heterocíclico seleccionado de piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo y pirazol en, por ejemplo, el compuesto IV.

En otra realización, un compuesto contemplado puede representarse por:



20 T es CX₃ o ;

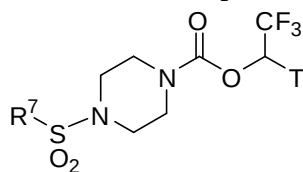
X es independientemente para cada aparición halógeno o H;

V es O o NR^a;

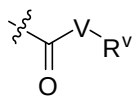
R^V está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, fenilo y heterociclilo; en el que alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, fenilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, fenilo y heterociclilo;

R^E está seleccionado del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₆, heterociclilo o fenilo; en la que R^E está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, nitro, alquilo C₁₋₆, fenilo y heterociclilo; y estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En el presente documento se contempla un compuesto representado por:



; en la que



T es CX₃ o

X es independientemente para cada aparición halógeno o H;

5 V es O o NR^a;

R^V está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, fenilo y heterociclilo; en el que alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, fenilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, fenilo y heterociclilo;

10 R⁷ está seleccionado del grupo que consiste en: H, fenilo, naftilo, un heteroarilo mono o bicíclico que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N, o un heterociclo mono o bicíclico que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N; en la que R⁷ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, fenilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos cada uno independientemente seleccionado de R^c), feniloxi (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos cada uno independientemente seleccionado de R^c), hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), alquenilo C₂₋₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), alcoxi C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), R^aR^bN-, R^a-C(O)NR^a-, R^aR^bN-SO₂-, R^aR^bN-C(O)-, R^a-S(O)_w- (en la que w es 0, 1 o 2), R^a-S(O)_w-NR^b- (en la que w es 0, 1 o 2), heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos cada uno independientemente seleccionado de R^c) o heteroariloxi (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos cada uno independientemente seleccionado de R^c);

25 R^a y R^b pueden seleccionarse independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₃; en los que alquilo C₁₋₃ puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de flúor, ciano, oxo e hidroxilo;

30 o

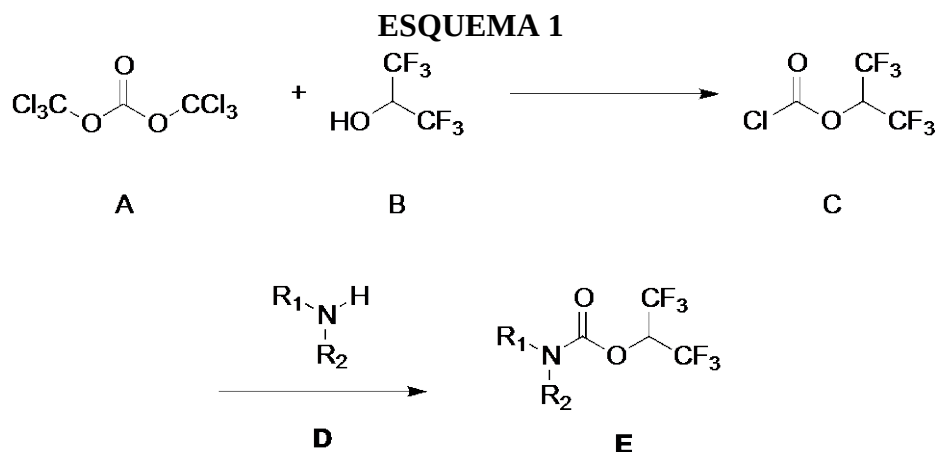
R^a y R^b, cuando se presentan junto con el nitrógeno al que están unidos, pueden

formar un anillo heterocíclico de 4-6 miembros, que puede tener un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o N; en los que el anillo heterocíclico de 4-6 miembros puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en flúor, ciano, oxo o hidroxilo;

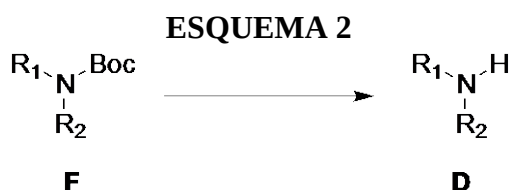
5 R^c está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), alquenilo C_{2-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos), cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos), R^aR^bN- , $R^aR^bN-SO_2-$, $R^aR^bN-C(O)-$, $R^a-S(O)_w-NR^b-$ (en la que w es 0, 1 o 2) o $R^a-S(O)_w-$ (en la que w es 0, 1 o 2); y sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los procedimientos de preparación de los compuestos descritos en el presente documento se proporcionan a continuación con referencia a modo de ejemplo a los Esquemas 1-15. En las reacciones descritas más adelante puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos (tales como grupos hidroxilo, amino, tio o carboxilo) para
15 evitar su participación no deseada en las reacciones. La incorporación de tales grupos, y los procedimientos requeridos para introducirlos y eliminarlos, son conocidos para aquellos expertos en la materia [por ejemplo, véase Greene, Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2^a ed. (1999)]. Materiales de partida usados en los siguientes esquemas pueden comprarse o prepararse mediante procedimientos descritos en la
20 bibliografía química, o por adaptaciones de los mismos, usando procedimientos conocidos por aquellos expertos en la materia. El orden en el que las etapas se realizan puede variar dependiendo de los grupos introducidos y los reactivos usados, pero sería evidente para aquellos expertos en la materia.

Una estrategia sintética general usada para preparar los compuestos de
25 carbamato de fórmula I se representa en el Esquema 1. El cloroformiato de hexafluoroisopropilo activado **C** puede prepararse haciendo reaccionar hexafluoroisopropanol **B** con trifosgeno **A** en presencia de una base tal como diisopropiletilamina o 2,6-lutidina con dimetilaminopiridina catalítica en un disolvente tal como cloruro de metileno o acetonitrilo. El grupo $-NR^1R^2$ deseado (en el que R^1 y
30 R^2 se describen anteriormente) del carbamato puede instalarse haciendo reaccionar el cloroformiato activado con la amina **D** apropiada. Los grupos R^1 y R^2 específicos se seleccionan basándose en los grupos deseados en el producto de carbamato final **E**.

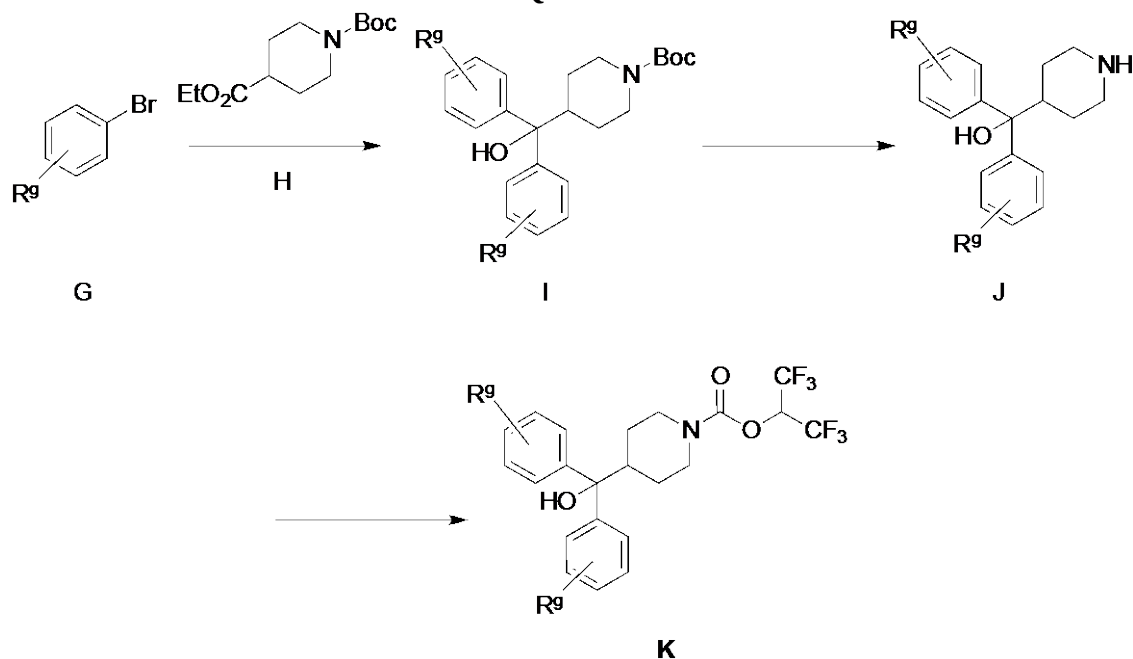


El Esquema 2 proporciona un procedimiento de síntesis a modo de ejemplo para preparar el material de partida de amida utilizado en el Esquema 1. El sustituyente de amina deseado **C** se deriva de la variante protegida con Boc **F**. La eliminación del grupo Boc se logra haciendo reaccionar la amina protegida con Boc con *N*-metilmorfolina y yodotrimetilsilano o alternativamente mediante tratamiento con una disolución 4 N de HCl en dioxano en un disolvente tal como CH₂Cl₂ a temperaturas que oscilan de 0 a 25 °C o mediante tratamiento con ácido trifluoroacético en un disolvente tal como CH₂Cl₂.



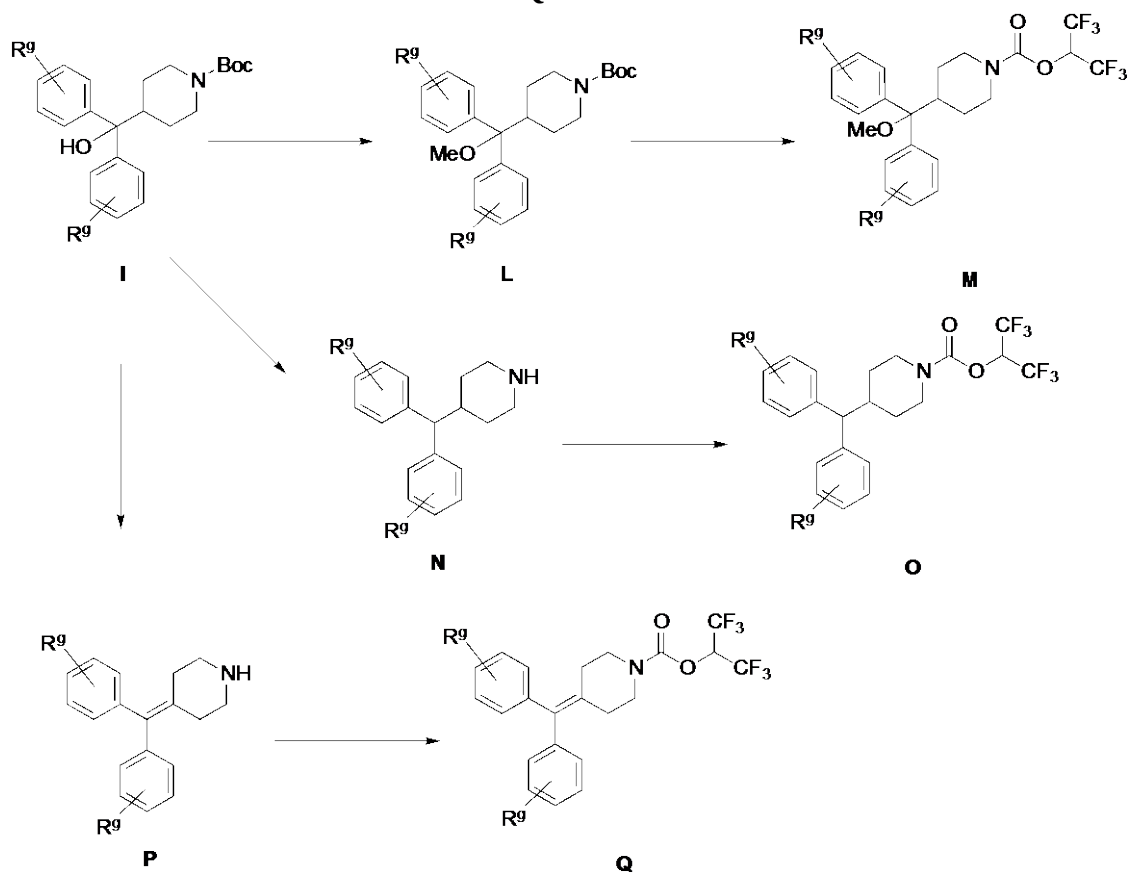
El Esquema 3 proporciona un procedimiento de síntesis a modo de ejemplo detallado para preparar derivados de carbamato que tienen un grupo piperidina de estructura general **K**. Puede obtenerse bromuro de arilo **G** de fuentes comerciales y convertirse en aril-litio usando *tert*-butil-litio a temperaturas reducidas. La reacción del aril-litio con el éster **H** proporciona el alcohol **I**. El alcohol **I** puede convertirse en el producto intermedio **J** según el protocolo representativo descrito en el Esquema 2. R^g se describe anteriormente. Los compuestos de la estructura general **K** pueden prepararse según el protocolo representativo descrito anteriormente para el Esquema 1. Química similar puede estar ejecutarse usando bromuros de heteroarilo.

ESQUEMA 3



El Esquema 4 proporciona un procedimiento de síntesis a modo de ejemplo detallado para preparar carbamatos de estructura general **M**, **O** y **Q**. R^8 se describe anteriormente. El producto intermedio **I** puede convertirse en el éter metílico mediante tratamiento con NaH o base similar y yoduro de metilo en un disolvente tal como THF para producir el producto intermedio **L**. El producto intermedio **L** puede convertirse en el producto **M** según los protocolos representativos descritos en los Esquemas 1 y 2 anteriores. Alternativamente, el producto intermedio **I** puede convertirse en **N** mediante tratamiento con Et_3SiH seguido de ácido trifluoroacético. El producto intermedio **N** puede convertirse en el producto **O** según los protocolos representativos descritos en el Esquema 1 anterior. Adicionalmente, el producto intermedio **I** puede convertirse en **P** usando ácido trifluoroacético en un disolvente tal como CH_2Cl_2 . La conversión de **P** a los productos deseados **Q** puede lograrse según los protocolos representativos descritos en el Esquema 1. Puede ejecutarse química similar usando bromuros de heteroarilo.

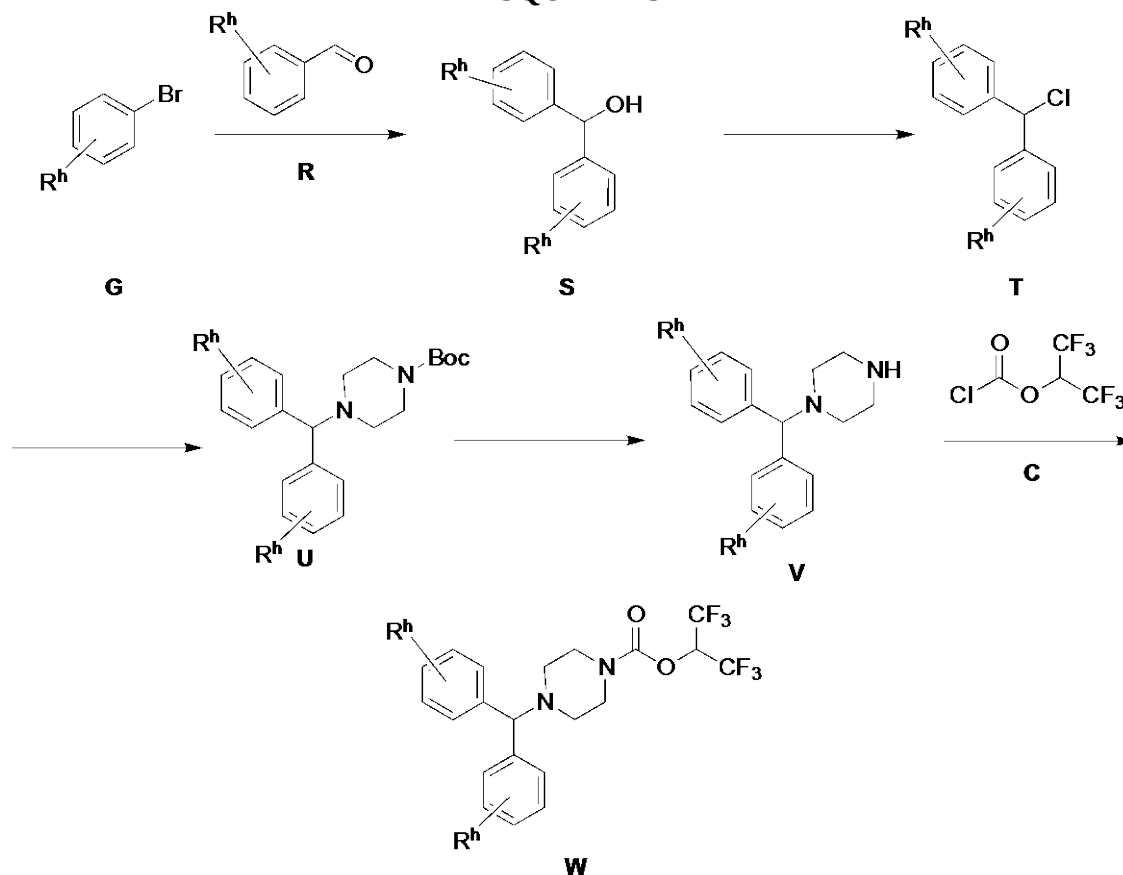
ESQUEMA 4



El Esquema 5 proporciona un procedimiento de síntesis a modo de ejemplo detallado para preparar derivados de carbamato que tienen un grupo piperazina de estructura general **W**. R^8 se describe anteriormente. Puede obtenerse bromuro de arilo **G** a partir de fuentes comerciales y convertirse en aril-litio usando tanto *tert*-butil-litio como *n*-butil-litio a temperaturas reducidas o el reactivo de Grignard usando condiciones estándar para aquellos expertos en la materia o comprarse de fuentes comerciales. La reacción del aril-litio o el reactivo de Grignard con formiato de etilo o un aldehído **R** apropiado proporciona el alcohol **S**, que puede ser simétrico (utilizando formiato de etilo, en el que R^8 son equivalentes) o asimétrico (utilizando aldehído **R**, en el que R^8 no son equivalentes). El alcohol **S** preparado según los procedimientos anteriores o comprado comercialmente puede convertirse en la variante de cloro **T** usando cloruro de tionilo, momento en el que la piperazina deseada se instala tratando **T** con una piperazina protegida con Boc en un disolvente tal como acetonitrilo, con o sin y base añadida, tal como carbonato de potasio, dando el producto de diarilmetilpiperazina **U**. Alternativamente, el alcohol **S** puede obtenerse a partir de una cetona comercialmente disponible después de la reducción con $NaBH_4$ o reactivo similar en disolventes tales como MeOH o CH_2Cl_2 . La diarilmetilpiperazina protegida **U** se

convirtió en el producto intermedio **V** seguido de formación del producto de carbamato deseado **W** según los protocolos representativos descritos anteriormente en los Esquemas 1 y 2. Puede ejecutarse química similar usando bromuros de heteroarilo.

ESQUEMA 5



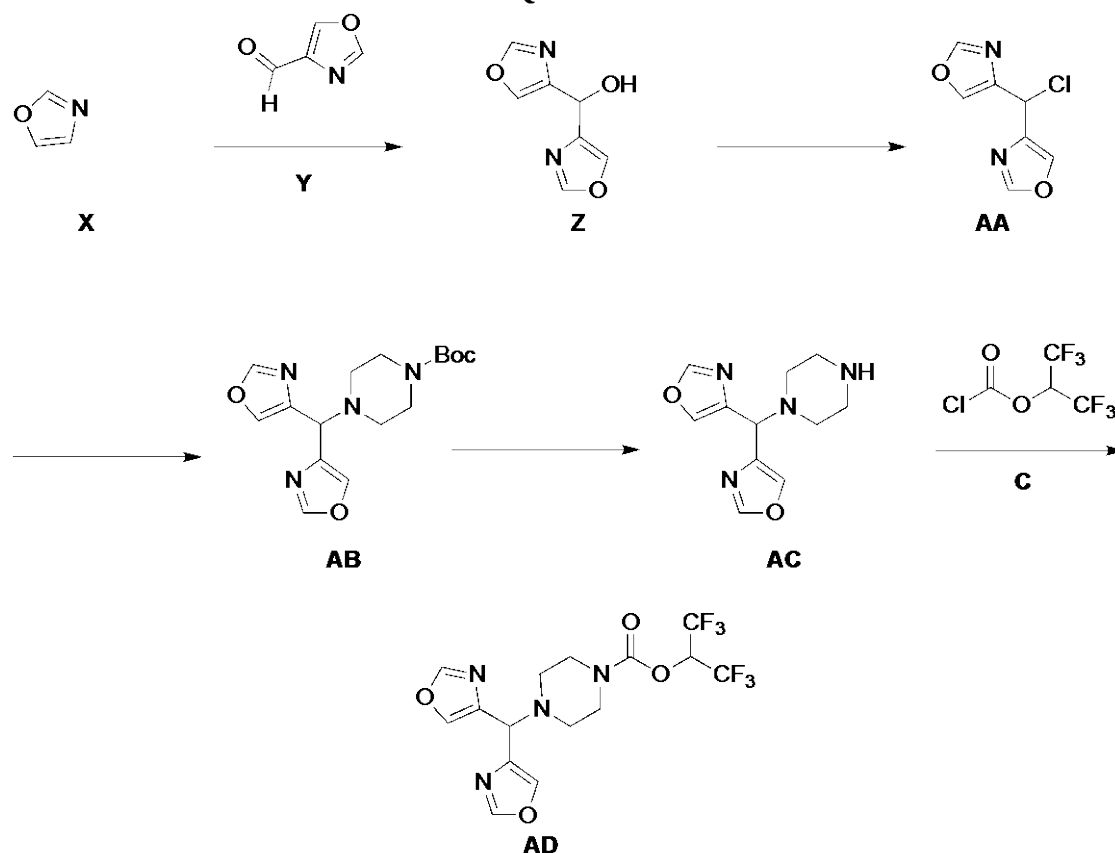
5

Adicionalmente, los compuestos de la estructura general I pueden obtenerse a partir de metalación de heterociclos aromáticos comercialmente disponibles, **X**, tales como oxazol usando un alquil-litio tal como *n*-butil-litio como se muestra en el Esquema 6. El dejar que el aril-litio reaccione con un aldehído apropiado **Y** proporciona el alcohol **Z**. El alcohol **Z** puede convertirse en la variante de cloro **AA** usando cloruro de mesilo, momento en el que la piperazina deseada se instala tratando **AA** con una piperazina protegida con Boc dando el producto de diarilmetilpiperazina **AB**. La diheteroarilmetilpiperazina protegida **AB** se convirtió en el producto de carbamato deseado **AD** según los protocolos representativos descritos anteriormente para el Esquema 1 y Esquema 2.

10

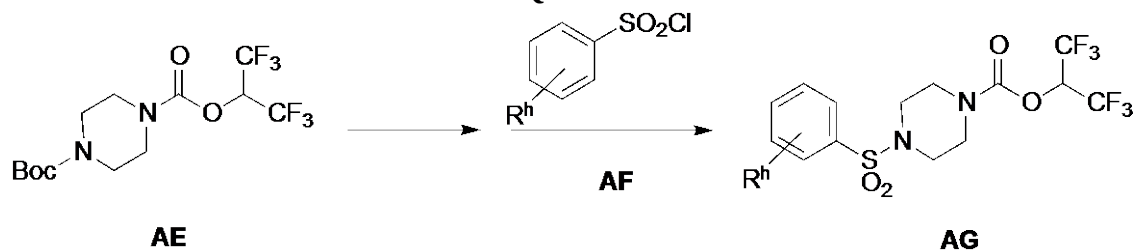
15

ESQUEMA 6



El Esquema 7 proporciona un procedimiento de síntesis a modo de ejemplo para preparar derivados de carbamato de piperazina que tienen grupos sulfonamida. El carbamato de piperazina protegido con Boc **AE** puede prepararse utilizando los procedimientos descritos anteriormente. La eliminación del grupo Boc puede lograrse utilizando los protocolos representativos descritos en el Esquema 2. El grupo sulfonilo deseado puede instalarse haciendo reaccionar la amina libre con el cloruro de arilsulfonilo apropiado **AF** proporcionando el producto final **AG**. R^h se describe anteriormente. Puede ejecutarse química similar usando cloruros de heteroarilsulfonilo.

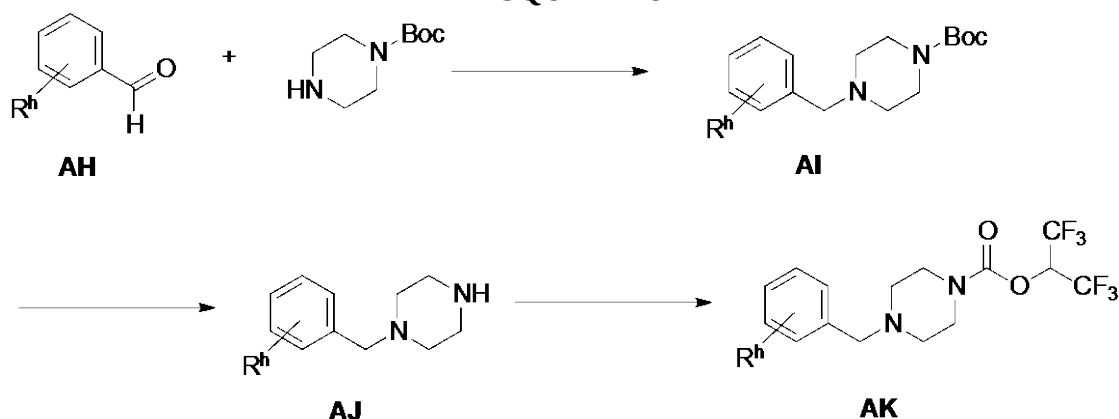
ESQUEMA 7



El Esquema 8 proporciona un procedimiento de síntesis a modo de ejemplo detallado para preparar derivados de carbamato que tienen una piperazina o grupo piperazina sustituido como sustituyente de amina. El aldehído **AH**, opcionalmente

sustituido con 1-3 grupos R^h (como se ha descrito anteriormente) disponible comercialmente o preparado según los procedimientos generales descritos en los Esquemas 9, 10, 11, puede dejarse que reaccione con aminas usando un agente reductor tal como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, en diclorometano, dicloroetano, N,N-dimetilformamida o similares en presencia o ausencia de tamices moleculares dando productos intermedios **AI**. La eliminación del grupo protector Boc puede lograrse como se describe en el Esquema 2 dando **AJ**. La conversión al producto de carbamato deseado **AK** puede lograrse según los protocolos representativos descritos anteriormente para el Esquema 1. Puede ejecutarse química similar usando heteroarilaldehídos.

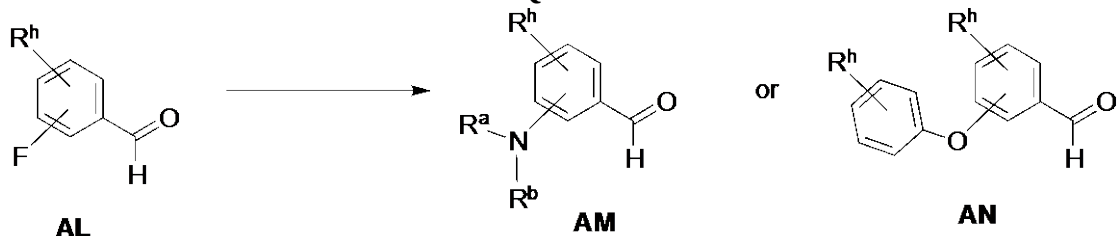
10

ESQUEMA 8

15

Fluorobenzaldehídos sustituidos **AL** pueden someterse a condiciones de sustitución aromática nucleófila según el procedimiento sintético a modo de ejemplo descrito en el Esquema 9 usando el fluorobenzaldehído apropiadamente sustituido y la amina o fenol deseado en presencia de una base tal como carbonato de potasio en DMSO o dimetilacetamida a temperatura elevada proporcionando los aldehídos **AM** o **AN**. R^h se describe anteriormente y puede seleccionarse independientemente. Estos aldehídos pueden usarse como variantes de aldehídos **AH** (Esquema 8) para su uso en preparar los derivados de carbamato de piperazina sustituidos **AK** (Esquema 8).

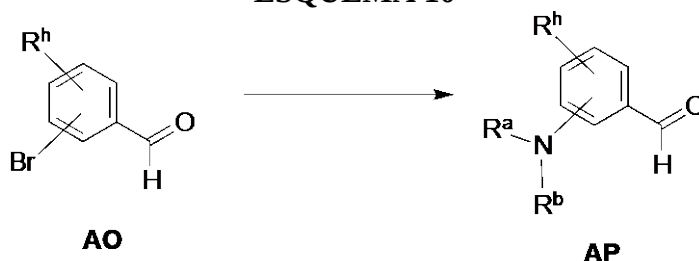
20

ESQUEMA 9

Los aldehídos sustituidos **AP** pueden prepararse bajo reacciones de acoplamiento cruzado con paladio según el procedimiento sintético a modo de ejemplo descrito en el Esquema 10 usando el bromobenzaldehído apropiadamente sustituido,

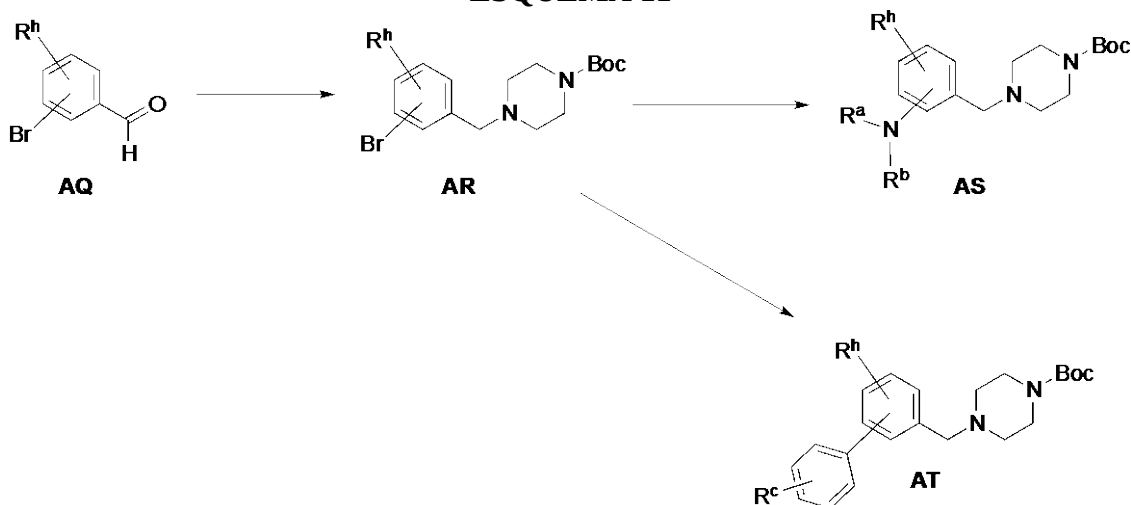
AO, y la amina deseada en presencia de un catalizador de Pd tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, un ligando tal como BINAP y una base tal como t-butoxido de sodio, y en un disolvente tal como tolueno a temperatura elevada. R^a , R^b y R^h se describen anteriormente. Estos aldehídos pueden usarse como variantes de aldehídos **AH** (Esquema 8) para su uso en la
 5 preparación de derivados de carbamato de piperazina sustituidos **AK** (Esquema 8). Puede ejecutarse química similar usando heteroarilaldehídos y ácidos heteroarilborónicos.

ESQUEMA 10



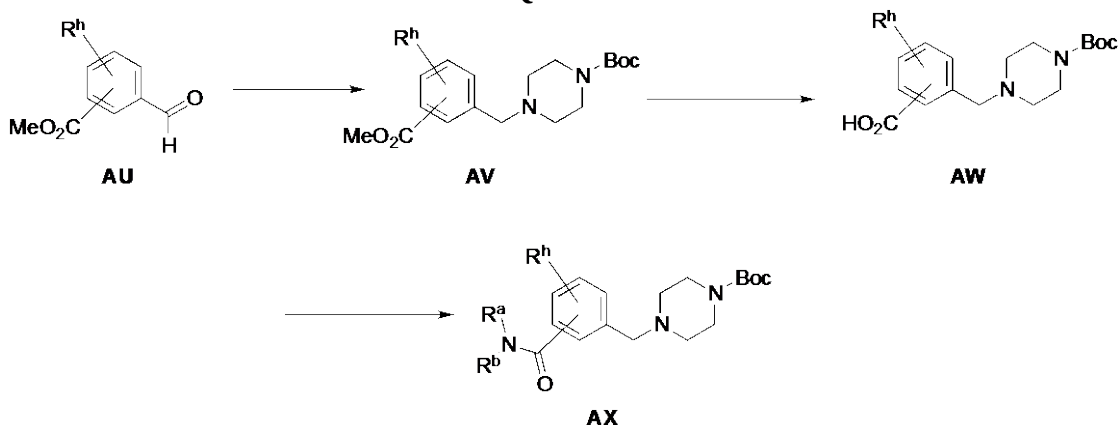
10 Alternativamente, el acoplamiento cruzado catalizado con paladio puede realizarse en un bromuro de arilo sustituido después de aminación reductora con Boc-piperazina como se describe en el procedimiento de síntesis a modo de ejemplo mostrado en el Esquema 11. R^a , R^b , R^c y R^h se describen anteriormente. Un
 15 carboxaldehído de bromuro de arilo apropiadamente sustituido **AQ** se dejó reaccionar con Boc-piperazina como se describe en el Esquema 8 proporcionando **AR**. El bromuro de arilo **AR** se trata con la amina deseada en presencia de un catalizador de Pd tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, un ligando tal como BINAP y una base tal como *terc*-butoxido de sodio, y en un disolvente tal como tolueno a temperatura elevada proporcionando el producto
 20 intermedio **AS** que puede entonces convertirse en variantes de **AK** como se muestra en el Esquema 8. El producto intermedio **AR** también puede tratarse con un ácido arilborónico apropiadamente sustituido opcionalmente sustituido con R^c bajo reacciones de acoplamiento cruzado con paladio en presencia de un catalizador de Pd tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ o $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ en presencia de una base tal como carbonato de potasio y un disolvente tal como dioxano o mezclas de THF/agua a temperaturas
 25 elevadas para generar **AT** que puede entonces convertirse en variantes de **AK** como se muestra en el Esquema 8. Puede ejecutarse química similar usando heteroarilaldehídos.

ESQUEMA 11



Alternativamente, los aldehídos de la estructura general **AU** pueden dejarse reaccionar con aminas usando un agente reductor tal como NaBH(OAc)₃ en diclorometano, dicloroetano, N,N-dimetilformamida o similares en presencia o ausencia de tamices moleculares dando productos intermedios **AV**, como se muestra en el Esquema 12. R^a, R^b y R^h se describen anteriormente. Los productos intermedios **AV** pueden hacerse reaccionar adicionalmente con una base tal como hidróxido de litio o sódico y en un disolvente tal como MeOH/agua proporcionando compuestos de la estructura general **AW**. El tratamiento de **AW** con aminas bajo condiciones de acoplamiento de amida estándar usando 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida o reactivo similar e hidroxibenzotriazol en un disolvente tal como CH₂Cl₂ da el producto intermedio **AX**. La conversión en productos de fórmula 1 puede lograrse según los protocolos descritos en el Esquema 1 y Esquema 2. Puede ejecutarse química similar usando heteroarilaldehídos.

ESQUEMA 12



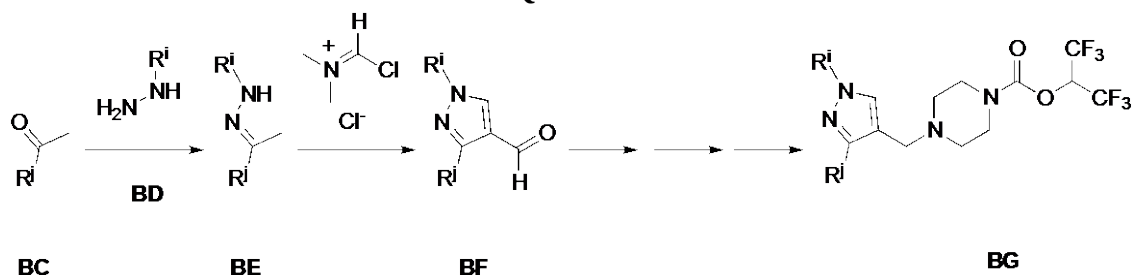
Los compuestos de fórmula general BB pueden prepararse según el Esquema 13. R¹, R², R^a y R^b se describen anteriormente. El 2-((clorocarbonil)oxi)-3,3,3-

10

ClC(Cl)(Cl)OC(=O)OC(Cl)(Cl)Cl + CC(=O)C(C(F)(F)F)O $\longrightarrow$ CC(=O)C(C(F)(F)F)OC(=O)Cl $\xrightarrow[\text{D}]{\text{R}_1\text{-N(R}_2\text{)-H}}$ CC(=O)C(C(F)(F)F)OC(=O)N(R)_2 $\longrightarrow$ CC(=O)C(C(F)(F)F)OC(=O)N(R)_2 $\longrightarrow$ CC(=O)C(C(F)(F)F)OC(=O)N(R)_2

15
20
25

ESQUEMA 14



Pueden prepararse heteroarilaldehídos sustituidos de fórmula general **BK** como se muestra en el Esquema 15 y usarse como se muestra en el Esquema 8 para preparar

5 análogos de heteroarilo de **AK**, por ejemplo, **BL**. R^i y R^j pueden seleccionarse independientemente, y pueden ser cualquiera de, por ejemplo, alquilo C_{1-6} , arilo, cicloalquilo C_{3-6} , etc., o como se ha descrito anteriormente. Los ésteres de ácido 2,4-dioxopentanoico **BH** comercialmente disponibles pueden condensarse con *O*-metilhidroxilamina comercialmente disponible o sus sales en un disolvente alcohólico a

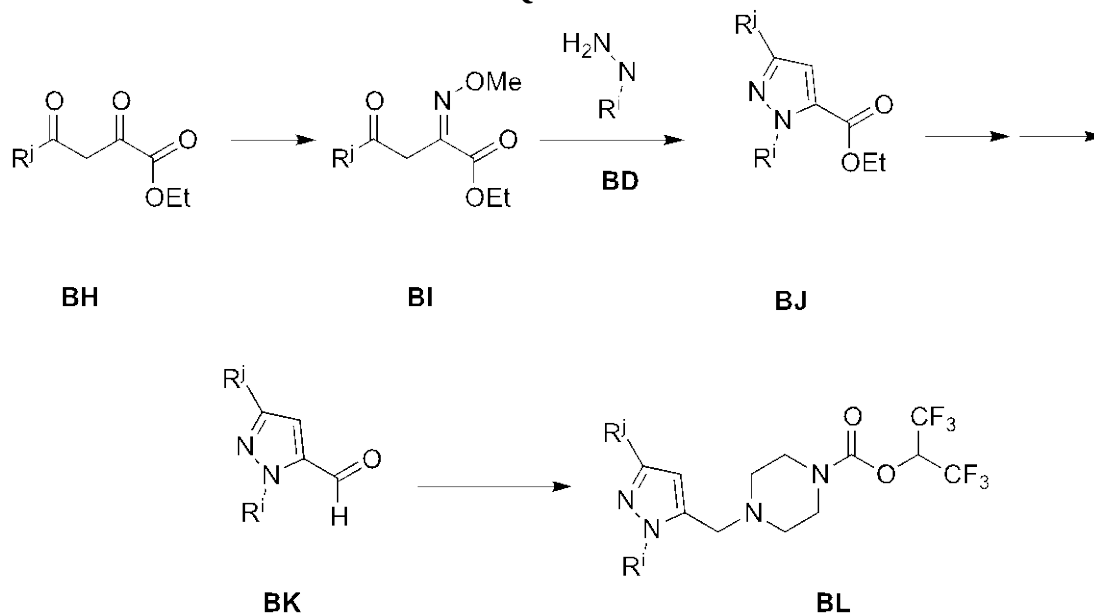
10 temperatura ambiente a reflujo durante horas a durante la noche en presencia de tamices moleculares proporcionando oximas **BI**. Las oximas pueden entonces tratarse con, por ejemplo, hidracinas o sales de hidracina comercialmente disponibles en un disolvente alcohólico tal como etanol y agitarse a temperatura ambiente a reflujo durante la noche proporcionando ésteres **BJ**. Los ésteres pueden convertirse en aldehídos **BK** mediante

15 diversas rutas conocidas para aquellos expertos en la materia, que incluyen reducción directa con hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente tal como tolueno o diclorometano a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ seguido de procesamiento acuoso, o reduciendo al alcohol con un agente reductor tal como borohidruro de litio o hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como tetrahidrofurano o éter dietílico a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta

20 temperatura ambiente seguido de un procesamiento acuoso y oxidando al aldehído con un reactivo tal como clorocromato de piridinio o dicromato de piridinio en un disolvente tal como diclorometano a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a reflujo. Otros oxidantes apropiados incluyen sulfóxido de dimetilo con un agente de activación apropiado tal como cloruro de oxalilo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un disolvente tal como diclorometano o peryodinano de Dess-Martin en un

25 disolvente tal como diclorometano a temperatura ambiente. Los aldehídos resultantes pueden llevarse a compuestos **BL** como se describe en el Esquema 8.

ESQUEMA 15

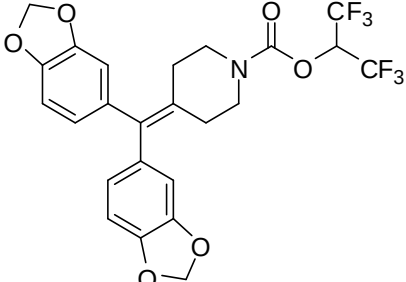
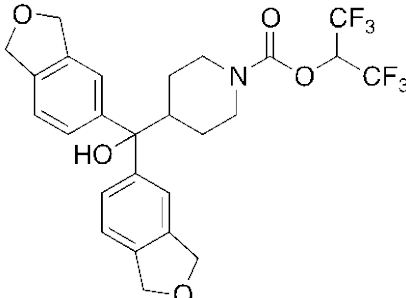
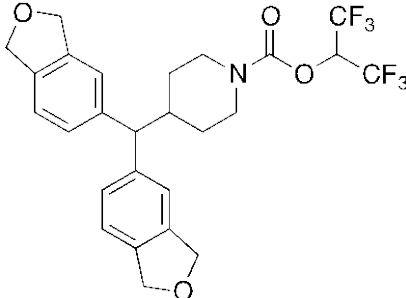
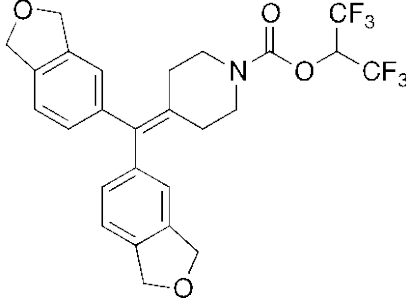
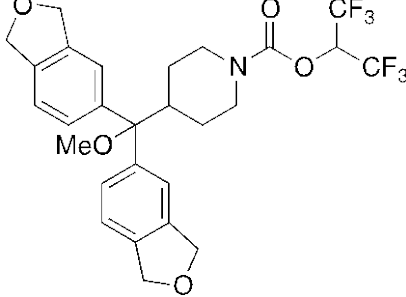


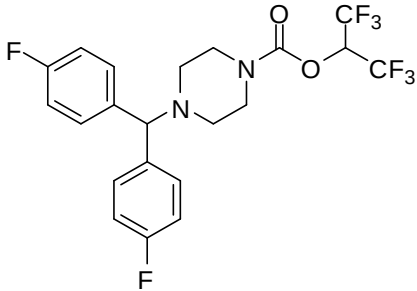
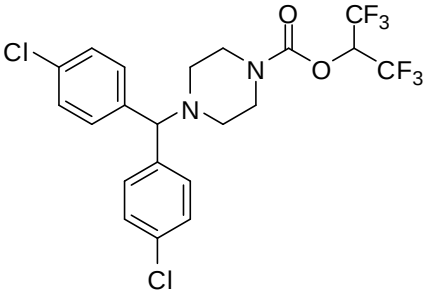
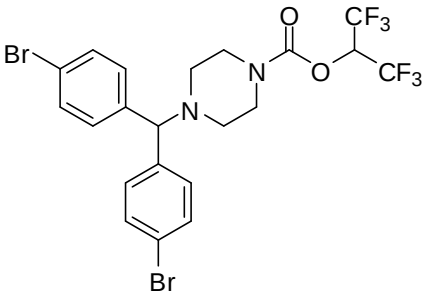
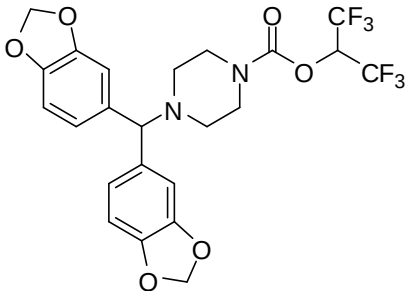
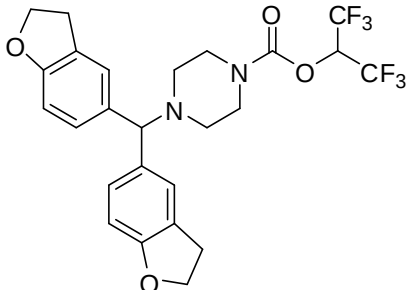
Compuestos contemplados representativos, que incluyen sales y/o estereoisómeros, se enumeran en las Tablas 1, 2, 3, 4 y 5.

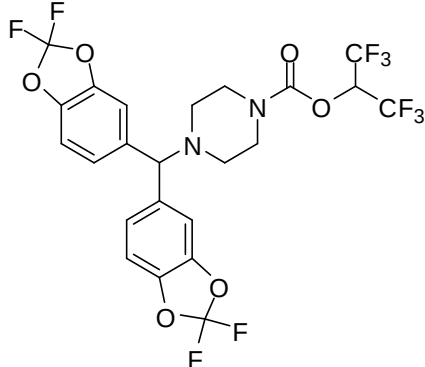
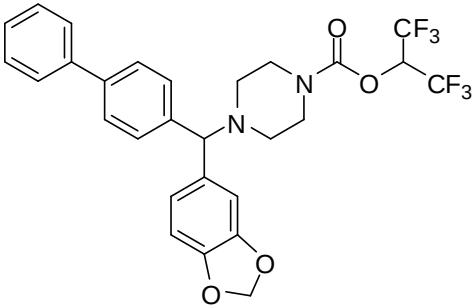
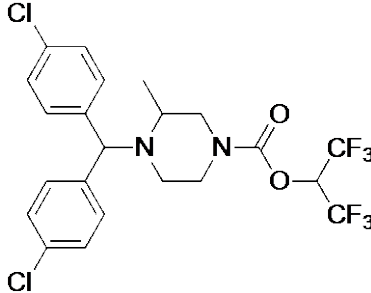
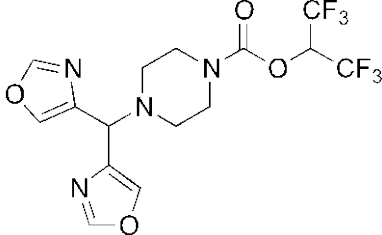
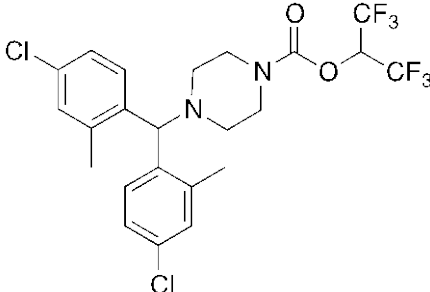
5

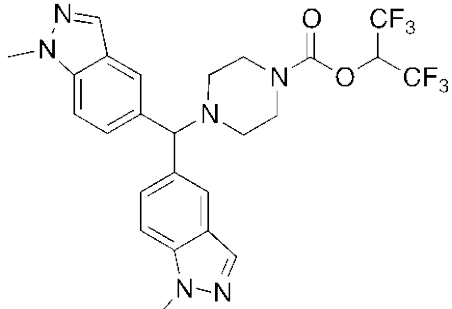
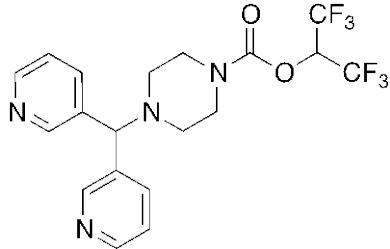
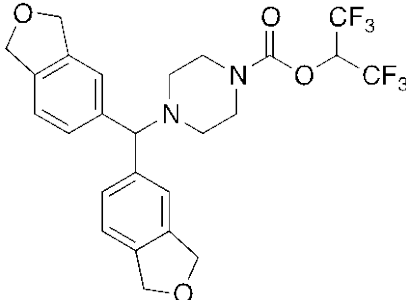
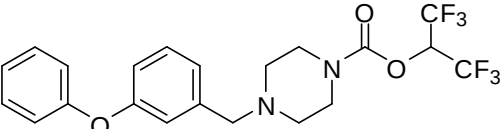
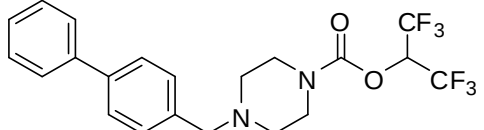
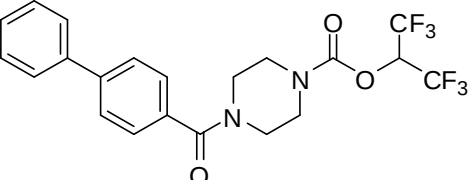
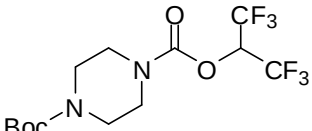
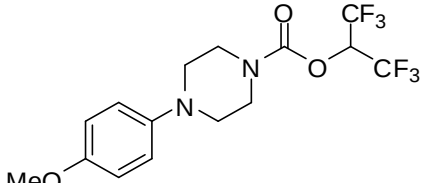
TABLA 1

Número de compuesto	Estructura
1a	
1b	
1c	

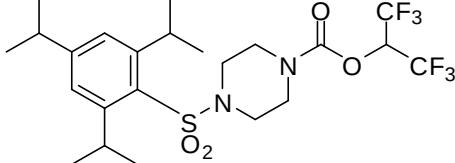
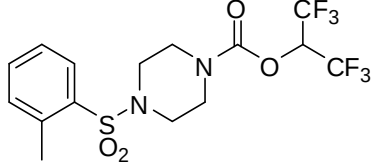
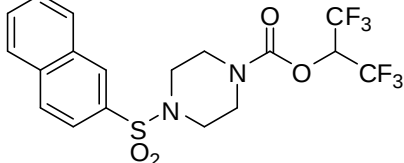
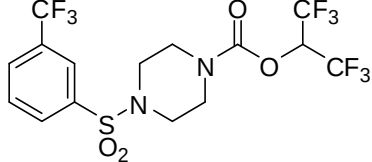
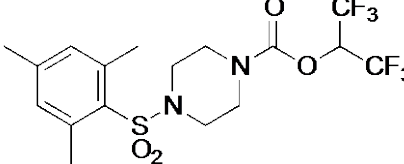
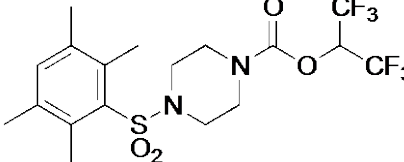
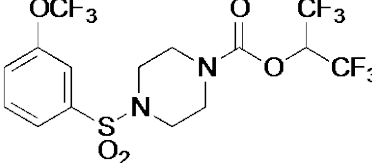
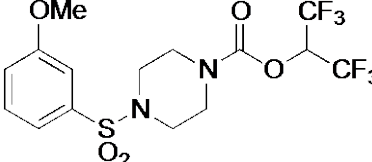
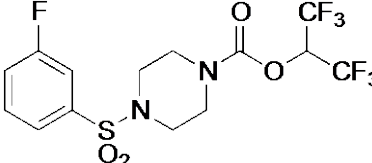
Número de compuesto	Estructura
1d	
1e	
1f	
1g	
1h	

Número de compuesto	Estructura
2a	
2b	
2c	
2d	
2e	

Número de compuesto	Estructura
2f	
2g	
2h	
2i	
2j	

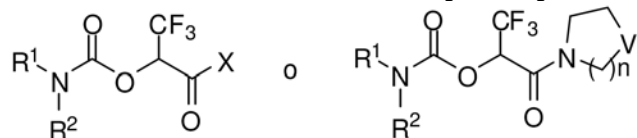
Número de compuesto	Estructura
2k	
2l	
2m	
3a	
3b	
3c	
3d	
3e	

Número de compuesto	Estructura
3f	
3g	
3h	
3i	
3j	
4a	
4b	
4c	
4d	
4e	

Número de compuesto	Estructura
4f	
4g	
4h	
4i	
4j	
4k	
4l	
4m	
4n	

Número de compuesto	Estructura
4o	
4p	
4q	

En otra realización, un compuesto puede representarse por:



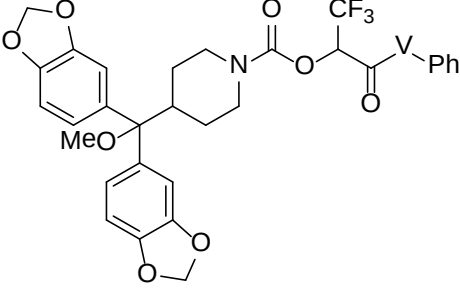
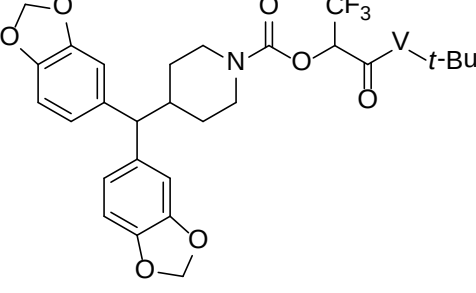
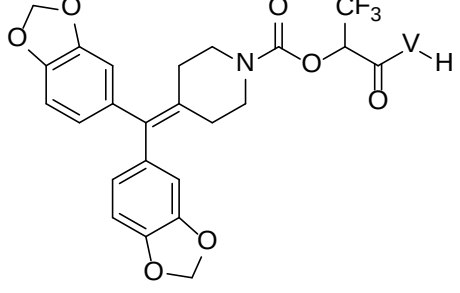
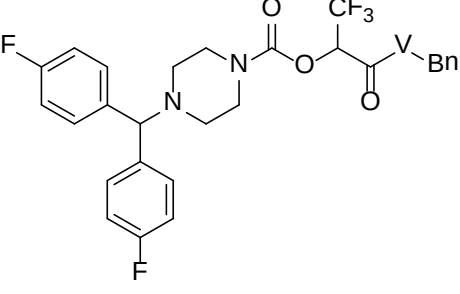
$\text{X} = \text{NR}^{\text{N}1}\text{R}^{\text{N}2}$ o OR
 $\text{R}^{\text{N}1}$ y $\text{R}^{\text{N}2} = \text{H}$, metilo, etilo, isopropilo, *terc*-butilo,
 fenilo o bencilo
 $\text{V} = \text{CH}_2$, $\text{NR}^{\text{N}1}$ u O
 $n = 1, 2 \text{ ó } 3$

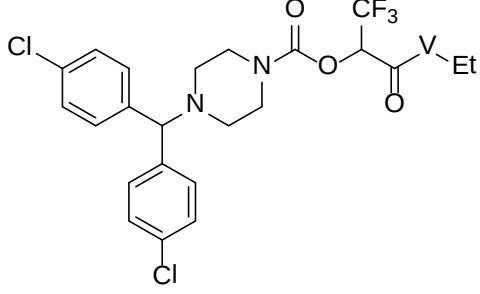
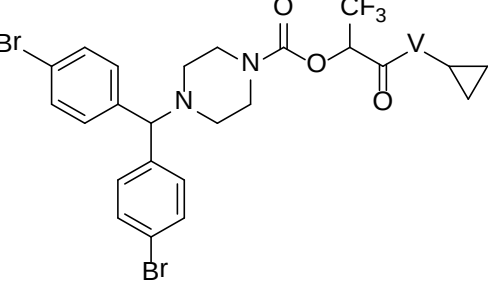
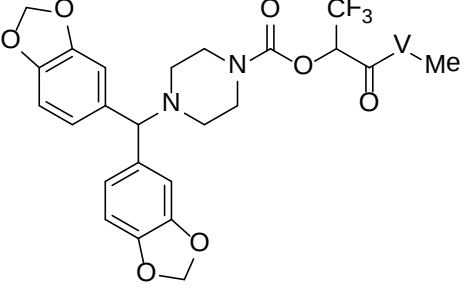
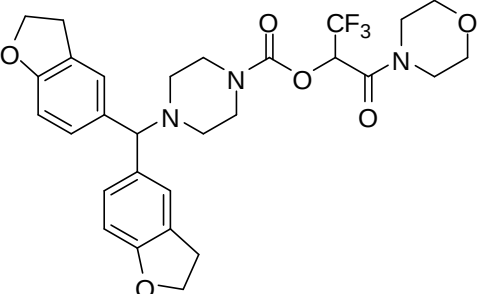
; en las que R^1 y R^2 se describen

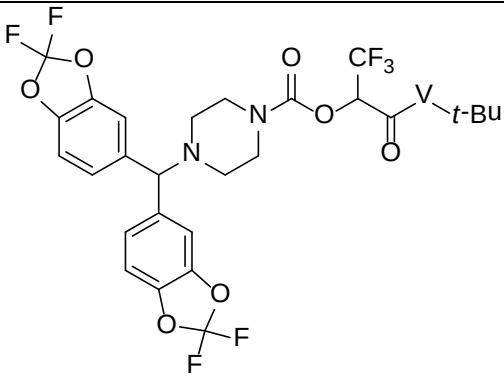
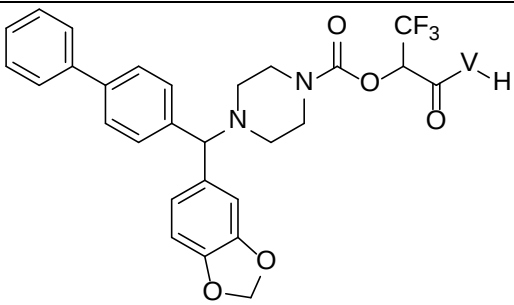
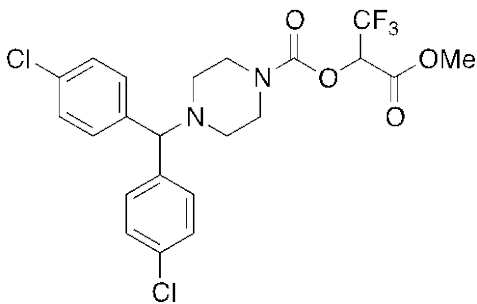
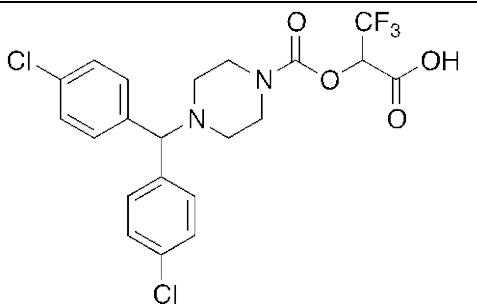
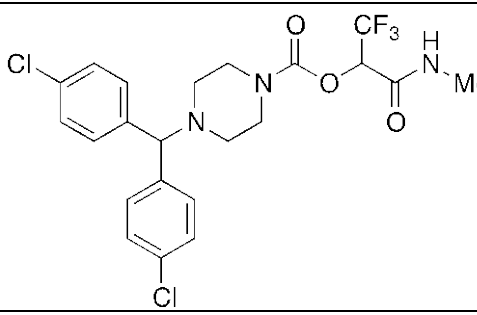
5 anteriormente.

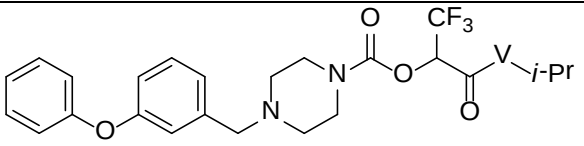
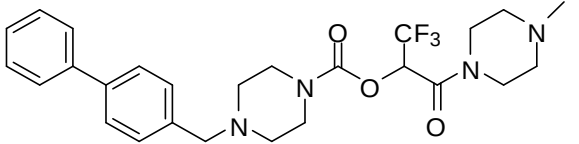
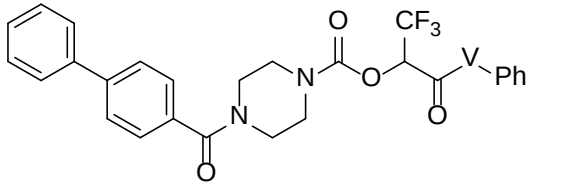
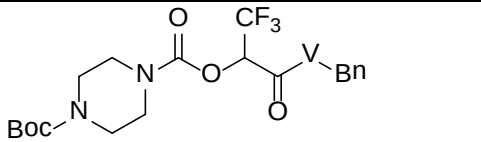
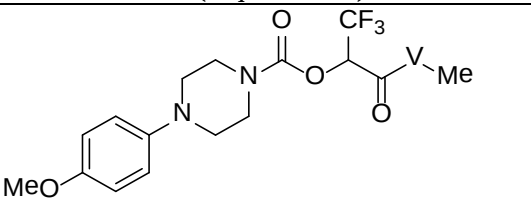
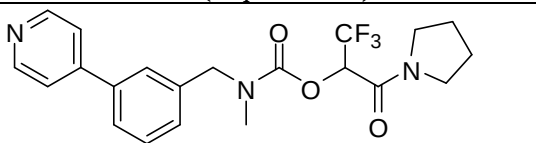
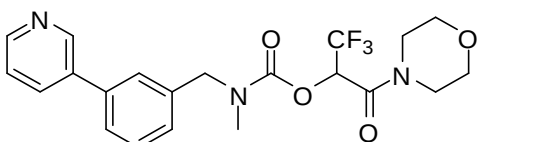
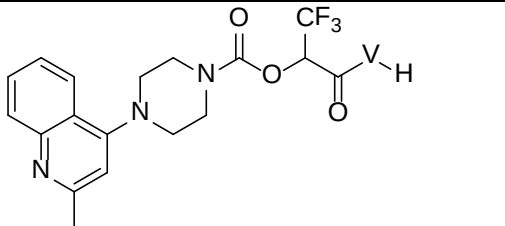
TABLA 2

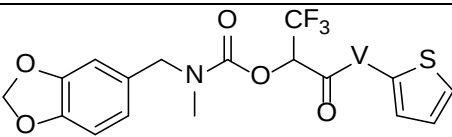
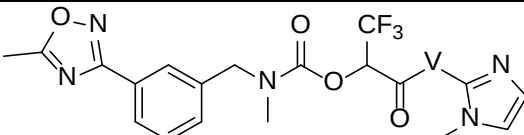
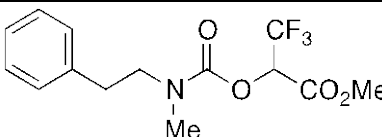
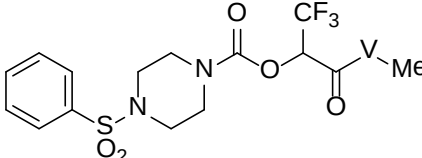
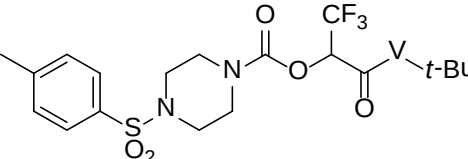
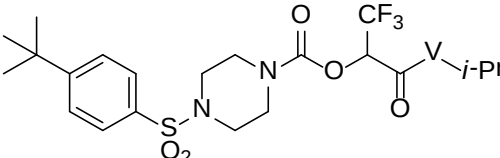
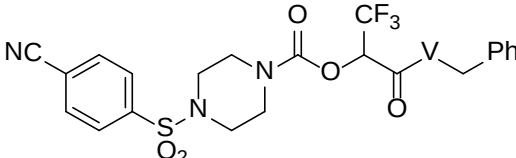
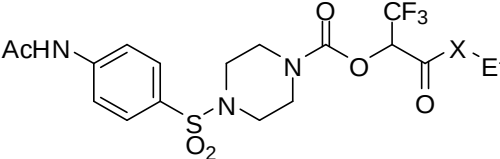
Número de compuesto	Estructura
5a	$\text{V} = \text{NH}$, $\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_{1-6})$ u O

Número de compuesto	Estructura
5b	 V = NH, N(alkilo C₁₋₆) u O
5c	 V = NH, N(alkilo C₁₋₆) u O
5d	 V = NH, N(alkilo C₁₋₆) u O
6a	 V = NH, N(alkilo C₁₋₆) u O

Número de compuesto	Estructura
6b	 V = NH, N(alquilo C₁₋₆) u O
6c	 V = NH, N(alquilo C₁₋₆) u O
6d	 V = NH, N(alquilo C₁₋₆) u O
6e	

Número de compuesto	Estructura
6f	 V = NH, N(alquilo C₁₋₆) u O
6g	 V = NH, N(alquilo C₁₋₆) u O
6h	
6i	
6j	

Número de compuesto	Estructura
7a	 V = NH, N(alkilo C₁₋₆) u O
7b	
7c	 V = NH, N(alkilo C₁₋₆) u O
7d	 V = NH, N(alkilo C₁₋₆) u O
7e	 V = NH, N(alkilo C₁₋₆) u O
7f	
7g	
7h	 V = NH, N(alkilo C₁₋₆) u O

Número de compuesto	Estructura
7i	 V = NH, N(alquilo C₁₋₆) u O
7j	 V = NH, N(alquilo C₁₋₆) u O
7k	
8a	 V = NH, N(alquilo C₁₋₆) u O
8b	 V = NH, N(alquilo C₁₋₆) u O
8c	 V = NH, N(alquilo C₁₋₆) u O
8d	 V = NH, N(alquilo C₁₋₆) u O
8e	 V = NH, N(alquilo C₁₋₆) u O

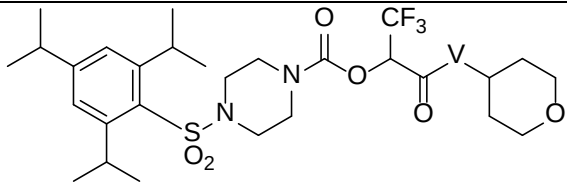
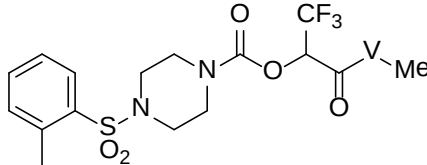
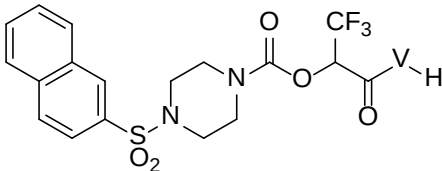
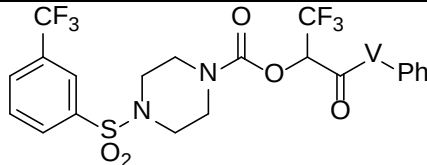
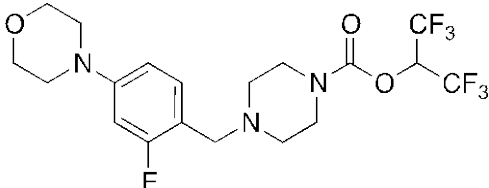
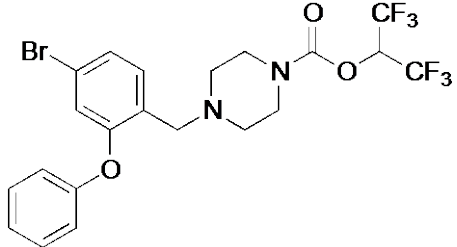
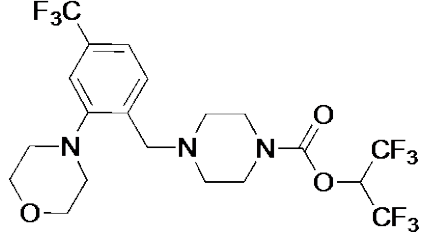
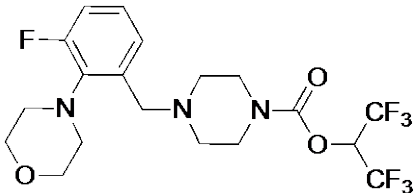
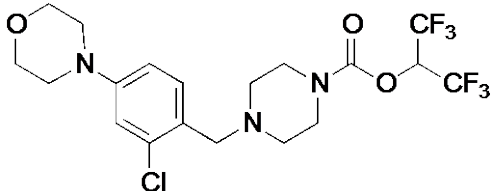
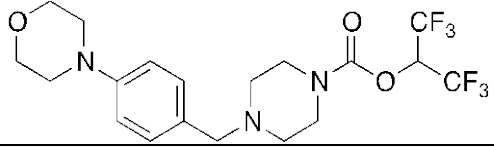
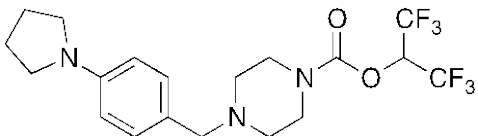
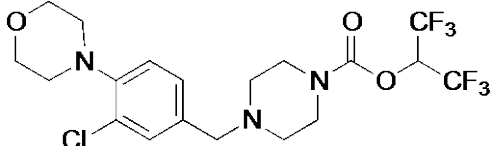
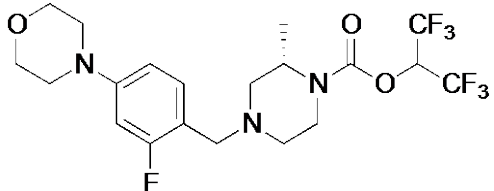
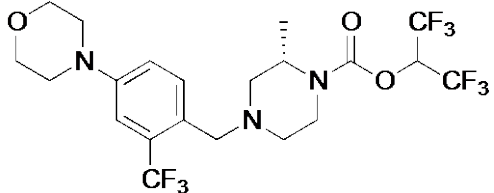
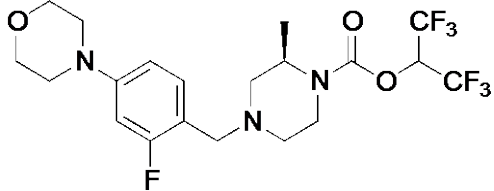
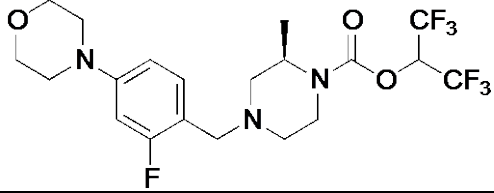
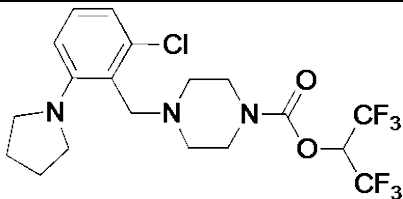
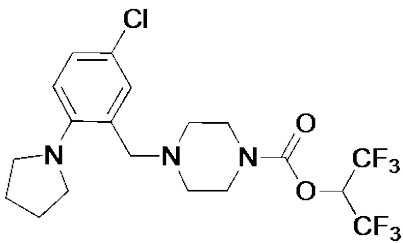
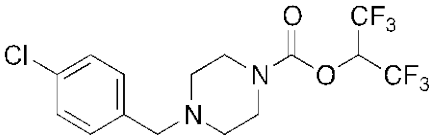
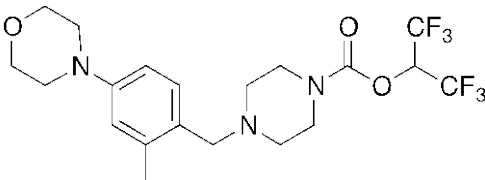
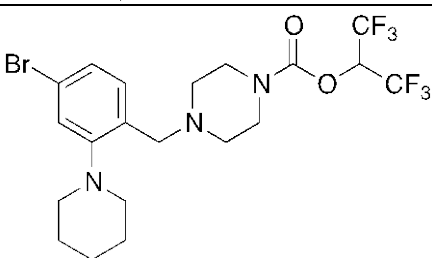
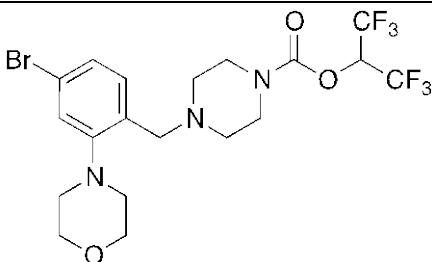
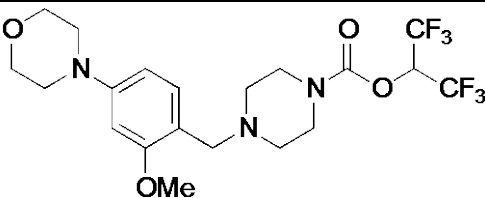
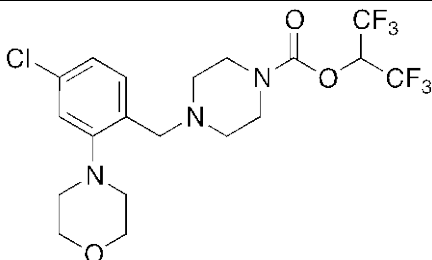
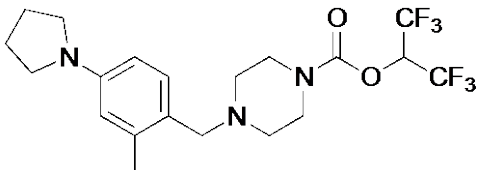
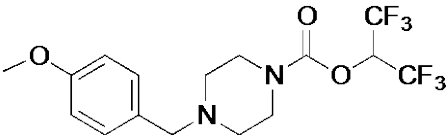
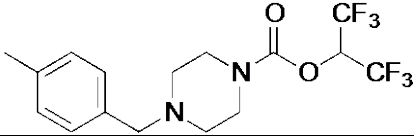
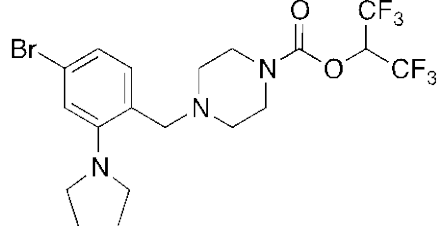
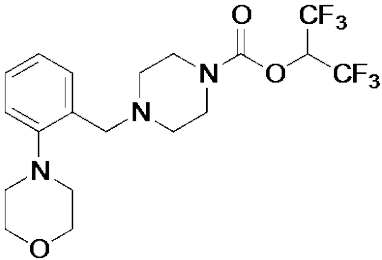
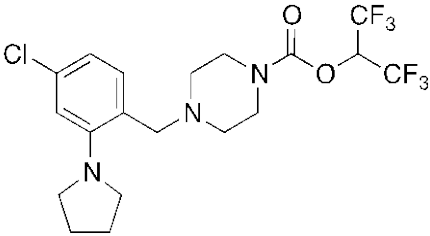
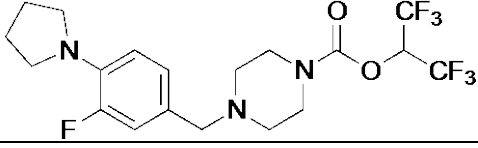
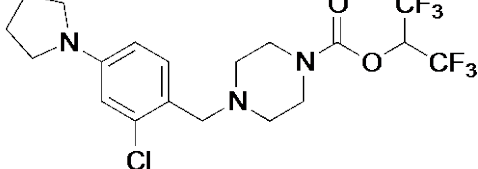
Número de compuesto	Estructura
8f	 V= NH, N(alquilo C₁₋₆) u O
8g	 V= NH, N(alquilo C₁₋₆) u O
8h	 V = NH, N(alquilo C₁₋₆) u O
8i	 V= NH, N(alquilo C₁₋₆) u O

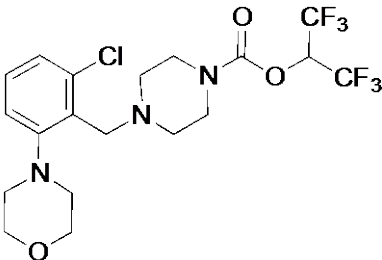
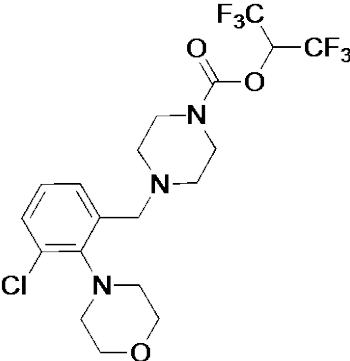
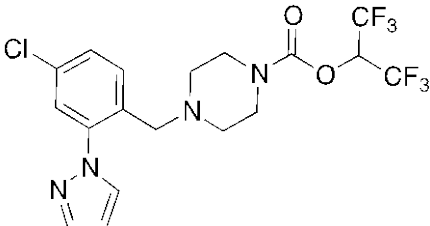
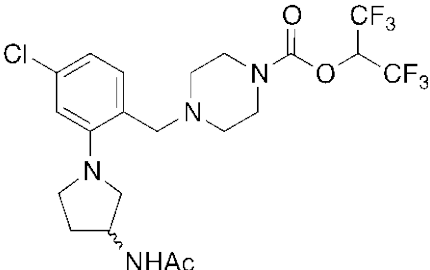
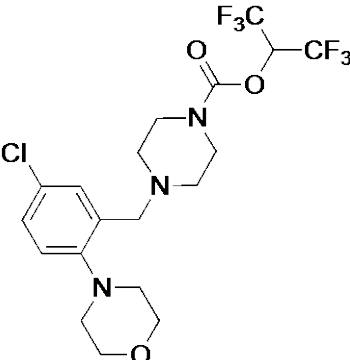
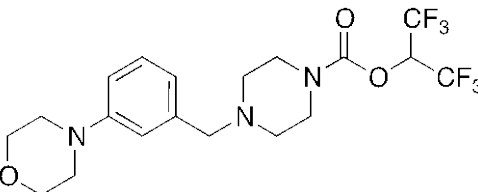
TABLA 3

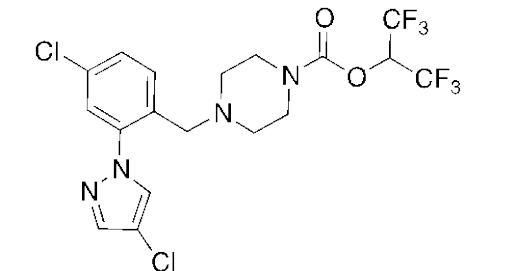
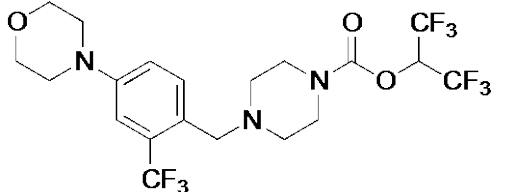
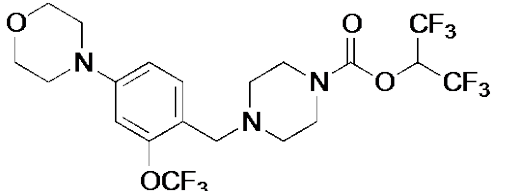
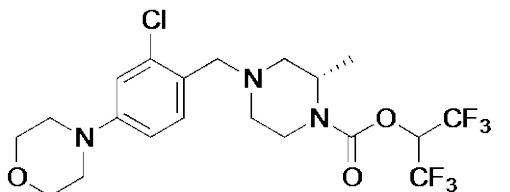
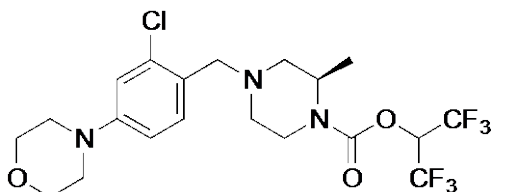
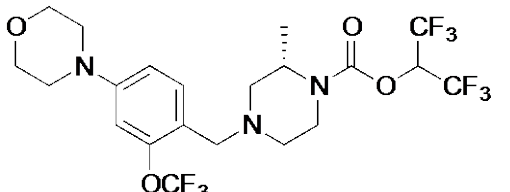
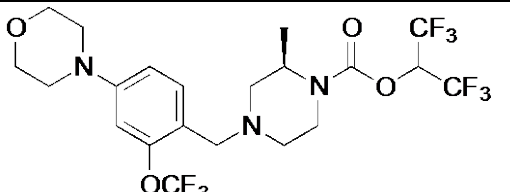
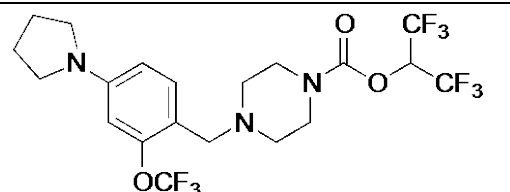
9a	
9b	
9c	

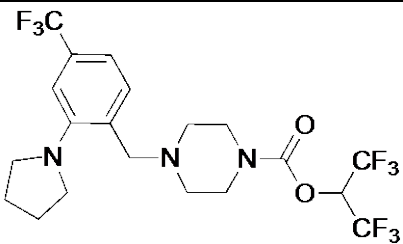
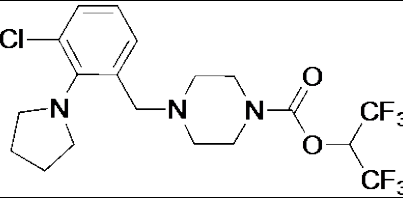
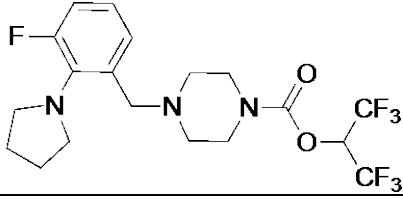
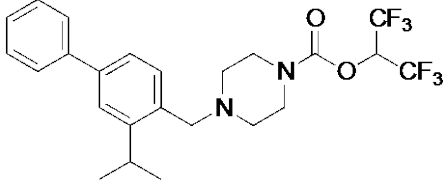
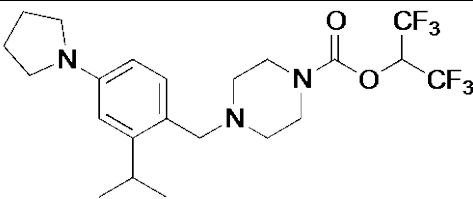
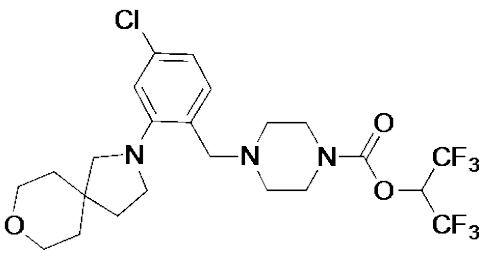
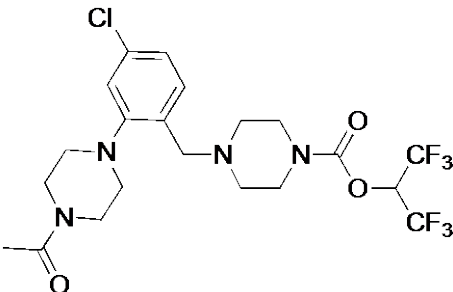
9d	
9e	
9f	
9g	
9h	
9i	
9j	
9k	
9l	

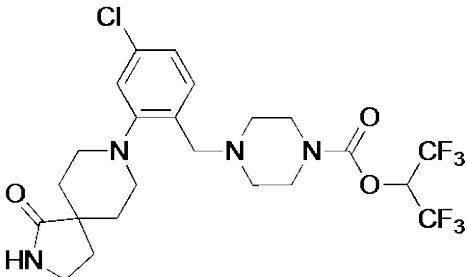
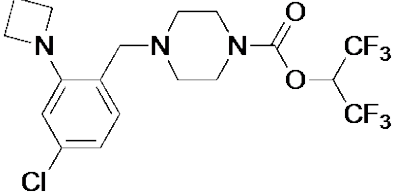
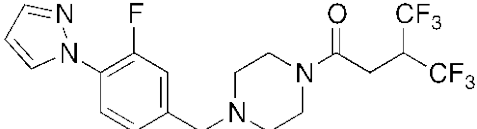
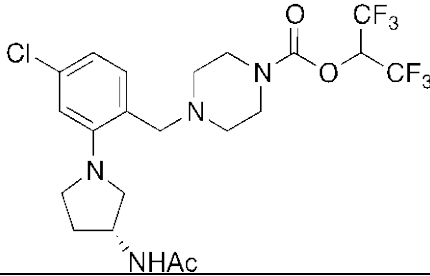
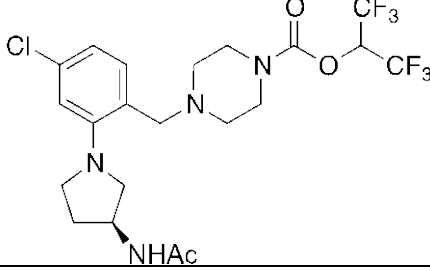
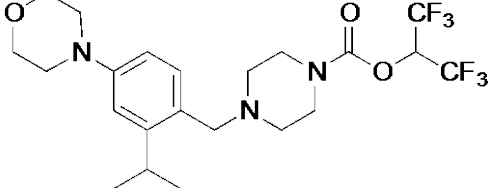
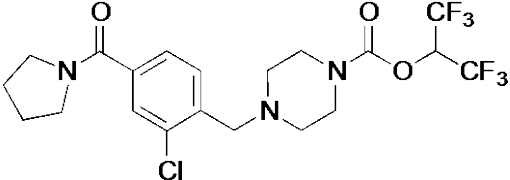
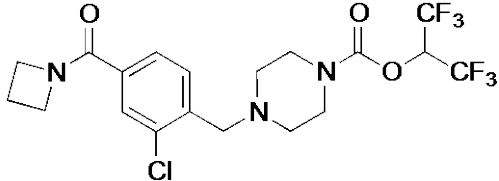
9m	
9n	
9o	
9p	
9q	
9r	
9s	
9t	

9u	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2N3CCCC3)CN4CCN(CC4)C(=O)OC(F)(F)F</chem>
9v	 <chem>COc1ccc(cc1)CN2CCN(CC2)C(=O)OC(F)(F)F</chem>
9w	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)CN2CCN(CC2)C(=O)OC(F)(F)F</chem>
9x	 <chem>BrC1=CC=C(C=C1N2CCCC2)CN3CCN(CC3)C(=O)OC(F)(F)F</chem>
9y	 <chem>C1CCN(C1)Cc2ccccc2CN3CCOCC3)CN4CCN(CC4)C(=O)OC(F)(F)F</chem>
9z	 <chem>ClC1=CC=C(C=C1N2CCCC2)CN3CCN(CC3)C(=O)OC(F)(F)F</chem>
9aa	 <chem>Fc1ccc(cc1N2CCCC2)CN3CCN(CC3)C(=O)OC(F)(F)F</chem>
9ab	 <chem>Clc1ccc(cc1N2CCCC2)CN3CCN(CC3)C(=O)OC(F)(F)F</chem>

9ac	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(CC1Cc2cc(Cl)ccc2N3CCOCC3)CC2</chem>
9ad	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(CC1Cc2cc(Cl)ccc2N3CCOCC3)CC2</chem>
9ae	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(CC1Cc2cc(Cl)ccc2N3C=CN=C3)CC2</chem>
9af	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(CC1Cc2cc(Cl)ccc2N3CCCN3C(=O)C)CC2</chem>
9ag	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(CC1Cc2cc(Cl)ccc2N3CCOCC3)CC2</chem>
9ah	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCN(CC1Cc2ccc(N3CCOCC3)cc2)CC2</chem>

9ai	
9aj	
9ak	
9al	
9am	
9an	
9ao	
9ap	

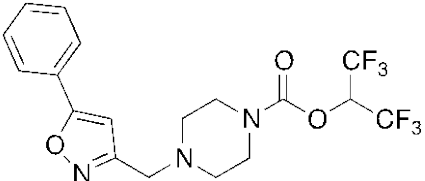
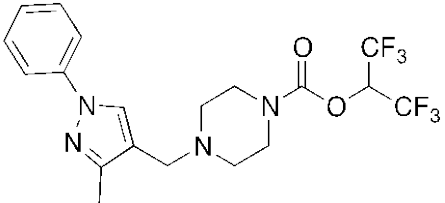
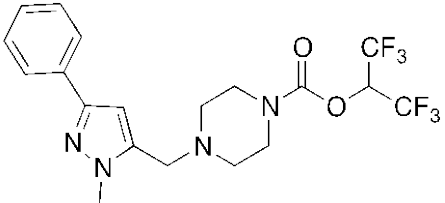
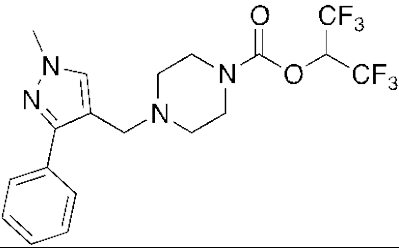
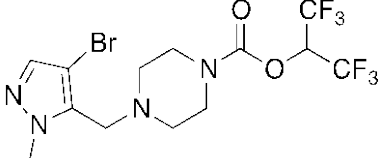
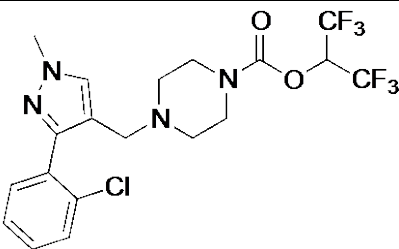
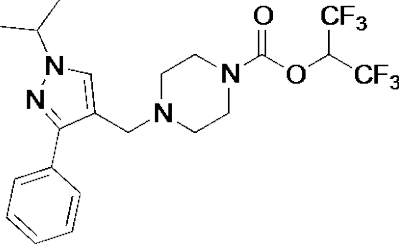
9aq	
9ar	
9as	
9at	
9au	
9av	
9aw	

9ax	
9ay	
9az	
9ba	
9bb	
9bc	
9bd	
9be	

9bf	
9bg	
9bh	
9bi	
9bj	

TABLE 4

10a	
-----	--

10b	
10c	
10d	
10e	
10f	
10g	
10h	

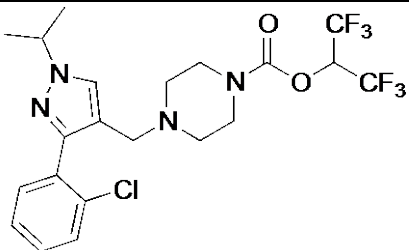
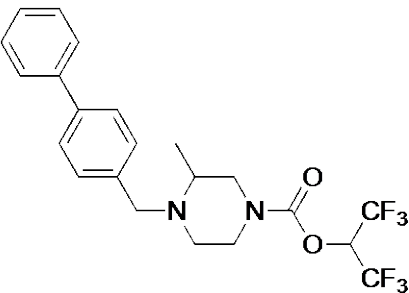
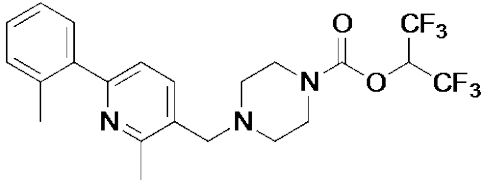
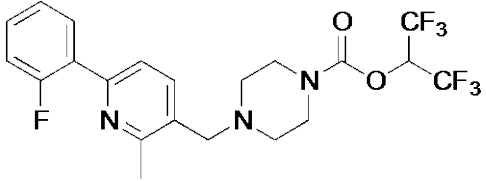
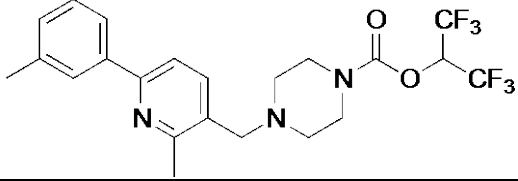
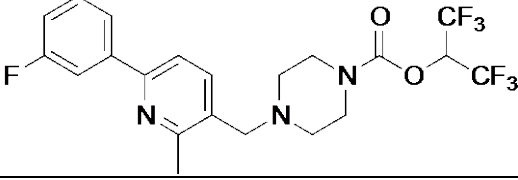
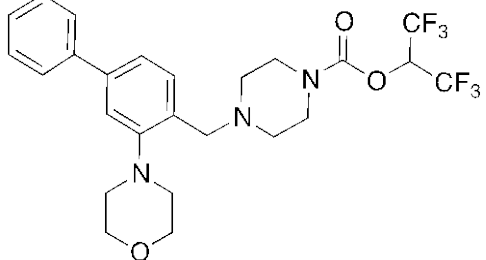
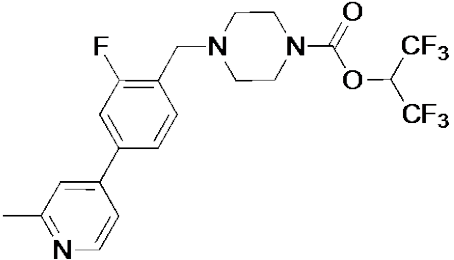
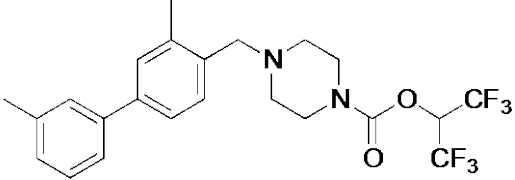
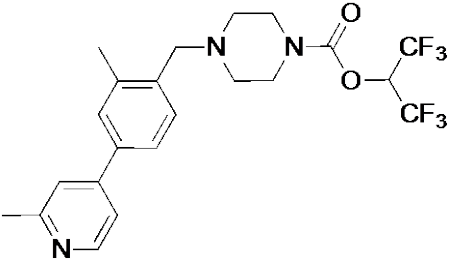
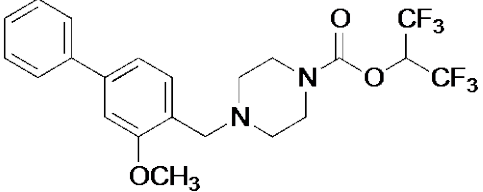
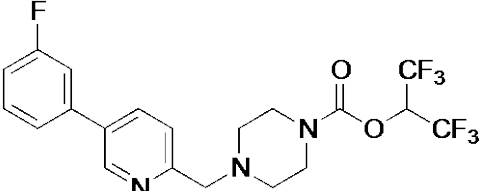
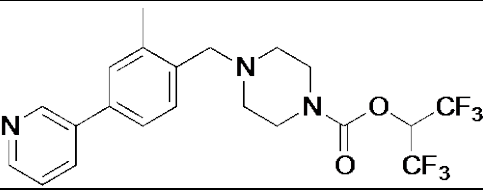
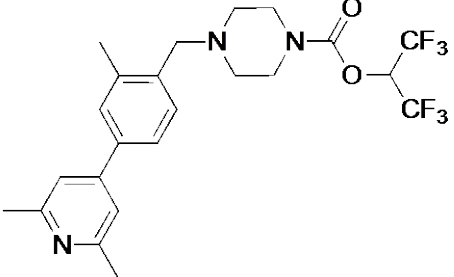
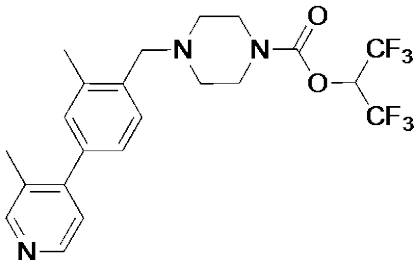
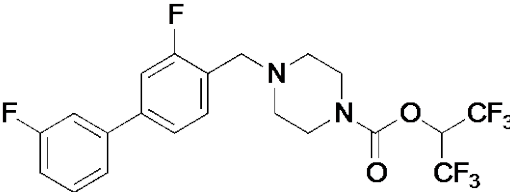
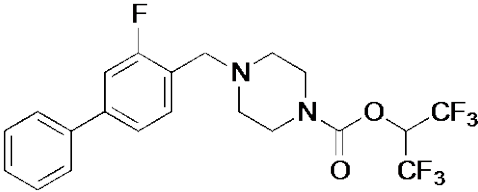
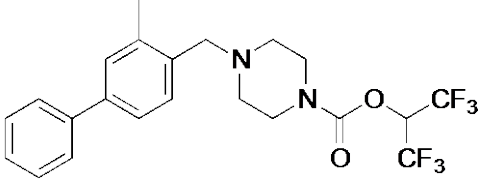
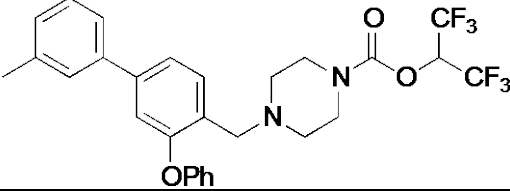
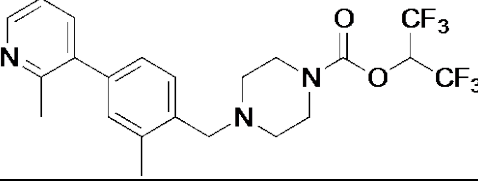
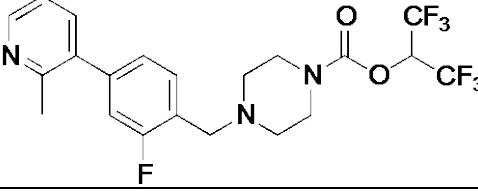
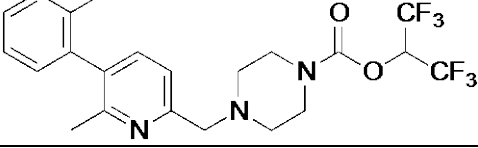
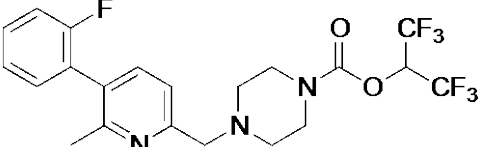
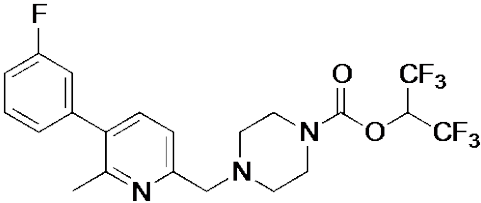
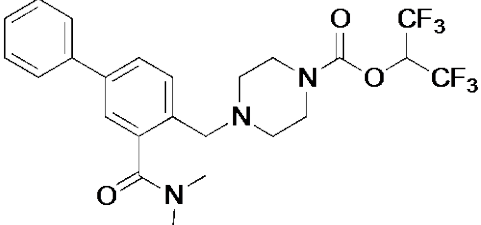
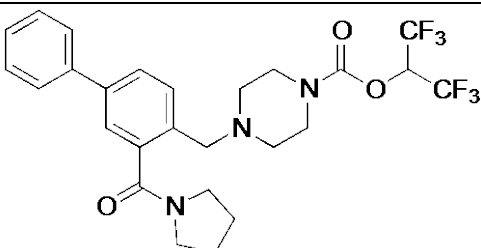
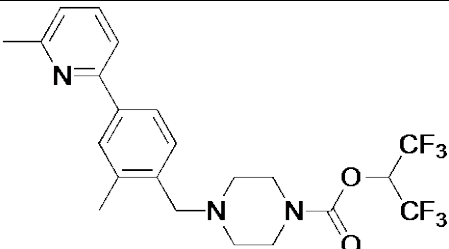
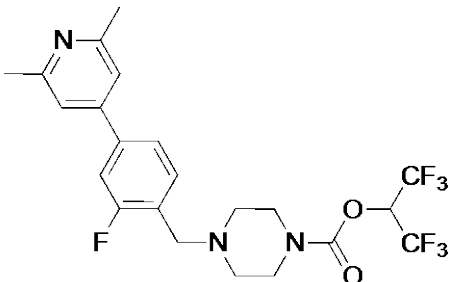
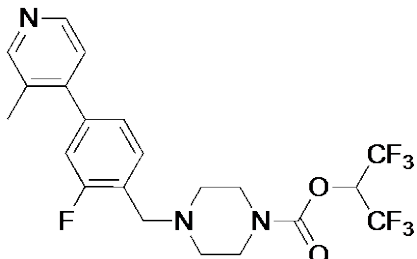
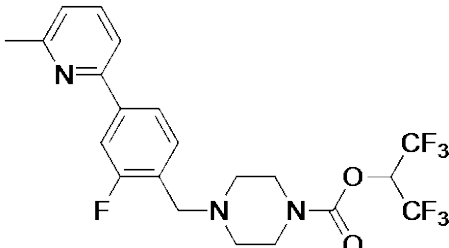
10i	
-----	--

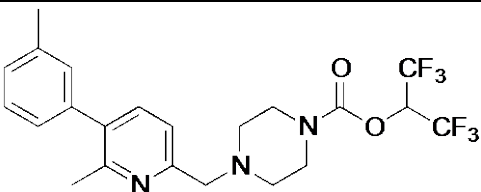
TABLE 5

11a	
11b	
11c	
11d	
11e	
11f	

11g	
11h	
11i	
11j	
11k	
11l	
11m	

11n	
11o	
11p	
11q	
11r	
11s	
11t	
11u	
11v	

11w	
11x	
11y	
11z	
11aa	
11ab	
11ac	

11ad	
------	--

II. Procedimientos

Otro aspecto de la divulgación proporciona procedimientos de modulación de la actividad de MAGL y/o ABHD6. Procedimientos contemplados, por ejemplo, comprenden exponer dicha enzima a un compuesto descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, el compuesto utilizado con uno o más de los procedimientos anteriores es uno de los compuestos genéricos, subgenéricos o específicos descritos en el presente documento, tal como un compuesto de fórmula I. La capacidad de los compuestos descritos en el presente documento para modular o inhibir MAGL y/o ABHD6 puede evaluarse mediante procedimientos conocidos en la técnica y/o descritos en el presente documento. Otro aspecto de la presente divulgación proporciona procedimientos para tratar una enfermedad asociada a la expresión o actividad de MAGL y/o ABHD6 en un paciente. Por ejemplo, en el presente documento se proporcionan compuestos que pueden ser selectivos en inhibir MAGL o ABHD6, o ambas, con respecto a la inhibición de otras serina hidrolasas, por ejemplo, FAAH, por ejemplo, 10, 100, 1000 o más veces de inhibición de MAGL con respecto a FAAH. En otras realizaciones, los compuestos desvelados pueden ser más selectivos en la inhibición de MAGL en comparación con ABHD6.

También se contemplan en el presente documento procedimientos de tratamiento y/o prevención en un paciente en necesidad de los mismos de un trastorno tal como uno o más de dolor agudo o crónico, obesidad, trastornos metabólicos (tal como síndrome X), vómitos o náuseas, trastornos de la alimentación tales como anorexia y/o bulimia; dislipidemia, neuropatía tal como neuropatía diabética, neuropatía pelagrosa, neuropatía alcohólica, neuropatía de Beriberi, síndrome de pies ardientes, trastornos neurodegenerativos tales como esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, epilepsia, trastornos del sueño, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, dislipidemia, aterosclerosis, osteoporosis, osteoartritis, vómito, epilepsia, trastornos mentales tales como esquizofrenia y depresión, glaucoma, caquexia, insomnio, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, convulsiones, exposición a excitotoxinas, isquemia, síndrome consuntivo por SIDA, isquemia renal, cánceres (por

ejemplo, cánceres de tumor sólido tales como mama, pulmón, cabeza y cuello, ovario, sarcoma, melanoma y/o cáncer de próstata); cánceres tales como melanoma, tumores metastásicos, cánceres de riñón o vejiga, cerebro, cánceres gastrointestinales (por ejemplo, cáncer de colon), leucemia o cánceres de la sangre (por ejemplo, cánceres mieloides, linfoides o monocíticos), trastornos inflamatorios (por ejemplo, inflamación de la vejiga), que incluye dolor inflamatorio y/o trastornos psicológicos que incluyen trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de pánico, trastorno por estrés agudo, trastorno por estrés postraumático, trastornos de ansiedad inducidos por sustancias, trastorno obsesivo-compulsivo, agorafobia, fobia específica, fobia social.

10 Procedimientos contemplados incluyen administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto desvelado.

En una realización, en el presente documento se proporciona un procedimiento de tratamiento, mejora y/o prevención de lesión de isquemia, por ejemplo, isquemia hepática o reperusión en un paciente en necesidad del mismo, que comprende

15 administrar un compuesto desvelado. Procedimientos de tratamiento de pacientes con afecciones hepáticas resultantes de estrés oxidativo y/o lesión inflamatoria se contemplan en el presente documento, por ejemplo, en el presente documento se contemplan procedimientos de tratamiento de fibrosis hepática, sobrecarga de hierro y/o terapia con corticosteroides que pueden producir lesión hepática en un paciente en

20 necesidad de los mismos.

Por ejemplo, en el presente documento se proporciona un procedimiento de tratamiento de dolor crónico tal como dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor posoperatorio, dolor relacionado con migraña, osteoartritis o artritis reumatoide, dolor de espalda, lumbalgia, dolor de articulaciones, dolor abdominal, dolor de pecho, parto,

25 enfermedades musculoesqueléticas, enfermedades de la piel, dolor de muelas, piresis, quemadura, quemadura solar, mordedura de serpiente, mordedura de serpiente venenosa, picadura de araña, picadura de insecto, vejiga neurogénica, cistitis intersticial, infección de las vías urinarias, rinitis, dermatitis de contacto/hipersensibilidad, picor, eccema, faringitis, mucositis, enteritis, síndrome del intestino irritable, colecistitis,

30 pancreatitis, síndrome de dolor postmastectomía, dolor menstrual, endometriosis, dolor, dolor debido a traumatismo físico, cefalea, cefalea sinusal, cefalea tensional o aracnoiditis.

Por ejemplo, en el presente documento se contemplan procedimientos de tratamiento de dolor neuropático (por ejemplo, lumbalgia neuropática, síndrome de dolor regional complejo, neuralgia postrigeminal, causalgia, neuropatía tóxica, distrofia

35

simpática refleja, neuropatía diabética, neuropatía crónica producida por agentes quimioterapéuticos) en un paciente en necesidad de los mismos, que comprenden administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto desvelado.

En el presente documento también se contemplan procedimientos de mejora de la función cognitiva en un paciente que padece síndrome de Down o enfermedad de Alzheimer, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto desvelado. Pacientes a modo de ejemplo que padecen síndrome de Down pueden ser un paciente pediátrico (por ejemplo, un paciente de edad 0-11 años, 0-18 años, 0-6 años, o por ejemplo, 12 a 18 años), un paciente adulto (por ejemplo, 18 años o mayor), o por ejemplo, un paciente mayor, por ejemplo, 18-40 años, 20-50 años. Tales pacientes pueden también sufrir adicionalmente deterioro cognitivo y/o demencia, y/o convulsiones que pueden o pueden no ser debidas a la producción de prostaglandinas y/o amiloide beta. Por ejemplo, tales pacientes también pueden padecer, o pueden tener uno o más de los siguientes síntomas asociados a deterioro cognitivo temprano-medio o en estado tardío: pérdida de lenguaje, deterioro de las habilidades sociales, pérdida progresiva de actividades de la vida diaria, y puede incluir comportamiento psicótico. En el presente documento se proporciona, por ejemplo, un procedimiento de tratamiento de un paciente que tiene síndrome de Down o enfermedad de Alzheimer con deterioro cognitivo, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto desvelado. Tales procedimientos desvelados pueden producir mejora cognitiva, por ejemplo, medida por IQ o la Batería de pruebas cognitivas de Arizona (por ejemplo, medida con una batería de pruebas cognitivas diseñada para su uso en individuos con síndrome de Down). Por ejemplo, un paciente tratado usando un procedimiento desvelado puede tener al menos uno de: memoria elevada, memoria mejorada o habla mejorada. En algunas realizaciones, tales procedimientos desvelados pueden producir un paciente que tiene una elevada calidad de vida como se mide por una escala conductual adaptativa después de dicha administración.

En otras realizaciones se proporciona un procedimiento para proporcionar al menos parcialmente a un paciente con síndrome de Down un neuroprotector (tal como un compuesto desvelado), que puede producir aparición retrasada de la neurodegeneración o puede prevenir sustancialmente la neurodegeneración. La administración a un paciente puede iniciarse antes de la aparición de neurodegeneración y/o aparición de síntomas de neurodegeneración. En el presente documento se contemplan procedimientos de tratamiento y/o mejora del empeoramiento cognitivo, mejora de la duración del sueño y/o calidad, y/o de tratamiento PANDAS (trastornos

neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociados a infecciones estreptocócicas) en un paciente en necesidad de los mismos, que comprenden administrar un compuesto desvelado.

En ciertas realizaciones, un compuesto desvelado utilizado con uno o más de los
5 anteriores procedimientos es uno de los compuestos genéricos, subgenéricos o específicos descritos en el presente documento, tales como un compuesto de fórmula I.

Los compuestos desvelados pueden administrarse a pacientes (animales y seres humanos) en necesidad de tal tratamiento en dosificaciones que proporcionarán eficacia farmacéutica óptima. Se apreciará que la dosis requerida para su uso en cualquier
10 aplicación particular variará de paciente a paciente, no solo con el compuesto particular o composición seleccionada, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que está tratándose, la edad y la afección del paciente, medicación simultánea o dietas especiales que entonces son seguidas por el paciente, y otros factores que aquellos expertos en la materia reconocerán, siendo la dosificación
15 apropiada por último lugar a criterio del médico adjunto. Para tratar los estados clínicos y enfermedades citadas anteriormente, un compuesto contemplado desvelado en el presente documento puede administrarse por vía oral, subcutáneamente, tópicamente, parenteralmente, por spray para inhalación o rectalmente en formulaciones unitarias de dosificación que contienen excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente
20 aceptables no tóxicos convencionales. La administración parenteral puede incluir inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas o intramusculares o técnicas de infusión.

En el presente documento también se contemplan terapias de combinación, por ejemplo, co-administrar un compuesto desvelado y un agente activo adicional, como
25 parte de una pauta de tratamiento específica prevista para proporcionar el efecto beneficioso de la co-acción de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de la combinación incluye, pero no se limita a, co-acción farmacocinética o farmacodinámica resultante de la combinación de agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación normalmente se lleva a cabo durante un periodo de
30 tiempo definido (normalmente semanas, meses o años dependiendo de la combinación seleccionada). La terapia de combinación pretende englobar la administración de múltiples agentes terapéuticos de una manera secuencial, es decir, en la que cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, además de administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, en una manera
35 sustancialmente simultánea.

La administración sustancialmente simultánea puede llevarse a cabo, por ejemplo, administrando al sujeto una única formulación o composición (por ejemplo, un comprimido o cápsula que tiene una relación fija de cada agente terapéutico o en múltiples formulaciones individuales (por ejemplo, cápsulas) para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico puede efectuarse por cualquier vía apropiada que incluye, pero no se limita a, vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares y absorción directa a través de los tejidos de la membrana mucosa. Los agentes terapéuticos pueden administrarse por la misma vía o por vías diferentes. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada puede administrarse mediante inyección intravenosa mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación pueden administrarse por vía oral. Alternativamente, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos pueden administrarse por vía oral o todos los agentes terapéuticos pueden administrarse mediante inyección intravenosa.

La terapia de combinación también puede englobar la administración de los agentes terapéuticos como se ha descrito anteriormente en combinación adicional con otros principios biológicamente activos y terapias de no fármaco. Si la terapia de combinación comprende además un tratamiento de no fármaco, el tratamiento de no fármaco puede realizarse en cualquier momento adecuado mientras que se logre un efecto beneficioso de la co-acción de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento de no fármaco. Por ejemplo, en casos apropiados, el efecto beneficioso se consigue todavía cuando el tratamiento de no fármaco se elimina temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, quizás por días o incluso semanas.

Los componentes de la combinación pueden administrarse a un paciente simultáneamente o secuencialmente. Se apreciará que los componentes pueden estar presentes en el mismo vehículo farmacéuticamente aceptable y, por tanto, se administran simultáneamente. Alternativamente, los principios activos pueden estar presentes en vehículos farmacéuticos separados, tales como formas de dosificación oral convencionales, que pueden administrarse tanto simultáneamente como secuencialmente.

Por ejemplo, para tratamiento contemplado de dolor u otras indicaciones contempladas (por ejemplo, Alzheimer o síndrome de Down), un compuesto desvelado puede co-administrarse con otro terapéutico para dolor tal como un opioide, un modulador de receptores cannabinoides (CB-1 o CB-2), un inhibidor de la COX-2, acetaminofeno y/o un agente antiinflamatorio no esteroideo. Terapéuticos

adicionales, por ejemplo, para el tratamiento de dolor que pueden co-administrarse incluyen morfina, codeína, hidromorfona, hidrocodona, oximorfona, fentanilo, tramadol y levorfanol.

Otros terapéuticos contemplados para co-administración incluyen aspirina,
5 naproxeno, ibuprofeno, salsalato, diflunisal, dexibuprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno, oxaprozina, loxoprofeno, indometacina, tolmetina, sulindaco, etodolaco, ketorolaco, piroxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam, celecoxib, parecoxib, rimonabant y/o etoricoxib.

III. Composiciones farmacéuticas

10 La presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos como se desvelan en el presente documento formulados junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En particular, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos como se desvelan en el presente documento formulados junto con uno o más vehículos
15 farmacéuticamente aceptables. Estas formulaciones incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, tópica, bucal, parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), rectal, vaginal o aerosol, aunque la forma más adecuada de administración en cualquier caso dado dependerá del grado y gravedad de la afección que está tratándose y de la naturaleza del compuesto particular que se usa.
20 Por ejemplo, composiciones desveladas pueden formularse como una dosis unitaria, y/o pueden formularse para administración oral o subcutánea.

Las composiciones farmacéuticas a modo de ejemplo pueden usarse en forma de una preparación farmacéutica, por ejemplo, en forma sólida, semisólida o líquida, que incluye uno o más de un compuesto desvelado, como principio activo, en mezcla con un
25 vehículo orgánico o inorgánico o excipiente adecuado para aplicaciones externas, enterales o parenterales. El principio activo puede estar compuesto, por ejemplo, de los vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos usuales para comprimidos, pellas, cápsulas, supositorios, disoluciones, emulsiones, suspensiones, y cualquier otra forma adecuada para su uso. El compuesto objeto activo se incluye en la composición
30 farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el procedimiento o condición de la enfermedad.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal puede mezclarse con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, componentes de comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol,
35 talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros

diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto desvelado o una sal farmacéuticamente aceptable no tóxica del mismo. Cuando se refiere a estas composiciones de preformulación como homogéneas se indica que el principio activo
5 está disperso uniformemente en toda la composición de manera que la composición pueda estar fácilmente subdividida en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.

En formas de dosificación sólidas para administración por vía oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, comprimidos recubiertos de azúcar, polvos, gránulos y
10 similares), la composición objeto se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio, y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o sustancias de relleno tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o
15 goma arábiga; (3) humectantes tales como glicerol; (4) agentes disgregantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico; (5) agentes retardantes de la disolución tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol acetílico y
20 monoestearato de glicerol; (8) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones también pueden comprender agentes de tamponamiento. Composiciones sólidas de un tipo
25 similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina blanda y rellenas duras usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, además de polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más componentes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse usando
30 aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato sódico de almidón o carboximetilcelulosa de sodio reticulada), agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla de la composición objeto humedecida con un diluyente líquido inerte. Los
35 comprimidos, y otras formas de dosificación sólida, tales como comprimidos

recubiertos de azúcar, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden opcionalmente ranurarse o prepararse con recubrimientos y vainas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos muy conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen disoluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables o mezclas de los mismos, y polvos. Formas de dosificación líquida para administración por vía oral incluyen emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de la composición objeto, las formas de dosificación líquida pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la materia tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, germen de trigo, oliva, ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, ciclodextrinas y mezclas de los mismos.

Las suspensiones, además de la composición objeto, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilensorbitol y de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto y mezclas de los mismos.

Las formulaciones para administración rectal o vaginal pueden presentarse como supositorio, que puede prepararse mezclando una composición objeto con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por tanto, se fundirá en la cavidad del cuerpo y liberará el agente activo.

Formas de dosificación para administración transdérmica de una composición objeto incluyen polvos, esprays, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, disoluciones, parches e inhalantes. El componente activo puede mezclarse bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón o propulsor que pueda requerirse.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de una composición objeto, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y esprays pueden contener, además de una composición objeto,

excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los esprays pueden contener adicionalmente propulsores habituales tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos sin sustituir volátiles tales como butano y propano.

5 Las composiciones y compuestos desvelados en el presente documento pueden administrarse alternativamente por aerosol. Esto se lleva a cabo preparando un aerosol acuoso, preparación liposómica o partículas sólidas que contienen el compuesto. Podría usarse una suspensión no acuosa (por ejemplo, propulsor de fluorocarburo). Pueden usarse nebulizadores sónicos debido a que minimizan la exposición del agente al
10 cizallamiento, que puede producir degradación de los compuestos contenidos en las composiciones objeto. Generalmente, un aerosol acuoso se prepara formulando una disolución o suspensión acuosa de una composición objeto junto con vehículos y estabilizadores farmacéuticamente aceptables convencionales. Los vehículos y estabilizadores varían con los requisitos de la composición particular objeto, pero
15 normalmente incluyen tensioactivos no iónicos (Tweens, Pluronic o polietilenglicol), proteínas inocuas como albúmina de suero, ésteres de sorbitano, ácido oleico, lecitina, aminoácidos tales como glicina, tampones, sales, azúcares o alcoholes de azúcar. Los aerosoles generalmente se preparan a partir de disoluciones isotónicas.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral
20 comprenden una composición objeto en combinación con una o más disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en disoluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de uso, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que convierten la formulación en
25 isotónica con la sangre del receptor en cuestión o agentes de suspensión o espesantes.

Ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato
30 de etilo y ciclodextrinas. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, por el uso de materiales de recubrimiento tales como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y por el uso de tensioactivos.

También se contemplan formulaciones farmacéuticas enterales que incluyen un compuesto desvelado y un material entérico; y un vehículo o excipiente
35 farmacéuticamente aceptable de los mismos. Materiales entéricos se refieren a

polímeros que son sustancialmente insolubles en el entorno ácido del estómago y que son predominantemente solubles en líquidos intestinales a pH específicos. El intestino delgado es la parte del tubo gastrointestinal (intestino) entre el estómago y el intestino grueso, e incluye el duodeno, yeyuno e íleon. El pH del duodeno es aproximadamente 5,5, el pH del yeyuno es aproximadamente 6,5 y el pH del íleon distal es aproximadamente 7,5. Por consiguiente, los materiales entéricos no son solubles, por ejemplo, hasta un pH de aproximadamente 5,0, de aproximadamente 5,2, de aproximadamente 5,4, de aproximadamente 5,6, de aproximadamente 5,8, de aproximadamente 6,0, de aproximadamente 6,2, de aproximadamente 6,4, de aproximadamente 6,6, de aproximadamente 6,8, de aproximadamente 7,0, de aproximadamente 7,2, de aproximadamente 7,4, de aproximadamente 7,6, de aproximadamente 7,8, de aproximadamente 8,0, de aproximadamente 8,2, de aproximadamente 8,4, de aproximadamente 8,6, de aproximadamente 8,8, de aproximadamente 9,0, de aproximadamente 9,2, de aproximadamente 9,4, de aproximadamente 9,6, de aproximadamente 9,8 o de aproximadamente 10,0. Materiales entéricos a modo de ejemplo incluyen acetato-ftalato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), poli(acetato-ftalato de vinilo) (PVAP), acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), acetato-trimelitato de celulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de celulosa, acetato-hexahidroftalato de celulosa, propionato-ftalato de celulosa, acetato-maleato de celulosa, acetato-butirato de celulosa, acetato-propionato de celulosa, copolímero de ácido metilmetacrílico y metacrilato de metilo, copolímero de acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico, copolímero de éter metilvinílico y anhídrido maleico (serie Gantrez ES), copolímero de metacrilato de etilo-metacrilato de metilo-etilacrilato de clorotrimetilamonio, resinas naturales tales como zeína, Shellac y colofonia de copal, y varios sistemas de dispersión entéricos comercialmente disponibles (por ejemplo, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric y Aquateric). La solubilidad de cada uno de los materiales anteriores es tanto conocida como fácilmente determinable *in vitro*. Lo anteriores es una lista de posibles materiales, pero un experto en la materia con el beneficio de la divulgación reconocería que no es completa y que hay otros materiales entéricos que cumplirían los objetivos de la presente divulgación

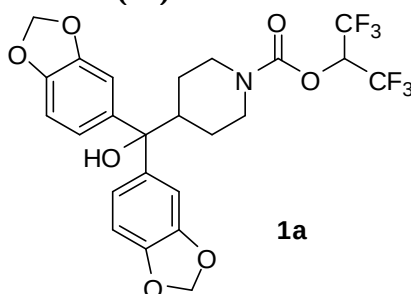
EJEMPLOS

Los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse de varias formas basándose en las enseñanzas contenidas en el presente documento y

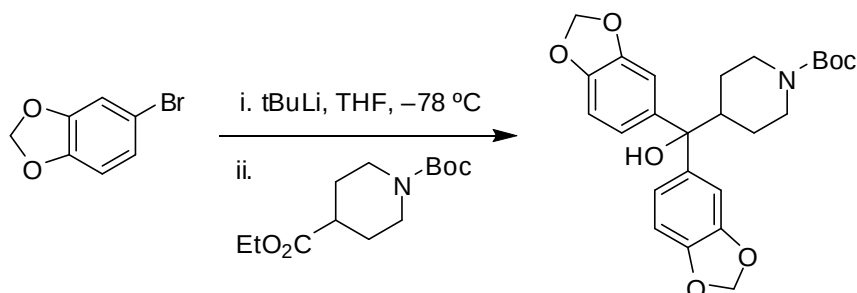
procedimientos de síntesis conocidos en la técnica. En la descripción de los procedimientos sintéticos descritos más adelante debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, que incluyen elección de disolvente, atmósfera de reacción, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de procesamiento, pueden elegirse para ser las condiciones convencionales para esa reacción, a menos que se indique lo contrario. Se entiende por un experto en la materia de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Sustituyentes no compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para un experto en la materia y, por tanto, se indican procedimientos alternativos. Los materiales de partida para los ejemplos están tanto comercialmente disponibles como se prepararan fácilmente mediante procedimientos convencionales a partir de materiales conocidos.

Todos los productos químicos comercialmente disponibles se obtuvieron de Aldrich, Acros, Fisher, Fluka, Maybridge o similares y se usaron sin más purificación, excepto si se indica. Los disolventes secos se obtienen, por ejemplo, pasando éstos a través de columnas de alúmina activada. Todas las reacciones se llevan a cabo normalmente bajo una atmósfera de nitrógeno inerte usando material de vidrio secado al horno, a menos que se indique lo contrario. La cromatografía ultrarrápida se realiza usando gel de sílice 60 de 230-400 de malla. Los espectros de RMN se generaron en tanto instrumentos Varian 400 MHz Bruker 300, Bruker 400, Bruker 500 como Bruker 600 MHz como similares. Los desplazamiento químicos se registran normalmente en ppm con respecto a tetrametilsilano (TMS) con multiplicidades facilitadas como s (singlete), s a (singlete ancho), d (doblete), t (triplete), dt (doblete de tripletes), q (cuadruplete), qd (cuadruplete de dobletes), hept (heptuplete), m (multiplete).

Ejemplo 1: 4-(bis(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (1a)

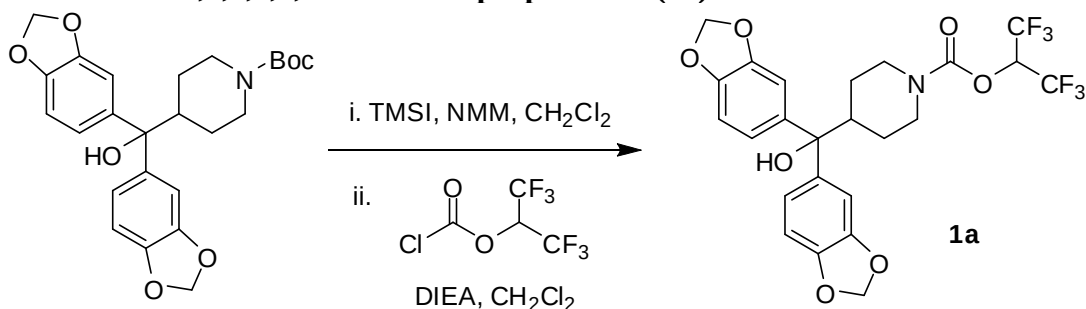


Etapa 1: Preparación de 4-(dibenzo[d][1,3]dioxol-5-il(hidroxi)metil)-piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una disolución con agitación de 5-bromobenzo-1,3-dioxol (1,77 g, 8,8
 5 mmoles) en THF seco (10 ml) a -78 °C bajo N₂ se añadió *terc*-butil-litio (10,5 ml, 17,9
 mmoles, 1,7 M en pentano). Después de 2 h se añadió gota a gota 4-etilpiperidin-1,4-
 dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (1,13 g, 4,4 mmoles) a la mezcla de reacción a -78 °C y se
 agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó posteriormente a temperatura
 ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con NH₄Cl acuoso
 10 saturado (30 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3×30 ml). Las fases orgánicas
 combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. La mezcla
 se purificó por cromatografía ultrarrápida (10-30 % de EtOAc/hexanos) dando 4-
 (bis(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo como
 un sólido blanco (1,3 g, 73 %): RMN ¹H 500 MHz (CDCl₃) δ 6,93 – 6,89 (m, 4H), 6,73
 15 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,91 (s, 4H), 4,14 (s a, 2H), 2,74 – 2,63 (m, 2H), 2,41 – 2,34 (m,
 1H), 2,04 (s, 1H), 1,55 – 1,47 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,32 – 1,23 (m, 2H).

Etapa 2: Preparación de 4-(bis(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (1a)

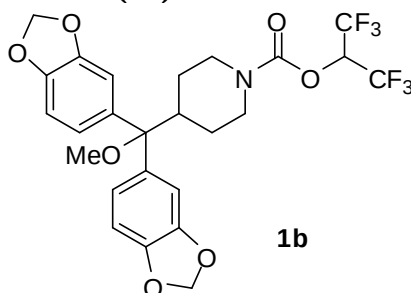


A una disolución de 4-(bis(benzo[d][1,3]-dioxol-5-il)(hidroxi)-metil)piperidin-1-
 carboxilato de *terc*-butilo (0,15 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (8 ml) se añadió, *N*-
 metilmorfolina (82 µl, 0,75 mmoles) y yodotrimetilsilano (120 mg, 0,60 mmoles).
 Después de que la CCF indicara consumo completo del material de partida, la mezcla se
 vertió sobre una disolución saturada de NaHCO₃ y el producto se extrajo con CH₂Cl₂
 25 (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a

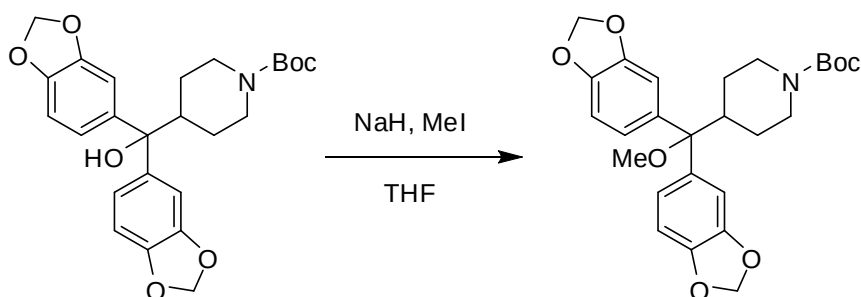
presión reducida proporcionando la amina secundaria en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

A una disolución con agitación de trifosgeno (8,2 mg, 0,028 mmoles) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) se añadió hexafluoroisopropanol (10 µl, 0,095 mmoles) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (30 µl, 0,18 mmoles). Después de 2 h, la amina secundaria (0,095 mmoles) se añadió como una disolución en CH₂Cl₂ (1 ml) y se agitó durante otras 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida en SiO₂ (EtOAc/hexanos) proporcionando el compuesto del título: RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 6,91-6,89 (m, 4H), 6,76-6,74 (m, 2H), 5,93 (s, 4H), 5,72 (m, *J* = 6,3, 1H), 4,19 (t, *J* = 15,1, 2H), 2,89 (q, *J* = 14,7, 2H), 2,44 (tt, *J* = 11,8, 3,0, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,41-1,32 (m, 2H); RMN ¹³C 150 MHz (CDCl₃) δ 151,4, 147,97, 147,94, 146,5, 139,62, 139,58, 121,8, 119,9, 118,89, 118,85, 108,08, 108,07, 106,78, 106,73, 101,3, 79,4, 68,4, 68,1, 67,9, 67,7, 45,4, 44,8, 44,3, 26,7, 26,3; HR-EM (ESI+) *m/z* calculada para [M+Na]⁺ C₂₄H₂₁F₆NO₇: 572,1114, hallada 572,1111.

Ejemplo 2: 4-(bis(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)(metoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (1b)



Etapa 1: Preparación de 4-(bis(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)(metoxi)metil)-piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



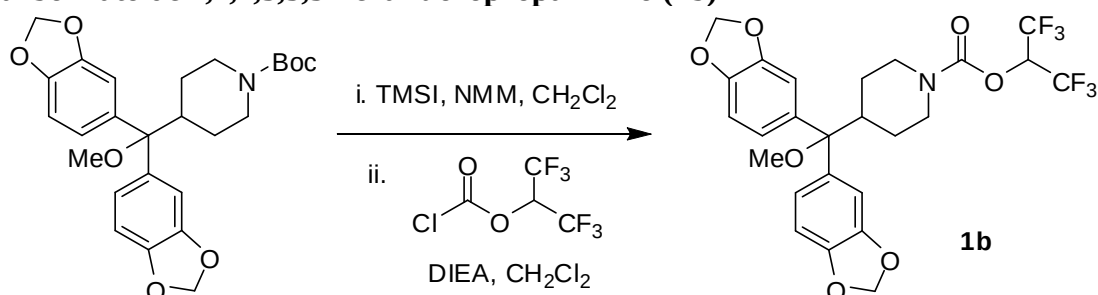
20

A una suspensión de NaH (88 mg, 2,2 mmoles, 60 % en aceite mineral) en THF seco (5,0 ml) se añadió 4-(bis(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (100 mg, 0,22 mmoles). Después de 30 min se añadió yodometano (468 mg, 143 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h adicionales. La reacción se inactivó mediante la adición de una disolución saturada de NH₄Cl (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron

25

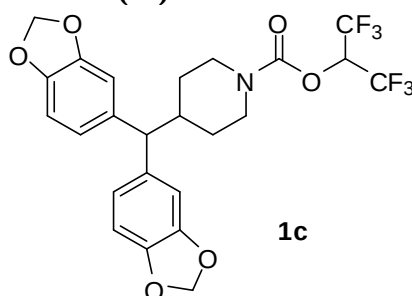
sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en SiO_2 (20 % de EtOAc/hexanos) dando 4-(bis(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)(metoxi)-metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite viscoso claro (94 mg, 91 %): RMN ^1H 600 MHz (CDCl_3) δ 6,79 – 6,74 (m, 6H), 5,96 – 5,95 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,76 – 2,65 (m, 2H), 2,48 – 2,43 (m, 1H), 1,76 (d, $J = 13,2$ Hz, 3H), 1,38 (s, 9H), 0,94 – 0,81 (m, 2H).

Etapla 2: Preparación de 4-(bis(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)(metoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (1b)

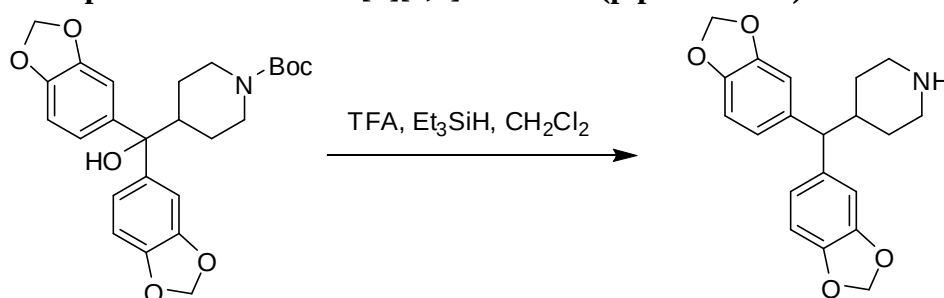


El compuesto del título se preparó a partir de 4-(bis(benzo[d][1,3]-dioxol-5-il)(metoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo según los procedimientos representativos del Ejemplo 1, Etapa 2: RMN ^1H 500 MHz (CDCl_3) δ 6,88-6,84 (m, 6H), 6,06 (s, 4H), 5,79-5,71 (m, 1H), 4,22 (t, $J = 15,2$ Hz, 2H), 3,06-2,96 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,61 (t, $J = 12,0$ Hz, 1H), 1,95 (d, $J = 13,1$ Hz, 2H), 1,10-0,93 (m, 2H); HR-EM (ESI+) m/z calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{NO}_7$: 564,1457, hallada 564,1460.

Ejemplo 3: 4-(bis(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (1c)

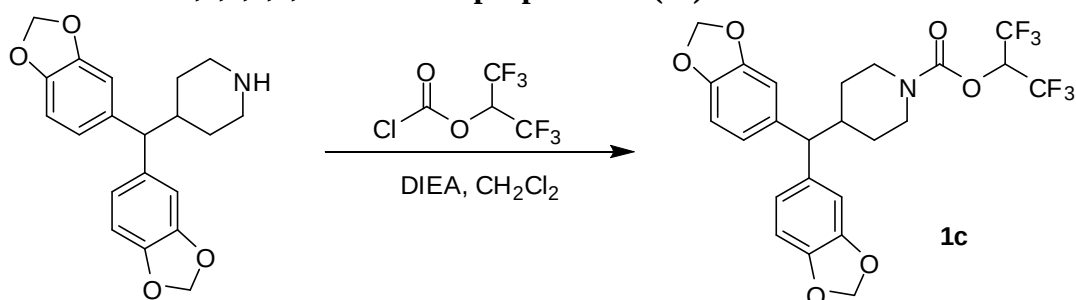


Etapla 1: Preparación de dibenzo[d][1,3]dioxol-5-il(piperidin-4-il)metanol



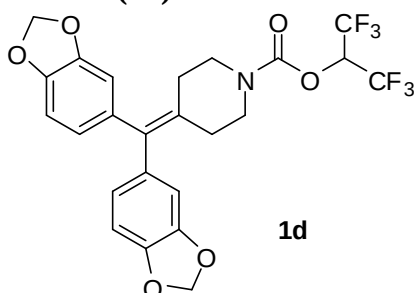
A una disolución con agitación de amina protegida con *N*-Boc (0,050 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió Et₃SiH (0,50 mmoles). Después de 1 min se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró bajo una corriente de N₂ proporcionando el producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

Etapla 2: Preparación de 4-(bis(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (1c)

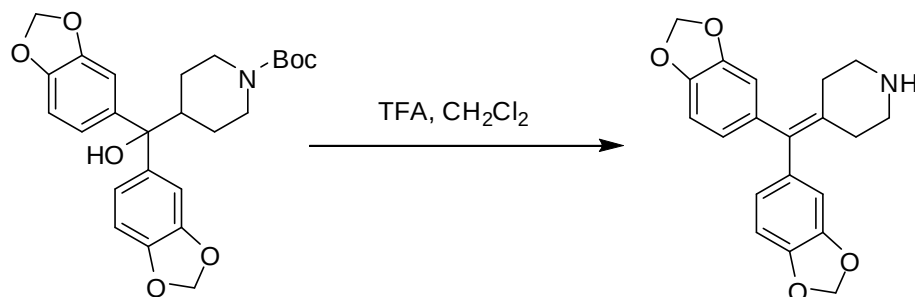


El compuesto del título se preparó a partir de la amina en bruto según el procedimiento representativo del Ejemplo 1, Etapa 2: RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 6,72 (m, 6H), 5,91 (s, 4H), 5,75 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,35 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,13 (m, 2H); HR-EM *m/z* calculada para [M+H]⁺C₂₄H₂₁F₆NO₆: 534,1346, hallada 534,1341.

Ejemplo 4: 4-(bis(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metilen)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (1d)



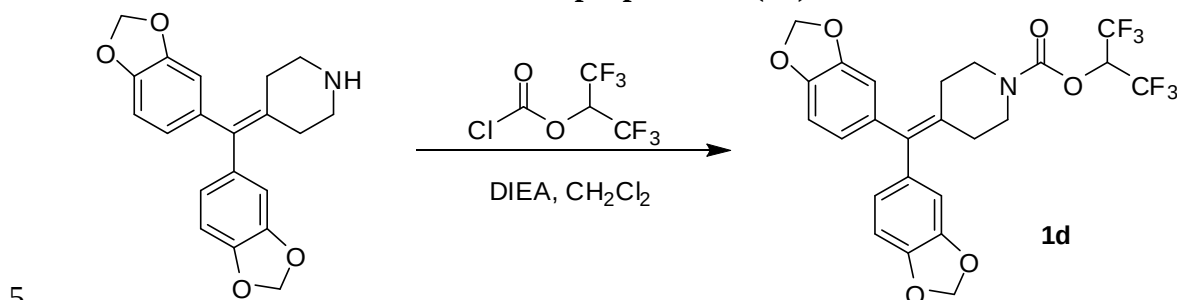
Etapla 1: Preparación de dibenzo[d][1,3]dioxol-5-il(piperidin-4-il)metanol



A una disolución con agitación de amina protegida con *N*-Boc (50 mg, 0,11 mmoles) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1 ml). Después de 2 h, la

mezcla de reacción se concentró bajo una corriente de N₂ proporcionando el producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin más purificación.

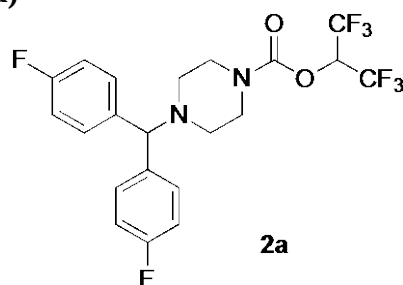
Etapla 2: Preparación de 4-(bis(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metilen)piperidin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (1d)



El compuesto del título se preparó a partir de la amina en bruto según los procedimientos representativos del Ejemplo 1, Etapa 2: RMN ¹H 600 MHz (CDCl₃) δ 6,74 (dd, *J* = 7,9, 5,4 Hz, 2H), 6,58-6,53 (m, 4H), 5,93 (d, *J* = 2,1 Hz, 4H), 5,76 (dt, *J* = 12,3, 6,1 Hz, 1H), 3,57-3,53 (m, 4H), 2,40 (dt, *J* = 18,1, 5,8 Hz, 4H); HR-EM *m/z* calculada para [M+H]⁺ C₂₄H₂₀F₆NO₆: 532,1195, hallada 532,1192.

10

Ejemplo 5: 4-(bis(4-fluorofenil)metil)-piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (2a)

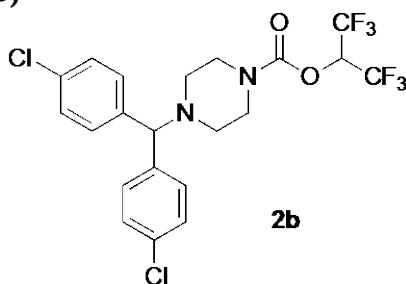


El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 1-(bis(4-fluorofenil)metil)piperazina comercialmente disponible según el procedimiento representativo del Ejemplo 1, Etapa 2: RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,33 (*m*, 4H), 6,98 (*m*, 4H), 5,72 (*m*, 1H), 4,25 (*s*, 1H), 3,55 (*m*, 4H), 2,38 (*m*, 4H), HR-EM *m/z* calculada para [M+H]⁺ C₂₁H₁₈F₈N₂O₂: 483,1313, hallada 483,1315.

15

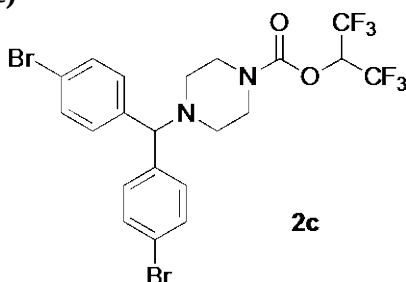
Ejemplo 6: 4-(bis(4-clorofenil)metil)-piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (2b)

20

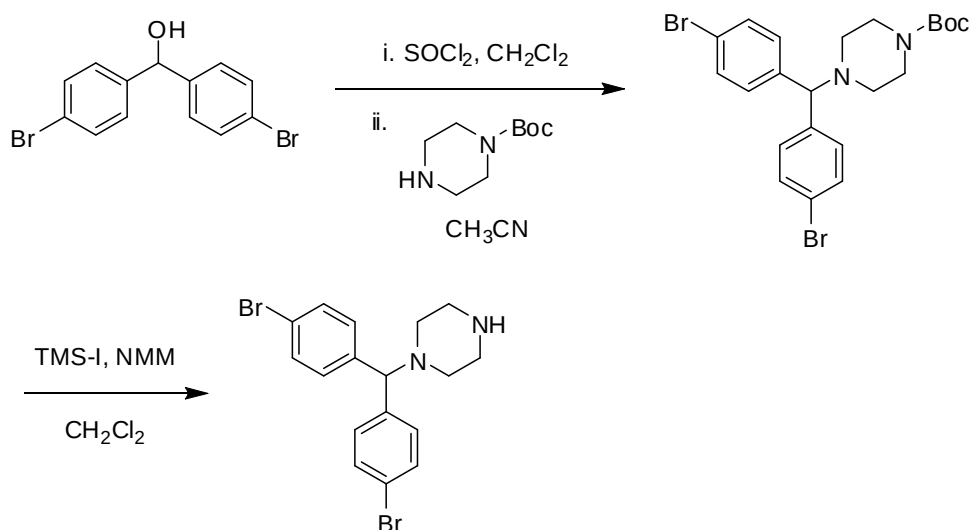


El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 1-(bis(4-clorofenil)metil)piperazina comercialmente disponible según el procedimiento representativo Ejemplo 1, Etapa 2: RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,29 (m, 8H), 5,72 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,55 (m, 4H), 2,38 (m, 4H); HR-EM m/z calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$: 515,0722, hallada 515,0725.

Ejemplo 7: 4-(bis(4-bromofenil)metil)-piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (2c)



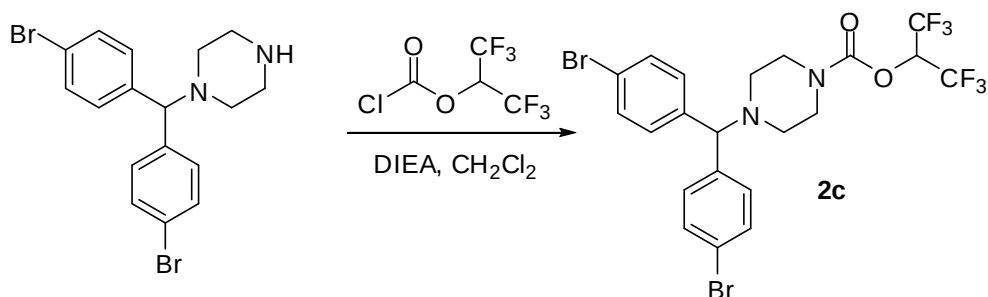
Etapa 1-2: Preparación de 1-(bis(4-bromofenil)metil)piperazina



A una disolución con agitación de bis(4-bromofenil)metanol (0,060 mmoles) en CH_2Cl_2 (0,3 ml) se añadió cloruro de tionilo (40 μl , 0,60 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 h. La reacción se evaporó a sequedad bajo una corriente de N_2 y el producto en bruto se redisolvió en acetonitrilo (1,0 ml). Se añadió 1-Boc-piperazina (22,3 mg, 0,12 mmoles) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se redisolvió en CH_2Cl_2 y se pasó a través de una almohadilla corta de SiO_2 , proporcionando la 1-Boc-4-difenilmetilpiperazina.

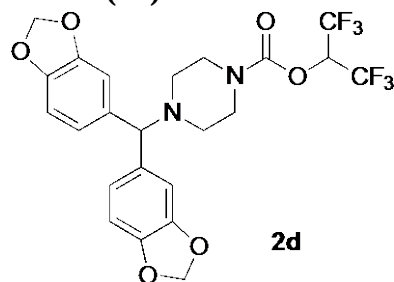
La difenilmetil-piperazina protegida se trató con TMSI según el protocolo representativo para la desprotección de Boc como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 1, Etapa 2.

Etapla 3: Preparación de 4-(bis(4-bromofenil))-piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (2c)



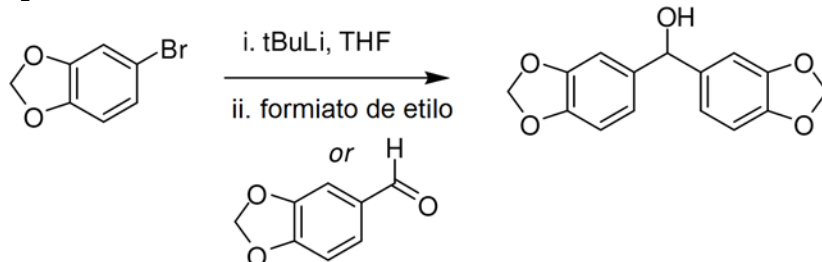
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del
 5 Ejemplo 1, Etapa 2: RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 4H), 7,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 4H), 5,72 (m, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,55 (m, 4H), 2,38 (m, 4H); HR-EM m/z calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$: 602,9712, hallada 602,9720.

Ejemplo 8: 4-(bis(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (2d)



10

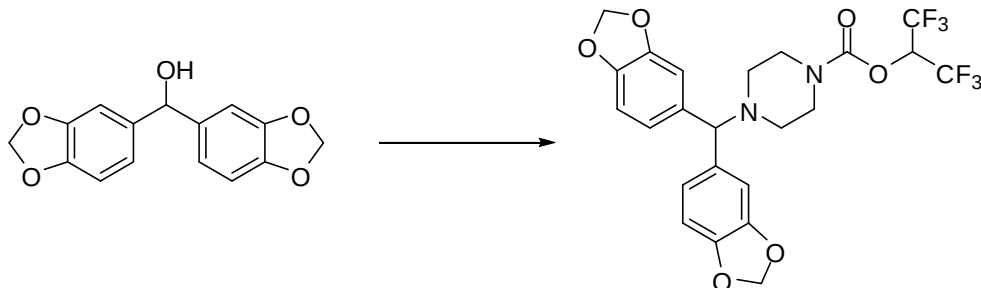
Etapla 1: Preparación de dibenzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetanol



A una disolución con agitación de *tert*-butil-litio (1,8 ml, 3,1 mmoles, 1,7 M en
 pentano) a -78°C se añadió gota a gota una disolución de 5-bromobenzo-1,3-dioxol (1,5
 15 mmoles) en THF (3 ml). Después de 30 min se añadió benzo-1,3-dioxol-5-carbaldehído
 (1,5 mmoles) o formiato de etilo (0,5 mmoles) en THF (1 ml). La mezcla se agitó a -78°C
 durante 1 h y posteriormente se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó
 durante 4 h adicionales. La reacción se inactivó mediante la adición de una disolución
 saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas se combinaron, se
 20 secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. La purificación del aceite
 en bruto por cromatografía ultrarrápida (20 % de EtOAc/hexanos) proporcionó el

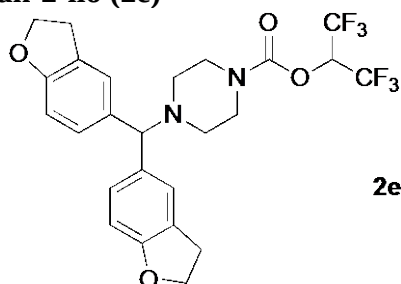
producto de difenilmetanol.

Etapas 2-4: Preparación de 4-(bis(benzo[d][1,3]-dioxol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (2d)



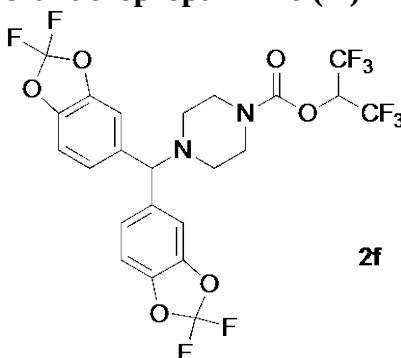
5 El compuesto del título se sintetizó según los procedimientos representativos del Ejemplo 7: RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 6,90 (m, 2H), 6,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,71 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 5,91 (s, 4H), 5,73 (m, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,53 (m, 4H), 2,39 (m, 4H); HR-EM m/z calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_6$: 535,1298, hallada 535,1316.

10 **Ejemplo 9: 4-(bis(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (2e)**



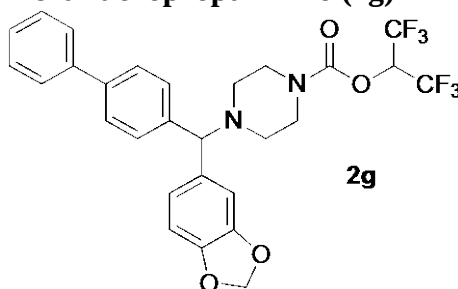
15 El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-bromo-2,3-dihidrobenzofurano y formiato de etilo según el procedimiento representativo del Ejemplo 8: RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,19 (s, 2H), 7,11 (dd, $J = 8,3, 1,6$ Hz, 2H), 6,69 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 5,72 (7, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,52 (t, $J = 8,7$ Hz, 4H), 4,13-4,09 (m, 1H), 3,52 (d, $J = 4,2$ Hz, 4H), 3,16 (t, $J = 8,7$ Hz, 4H), 2,39 (ddd, $J = 9,8, 9,8, 5,1$ Hz, 4H).

Ejemplo 10: 4-(bis(2,2-difluorobenzo[d][1,3]-dioxol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (2f)



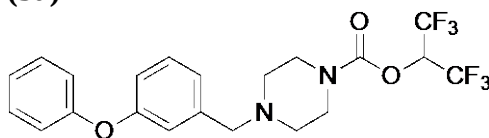
El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-bromo-2,2-difluorobenzo-[d][1,3]dioxol y formiato de etilo según el procedimiento representativo del Ejemplo 8: RMN ^1H 500 MHz (CDCl_3) δ 7,13 (s, 2H), 7,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,98 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 5,72 (7, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,57 (d, $J = 3,8$ Hz, 4H), 2,41 (d, $J = 17,2$ Hz, 4H); HR-EM m/z calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_{10}\text{N}_2\text{O}_6$: 607,0921, hallada 607,0923.

Ejemplo 11: 4-([1,1'-bifenil]-4-il(benzo[d][1,3]-dioxol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (2g)



El compuesto del título se sintetizó a partir de 5-bromobenzo-1,3-dioxol y 4-fenilbenzaldehído según el procedimiento representativo del Ejemplo 8: RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,55-7,50 (m, 4H), 7,42 (m, 4H), 7,34-7,30 (m, 1H), 6,97 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,91 (dd, $J = 8,8, 1,4$ Hz, 2H), 5,73 (7, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,60-3,54 (m, 4H), 2,44 (ddd, $J = 14,7, 4,8, 4,8$ Hz, 4H); HR-EM m/z calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4$: 567,1713, hallada 567,1712.

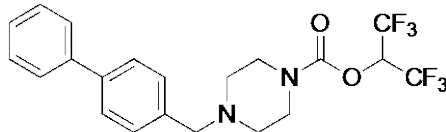
Ejemplo 12: 4-(3-fenoxibencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (3a)



3a

El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 1-(3-fenoxibencil)piperazina comercialmente disponible según el procedimiento representativo del Ejemplo 1, Etapa 2: RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,32 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 7,02 (m, 4H), 6,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,74 (m, 1H), 3,52 (m, 6H), 2,45 (m, 4H); HR-EM m/z calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$: 463,1451, hallada 463,1453.

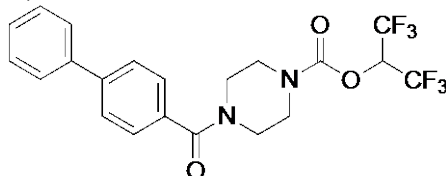
Ejemplo 13: 4-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)-piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (3b)



3b

El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 1-([1,1'-bifenil]-4-ilmetil)piperazina comercialmente disponible según el procedimiento representativo del Ejemplo 1, Etapa 2: RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,57 (m, 4H), 7,41 (m, 5H), 5,75 (m, 1H), 3,57 (m, 6H), 2,50 (m, 4H); HR-EM m/z calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$: 447,1502, hallada 447,1499.

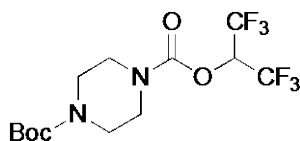
Ejemplo 14: 4-([1,1'-bifenil]-4-carbonil)-piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (3c)



3c

El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de [1,1'-bifenil]-4-il(piperazin-1-il)metanona comercialmente disponible según el procedimiento representativo del Ejemplo 1, Etapa 2: RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,65(d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,47 (m, 4H), 7,39 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 3,69 (m, 8H); HR-EM m/z calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$: 461,1294, hallada 461,1290.

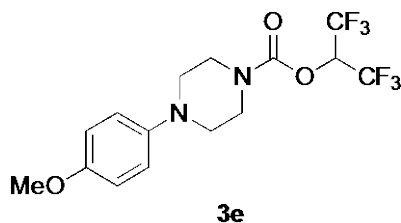
Ejemplo 15: 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo (3d)



3d

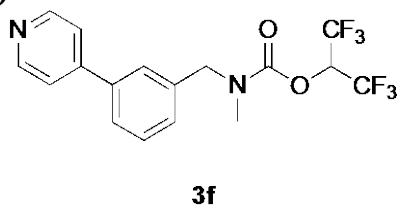
El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 1-Boc-piperazina comercialmente disponible según el procedimiento representativo del Ejemplo 1, Etapa 2: RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 5,75 (m, 1H), 3,49 (m, 8H), 1,47 (s, 9H); HR-EM m/z calculada para $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4$, 403,1063; hallada, 403,1066.

Ejemplo 16: 4-(4-metoxifenil)-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (3e)



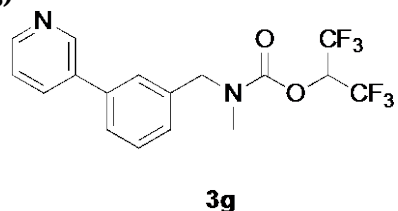
El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 1-(4-metoxifenil)piperazina comercialmente disponible según el procedimiento representativo del Ejemplo 1, Etapa 2: RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 6,89 (m, 4H), 5,77 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,70 (m, 4H), 3,06 (m, 4H); HR-EM m/z calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_3$: 387,1138, hallada 387,1143.

Ejemplo 17: metil(3-(piridin-4-il)bencil)-carbamato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (3f)



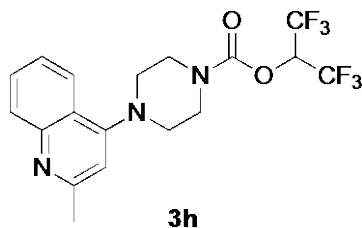
El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de *N*-metil-1-(3-(piridin-4-il)fenil)metanamina comercialmente disponible según el procedimiento representativo del Ejemplo 1, Etapa 2: RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,59 (m, 2H), 7,48 (m, 4H), 7,30 (m, 2H), 5,84 (m, 1H), 4,61 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,00 (s, 3H); HR-EM m/z calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$: 393,1032, hallada 393,1034.

Ejemplo 18: metil(3-(piridin-3-il)bencil)-carbamato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (3g)



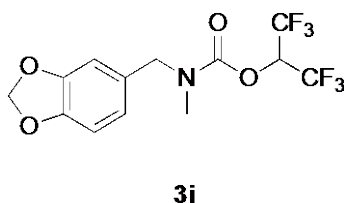
El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de *N*-metil-1-(3-(piridin-3-il)fenil)metanamina comercialmente disponible según el procedimiento representativo del Ejemplo 1, Etapa 2: RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,85 (m, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 4,60 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,00 (s, 3H); HR-EM m/z calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2$: 393,1032, hallada 393,1026.

Ejemplo 19: 4-(2-metilquinolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (3h)



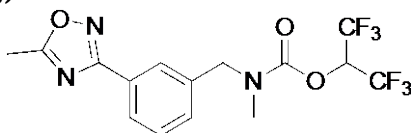
El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 2-metil-4-(piperazin-1-il)quinolina comercialmente disponible según el procedimiento representativo del Ejemplo 1, Etapa 2: RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 8,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,65 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,80 (m, 1H), 3,86 (m, 6H), 3,23 (m, 2H), 2,69 (s, 3H); HR-EM m/z calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2$: 422,1298, hallada 422,1292.

Ejemplo 20: (benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-(metil)carbamato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (3i)



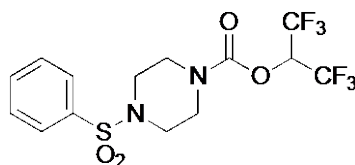
El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-metilmetanamina comercialmente disponible según el procedimiento representativo del Ejemplo 1, Etapa 2: RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 6,77 (m, 1H), 6,70 (m, 2H), 5,96 (s, 2H), 5,80 (m, 1H), 4,41 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H), 2,92 (s, 3H); HR-EM m/z calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{NO}_4$: 360,0665, hallada 360,0671.

Ejemplo 21: metil(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil)carbamato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (3j)



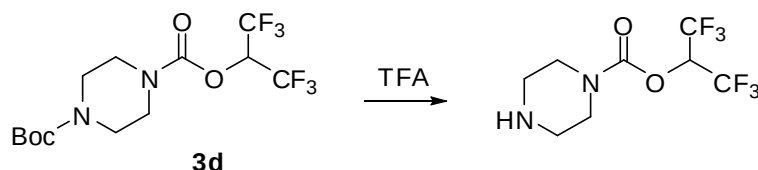
El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de *N*-metil-1-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metanamina comercialmente disponible según el procedimiento representativo del Ejemplo 1, Etapa 2: RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 8,02 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 5,83 (m, 1H), 4,59 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,65 (s, 3H); HR-EM m/z calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_3$: 398,0926, hallada 398,0929.

Ejemplo 22: 4-(fenilsulfonil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (4a)



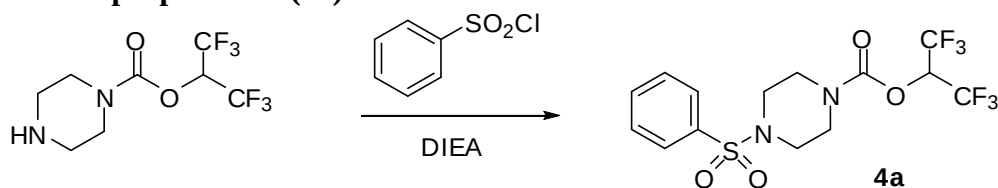
4a

Etapa 1: Preparación de piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



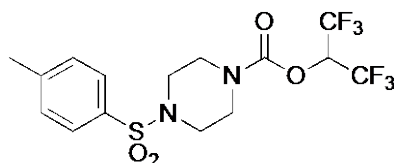
A una disolución de 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (3d) (42 mg, 0,11 mmoles) en CH₂Cl₂ (3,0 ml) se añadió ácido trifluoroacético (63 mg, 1,54 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 12 h, la mezcla de reacción se trató con una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron proporcionando la amina desprotegida en bruto, que se usó en reacciones posteriores sin más purificación.

Etapa 2: Preparación de 4-(fenilsulfonil)-piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (4a)



La amina en bruto se redisolvió en CH₂Cl₂ (3,0 ml) y a esta disolución se añadió cloruro de bencenosulfonilo (21 mg, 0,12 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,058 ml, 0,33 mmoles). Después de agitar durante 6 h, la mezcla de reacción se inactivó con una disolución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (10 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el compuesto del título (38 mg, rendimiento del 83 %) como un sólido blanco: RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 5,67 (m, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,06 (m, 4H); HR-EM *m/z* calculada para [M+H]⁺ C₁₄H₁₄F₆N₂O₄S: 421,065, hallada 421,0653.

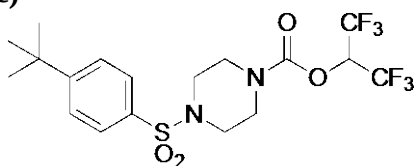
Ejemplo 23: 4-tosilpiperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (4b)



4b

El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (3d) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonylo según el procedimiento representativo del Ejemplo 22: RMN ^1H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,64 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 5,66 (m, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,45 (s, 3H); HR-EM m/z calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ C₁₅H₁₆F₆N₂O₄S: 435,0808, hallada 435,0815.

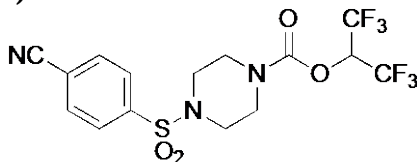
Ejemplo 24: 4-((4-(*terc*-butil)fenil)sulfonyl)-piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (4c)



4c

El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (3d) y cloruro de 4-(*terc*-butil)benceno-1-sulfonylo según el procedimiento representativo del Ejemplo 22: RMN ^1H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 5,68 (m, 1H), 3,64 (m, 4H), 3,06 (m, 4H), 1,35 (s, 9H); HR-EM m/z calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ C₁₈H₂₂F₆N₂O₄S: 477,1277, hallada 477,1285.

Ejemplo 25: 4-((4-cianofenil)sulfonyl)-piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (4d)

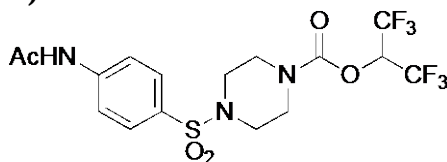


4d

El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (3d) y cloruro de 4-cianobenceno-1-sulfonylo según el procedimiento representativo del Ejemplo 22: RMN ^1H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,88 (m, 4H), 5,67 (m, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,11 (m, 4H); HR-EM m/z

calculada para $[M+H]^+$ $C_{15}H_{13}F_6N_3O_4S$: 446,0604, hallada 446,0608.

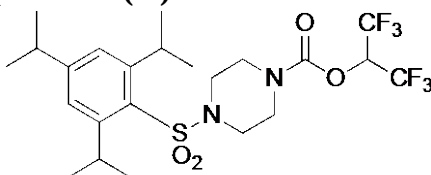
Ejemplo 26: 4-((4-acetamidofenil)sulfonil)-piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (4e)



4e

El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (3d) y cloruro de 4-acetamidobenceno-1-sulfonilo según el procedimiento representativo del Ejemplo 22: RMN ^1H 400 MHz ($CDCl_3$) δ 7,71 (m, 4H), 7,37 (s, 1H), 5,67 (m, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,23 (s, 3H); HR-EM m/z calculada para $[M+H]^+$ $C_{16}H_{17}F_6N_3O_5S$: 478,0866, hallada 478,0868.

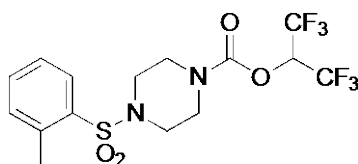
Ejemplo 27: 4-((2,4,6-triisopropilfenil)sulfonil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (4f)



4f

El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (3d) y cloruro de 4,6-triisopropilbenceno-1-sulfonilo según el procedimiento representativo del Ejemplo 22: RMN ^1H 400 MHz ($CDCl_3$) δ 7,26 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,72 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,23 (m, 4H), 2,91 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,4 Hz, 18H); HR-EM m/z calculada para $[M+H]^+$ $C_{23}H_{32}F_6N_2O_4S$: 547,206, hallada 547,2064.

Ejemplo 28: 4-(*o*-tolilsulfonil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (4g)

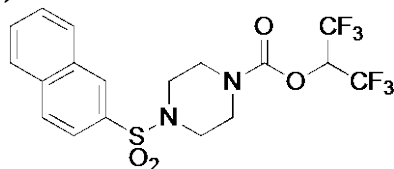


4g

El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (3d) y cloruro de 2-metilbenceno-1-sulfonilo según el procedimiento representativo del Ejemplo 22: RMN ^1H 400 MHz

(CDCl₃) δ 7,62 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 5,70 (m, 1H), 3,62 (m, 4H), 3,21 (m, 4H), 2,45 (s, 3H); HR-EM m/z calculada para [M+H]⁺ C₁₅H₁₆F₆N₂O₄S: 435,0808, hallada 435,0813.

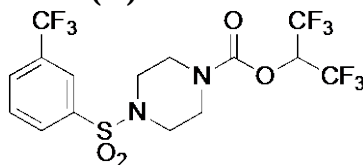
Ejemplo 29: 4-(naftalen-2-ilsulfonil)-piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (4h)



4h

El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (3d) y cloruro de naftaleno-2-sulfonilo según el procedimiento representativo del Ejemplo 22: RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 8,34 (s, 1H), 7,97 (m, 3H), 7,69 (m, 3H), 5,64 (m, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,13 (m, 4H); HR-EM m/z calculada para [M+H]⁺ C₁₈H₁₆F₆N₂O₄S: 471,0808, hallada 471,0806.

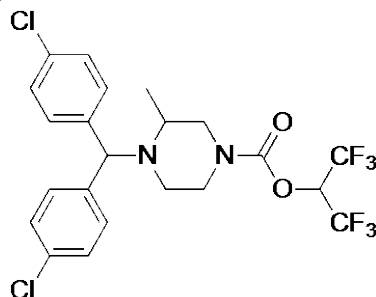
Ejemplo 30: 4-((3-(trifluorometil)fenil)-sulfonil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (4i)

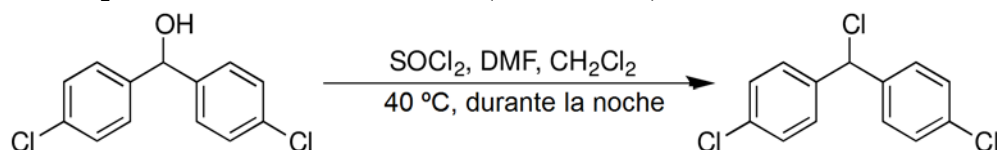


4i

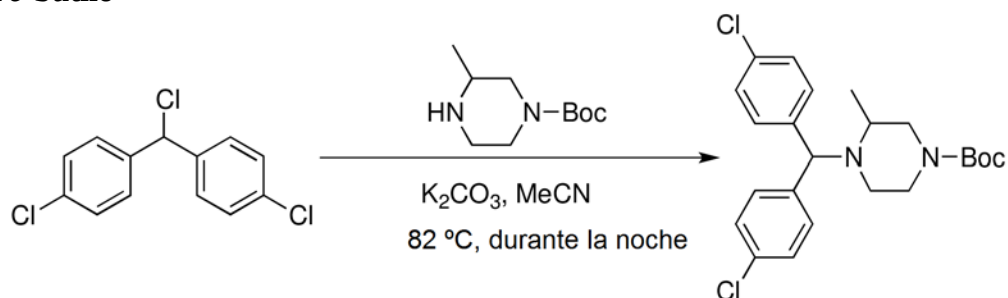
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (3d) y cloruro de 3-(trifluorometil)-benceno-1-sulfonilo según el procedimiento representativo del Ejemplo 22: RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 8,01 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,73 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,66 (m, 1H), 3,67 (m, 4H), 3,10 (m, 4H); HR-EM m/z calculada para [M+H]⁺ C₁₅H₁₃F₉N₂O₄S: 489,0525, hallada 489,0520.

Ejemplo 31: 4-[bis(4-clorofenil)metil]-3-metilpiperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (2h)



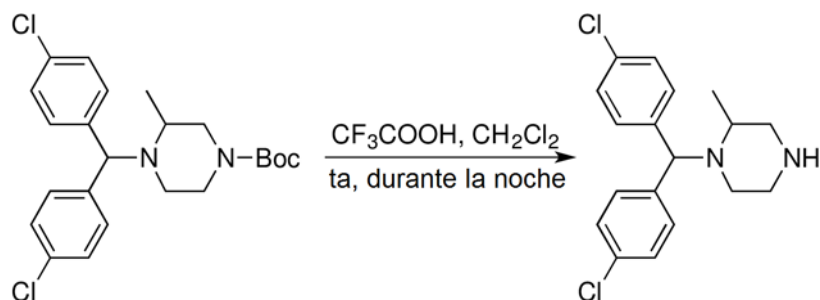
Etapla 1: Preparación de 1-cloro-4-[cloro(4-clorofenil)metil]benceno

Un matraz redondo de 3 bocas de 1000 ml se cargó con bis(4-clorofenil)metanol (49,6 g, 196 mmoles, 1,00 equiv), *N,N*-dimetilformamida (5 ml), diclorometano (100 ml). Se añadió gota a gota cloruro de tionilo líquido (93,3 g, 790 mmoles, 4,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a $40\text{ }^\circ\text{C}$ en un baño de aceite. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) proporcionando 47,8 g (rendimiento del 88 %) de 1-cloro-4-[cloro(4-clorofenil)metil]benceno como un sólido gris. RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,30-7,39 (m, 8H), 6,07 (s, 1H). CG-EM (EI, m/z): 270 $[\text{M}]^+$.

Etapla 2: Preparación de 4-[bis(4-clorofenil)metil]-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

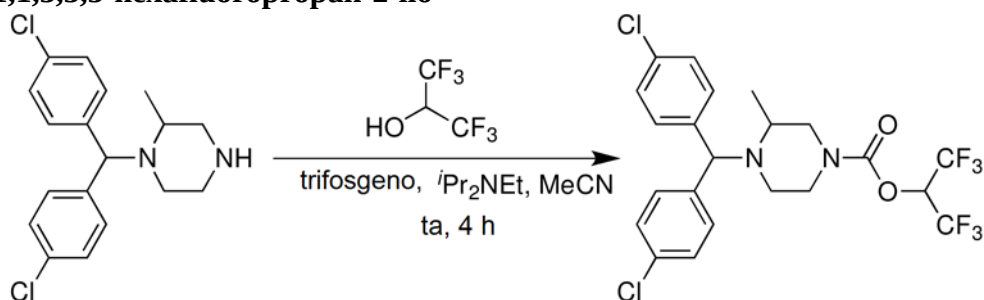
Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,00 g, 9,99 mmoles, 1,00 equiv), 1-cloro-4-[cloro(4-clorofenil)metil]benceno (5,46 g, 20,1 mmoles, 2,01 equiv), carbonato de potasio (6,90 g, 49,9 mmoles, 5,00 equiv), acetonitrilo (30 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a $82\text{ }^\circ\text{C}$ en un baño de aceite. La disolución resultante se diluyó con H_2O (50 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4) dando 1,70 g (rendimiento del 53 %) de 4-[bis(4-clorofenil)metil]-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo claro. CL-EM: (ESI, m/z): 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: Preparación de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-2-metilpiperazina



Un matraz redondo de 50 ml se cargó con 4-[bis(4-clorofenil)metil]-3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,800 g, 1,84 mmoles, 1,00 equiv), diclorometano (15 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (2 ml). La disolución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida dando 1,60 g (bruto) de 1-[bis(4-clorofenil)metil]-2-metilpiperazina como un semisólido amarillo claro. CL-EM: (ESI, m/z): 335 $[M+H]^+$.

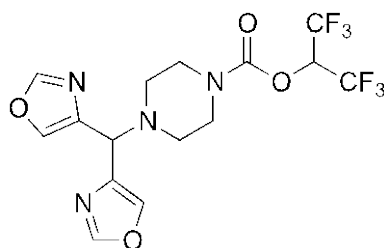
Etapa 4: Preparación de 4-[bis(4-clorofenil)metil]-3-metilpiperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



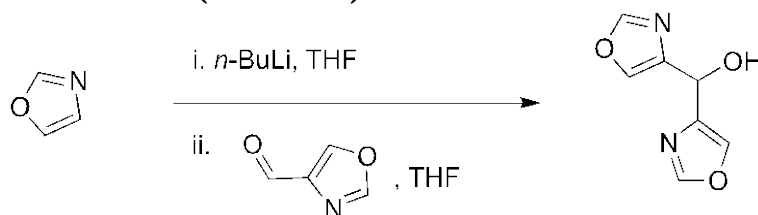
Un matraz redondo de 50 ml se cargó con 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (336 mg, 2,00 mmoles, 1,00 equiv), acetonitrilo (20 ml), trifosgeno (198 mg, 0,670 mmoles, 0,330 equiv). Se añadió gota a gota *N,N*-diisopropiletilamina (942 mg, 7,29 mmoles, 3,65 equiv). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Entonces se añadió 1-[bis(4-clorofenil)metil]-2-metilpiperazina (670 mg, 2,00 mmoles, 1,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se diluyó con H₂O (20 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (3 x 20 ml) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5). El producto (218 mg) se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: 20 % de CH₃CN/80 % de fase A aumentando al 80 % de CH₃CN durante 10 min, luego al 100 % de CH₃CN durante 0,1

min, mantenimiento al 100 % de CH₃CN durante 1,9 min, luego reducción al 20 % durante 0,1 min y mantenimiento al 20 % durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: X-bridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 um; fase móvil: fase A: NH₄HCO₃ acuoso (0,05 %); fase B: CH₃CN; detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 56,4 mg (rendimiento del 5 %) de 4-[bis(4-clorofenil)metil]-3-metilpiperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un sólido amarillo claro. RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,26-7,36 (m, 8H), 5,69-5,77 (m, 1H), 4,56-4,62 (m, 1H), 3,81-3,93 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,11-3,28 (m, 1H), 2,97 (a, 1H), 2,39-2,58 (m, 2H), 0,95-0,99 (m, 3H). CL-EM: (ESI, *m/z*): 528 [M+H]⁺.

Ejemplo 32: 4-(bis(oxazol-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (2i)

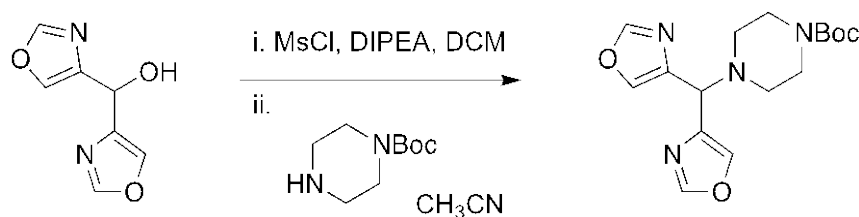


Etapas 1: Preparación de bis(oxazol-4-il)metanol



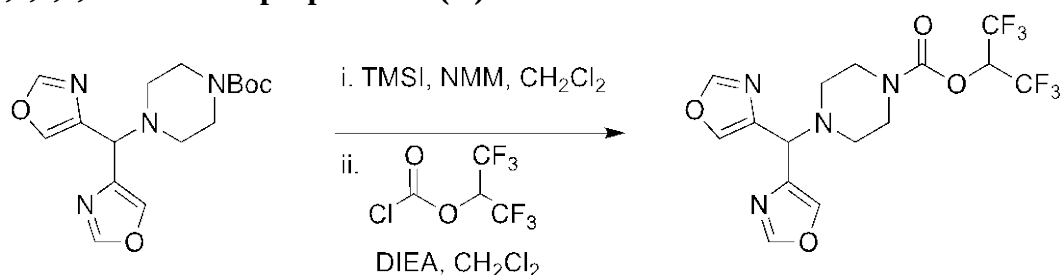
Un matraz redondo se cargó con oxazol (476 µl, 7,2 mmoles) y THF (100 ml). La disolución se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota una disolución de *n*-butil-litio (2,3 M en hexanos, 3,5 ml, 8,05 mmoles). Después de agitar a -78 °C durante 40 min se añadió gota a gota una disolución de oxazol-4-carbaldehído (773 mg, 7,96 mmoles, en 8 ml de THF). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 30 min, la reacción se inactivó con NH₄Cl sat y se extrajo con CH₂Cl₂ (3X). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (100 % de CH₂Cl₂ al 10 % de MeOH en CH₂Cl₂) y dio bis(oxazol-4-il)metanol (354 mg, 29 %) como un sólido marrón claro. RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,93 (s, 2H), 7,73 (s, 2H), 5,87 (s, 1H), 3,52 (s, 1H). CL-EM (ESI, *m/z*): 167 [M+H]⁺.

Etapa 2: Preparación de 4-(bis(oxazol-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



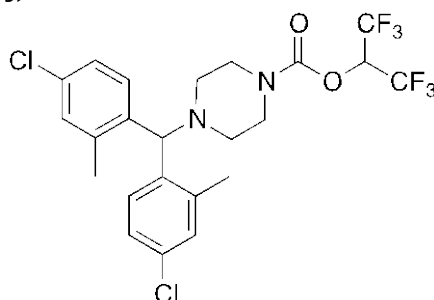
Un matraz redondo se cargó con bis(oxazol-4-il)metanol (200 mg, 1,20
 5 mmoles), CH₂Cl₂ (3 ml) y DIPEA (412 µl, 2,41 mmoles). La disolución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota MsCl (112 µl, 1,45 mmoles). Después de agitar 0 °C durante 30 min se añadió más MsCl (100 µl, 1,29 mmoles). Después de 30 min adicionales a 0 °C, la reacción se inactivó con salmuera y se extrajo con CH₂Cl₂ (3X). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida dando
 10 el cloruro de alquilo en bruto. El producto intermedio en bruto se disolvió en CH₂Cl₂ (3 ml) y se trató con piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (224 mg, 1,20 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 48 h a temperatura ambiente la reacción se inactivó con salmuera y se extrajo con CH₂Cl₂ (3X). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por
 15 cromatografía sobre una columna de gel de sílice (100 % de CH₂Cl₂ al 4 % de MeOH en CH₂Cl₂) dando 4-(bis(oxazol-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (114 mg, 28 %) como un aceite marrón claro. RMN ¹H 400 MHz (CDC₃) δ 7,87 (s, 2H), 7,69 (s, 2H), 4,78 (s, 1H), 3,45 – 3,37 (m, 4H), 2,53 – 2,40 (m, 4H), 1,39 (s, 9H). CL-EM (ESI, *m/z*): 335 [M+H]⁺.

Etapa 3: Preparación de 4-(bis(oxazol-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (2i)

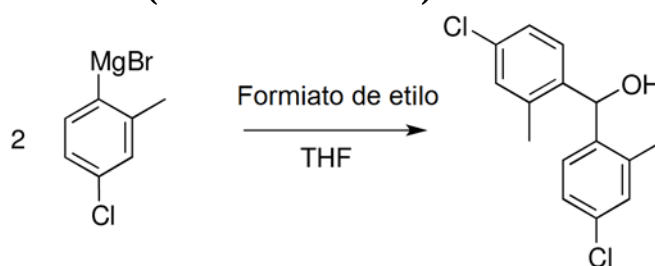


El compuesto del título se preparó a partir de 4-(bis(oxazol-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como se describe en el Ejemplo 1, Etapa 2 (26 mg, 65 %).
 25 RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,92 (s, 2H), 7,74 (s, 2H), 5,72 (hept, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 3,65–3,55 (m, 4H), 2,64 – 2,54 (m, 4H). CL-EM (ESI, *m/z*): 429 [M+H]⁺.

Ejemplo 33: 4-(bis(4-cloro-2-metilfenil)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (2j)



Etapla 1: Preparación de bis(4-cloro-2-metilfenil)metanol

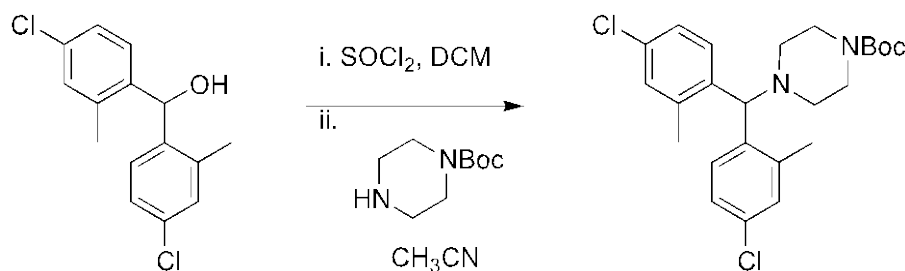


5

Un matraz redondo se cargó con una disolución de bromuro de 4-cloro-2-metilfenilmagnesio (10 ml de una disolución 0,5 M de THF, 5 mmoles) y THF (50 ml). La disolución se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota una disolución de formiato de etilo (200 μ l, 2,50 mmoles, en 10 ml de THF). La reacción se dejó con agitación a -78 °C durante 15 min y se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente y se agitó durante 18 h. La reacción se diluyó en EtOAc y se lavó con salmuera (3X). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (hexanos al 15 % de EtOAc en hexanos) y dio bis(4-cloro-2-metilfenil)metanol (643 mg, 46 %) como un sólido cristalino claro. RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,25 – 7,14 (m, 6H), 6,07 (s, 1H), 2,26 (s, 6H), 1,57 (s, 2H). CL-EM (ESI, m/z): 263 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Etapla 2: Preparación de 4-(bis(4-cloro-2-metilfenil)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

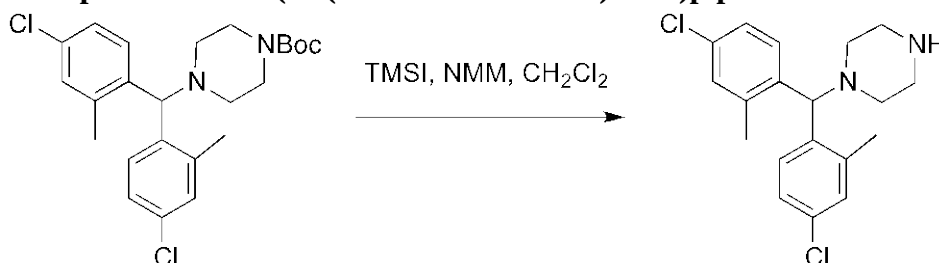


20

Un matraz redondo se cargó con bis(4-cloro-2-metilfenil)metanol (200 mg, 0,711 mmoles) y CH_2Cl_2 (7 ml). Se añadió cloruro de tionilo (100 μ l, 1,37 mmoles) y

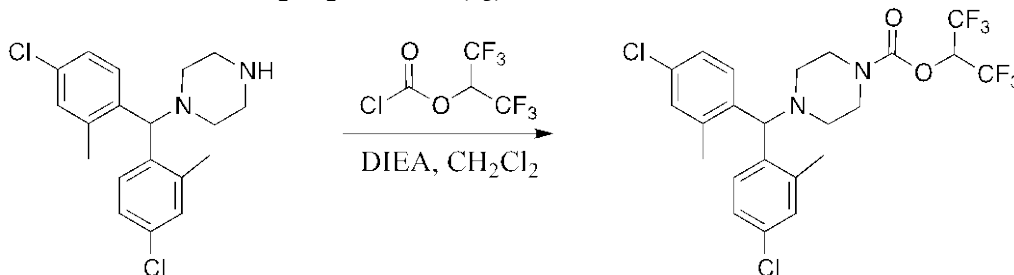
la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se concentró. Se añadió acetonitrilo y la reacción se concentró dos veces. Se añadieron acetonitrilo (6 ml), piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 1,07 mmoles) y K_2CO_3 (200 mg, 1,42 mmoles) y la reacción se calentó a 80 °C durante 4 h y 120 °C durante 18 h. La reacción se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc (2X). El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (100 % de hexanos al 20 % de EtOAc) y dio el título (184 mg, 57 %) como un aceite transparente. RMN ^1H 400 MHz ($CDCl_3$) δ 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,11 (s, 2H), 4,65 (s, 1H), 3,44 – 3,37 (m, 4H), 2,38 (s, 4H), 2,29 (s, 6H), 1,46 (s, 9H). CL-EM (ESI, m/z): 471 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de 1-(bis(4-cloro-2-metilfenil)metil)piperazina



Un matraz redondo se cargó con 4-(bis(4-cloro-2-metilfenil)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (184 mg, 409 mmoles), CH_2Cl_2 (5 ml) y NMM (90 μ l, 0,819 mmoles). Se enfrió a 0 °C y se añadió TMSI (70 μ l, 0,491 mmoles) gota a gota. Después de 15 min a 4 °C la reacción se inactivó con Na_2CO_3 sat y se extrajo con CH_2Cl_2 (3X). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (100 % de CH_2Cl_2 al 6 % de NH_3 2 M en MeOH) y 1-(bis(4-cloro-2-metilfenil)metil)piperazina (143 mg, 70 %). RMN ^1H 400 MHz ($CDCl_3$) δ 7,47 (dd, $J = 8,4, 1,1$ Hz, 2H), 7,16 – 7,11 (m, 1H), 7,11 – 7,06 (m, 2H), 4,64 (s, 1H), 2,88 – 2,80 (m, 4H), 2,44 – 2,33 (m, 5H), 2,28 (s, 7H). CL-EM (ESI, m/z): 349 $[M+H]^+$.

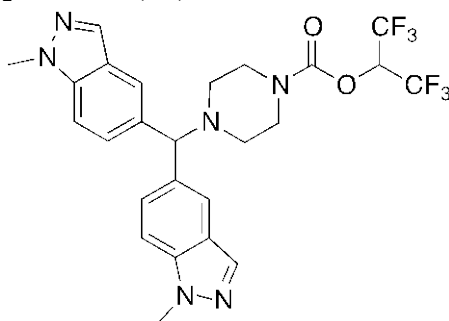
Etapa 4: Preparación de 4-(bis(4-cloro-2-metilfenil)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (2j)



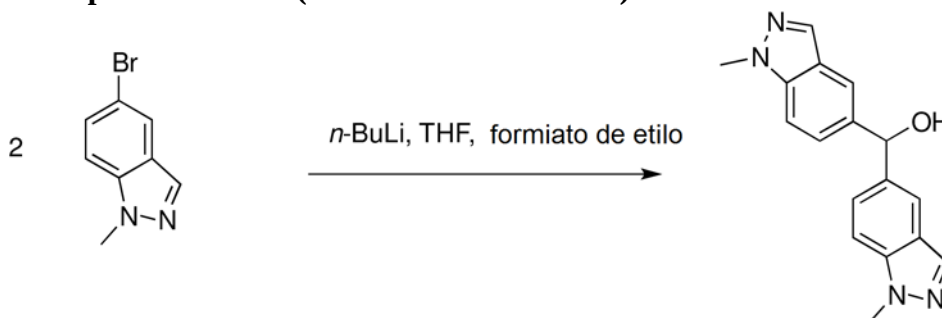
El compuesto del título se preparó a partir de 1-(bis(4-cloro-2-metilfenil)metil)piperazina como se describe en Ejemplo 1, Etapa 2 (18 mg, 59 %).

RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,47 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 2H), 7,22 – 7,16 (m, 2H), 7,16 – 7,10 (m, 2H), 5,83 – 5,70 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 3,58 – 3,50 (m, 4H), 2,51 – 2,40 (m, 4H), 2,30 (s, 6H). CL-EM (ESI, m/z): 263 [catión bis(4-cloro-2-metilfenil)metano] $^+$.

Ejemplo 34: 4-(bis(1-metil-1*H*-indazol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (2k)

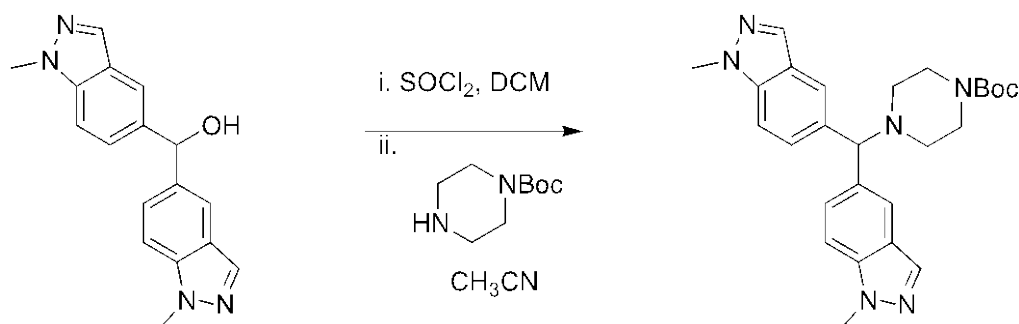


Etapla 1: Preparación de bis(1-metil-1*H*-indazol-5-il)metanol



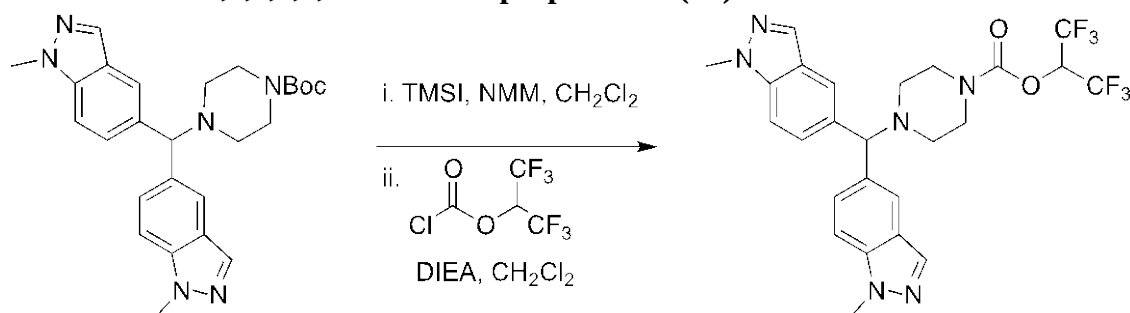
Un matraz redondo se cargó con 5-bromo-1-metil-1*H*-indazol (300 mg, 1,42 mmoles) y THF (45 ml). La disolución se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió gota a gota una disolución de *n*-butil-litio (2,3 M en THF, 680 μl , 1,56 mmoles). Después de 30 min se añadió gota a gota una disolución de formiato de etilo (57 μl , 0,697 mmoles, en 10 ml de THF) y la reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 10 min y temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl sat y se extrajo con EtOAc (3X). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2CO_3), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (100 % de CH_2Cl_2 al 10 % de MeOH en CH_2Cl_2) y dio bis(1-metil-1*H*-indazol-5-il)metanol (134 mg, 32 %) como un aceite marrón. RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,90 (s, 2H), 7,77 (s, 2H), 7,39 (dd, $J = 8,7, 1,2$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,07 (s, 1H), 4,02 (s, 7H). CL-EM (ESI, m/z): 293 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Etapla 2: Preparación de 4-(bis(1-metil-1*H*-indazol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



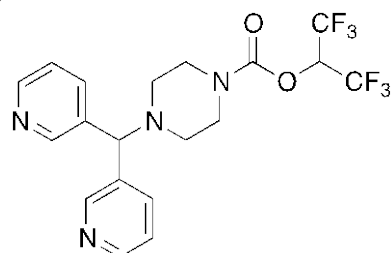
Un matraz redondo se cargó con bis(1-metil-1*H*-indazol-5-il)metanol (50 mg, 0,17 mmoles) y CH₂Cl₂ (5 ml). Se añadió cloruro de tionilo (25 μ l, 342 mmoles), produciendo una disolución turbia. Después de 15 min la disolución se volvió una disolución rosa clara y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La disolución se concentró a presión reducida. Se añadió acetonitrilo y la disolución se concentró dos veces. Se añadió acetonitrilo (7 ml) y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (60 mg, 0,32 mmoles) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en sílice (100 % de CH₂Cl₂ al 3 % de MeOH en CH₂Cl₂) dando 4-(bis(1-metil-1*H*-indazol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (53 mg, 56 %) como un aceite marrón claro. RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,97 – 7,89 (m, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,54 (dd, *J* = 8,8, 1,5 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,03 (s, 6H), 3,47 (s, 4H), 2,41 (s, 4H), 1,45 (s, 9H). CL-EM (ESI, *m/z*): 483 [M+H]⁺.

Etapla 3: Preparación de 4-(bis(1-metil-1*H*-indazol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (2k)

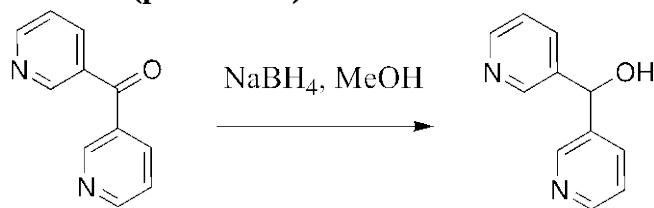


El compuesto del título se preparó a partir de 4-(bis(1-metil-1*H*-indazol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como se describe en el Ejemplo 1, Etapla 2 (12 mg, 35 %). RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,92 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,77 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 7,55 – 7,45 (m, 2H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 5,80 – 5,67 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,02 (s, 6H), 3,58 (s, 4H), 2,47 (d, *J* = 5,5 Hz, 4H). CL-EM (ESI, *m/z*): 555 [M+H]⁺.

Ejemplo 35: 4-(di(piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (2l)



Etapla 1: Preparación de di(piridin-3-il)metanol



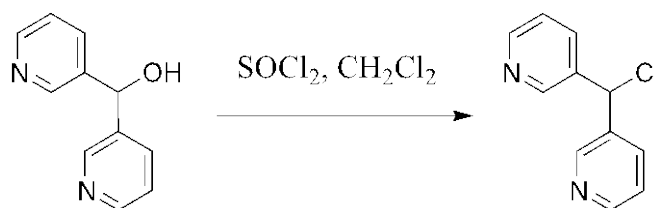
5

Un matraz redondo se cargó con di(piridin-3-il)metanona (500 mg, 2,72 mmoles), MeOH (30 ml) y CH₂Cl₂ (15 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió NaBH₄ (51 mg, 1,35 mmoles) en una porción. La disolución se agitó durante 1 h a 0 °C y se extinguió con NaOH 1 N y la reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (3X). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. Se usó di(piridin-3-il)metanol en bruto (505 mg, 100 %) en la siguiente etapa sin más purificación. RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 8,32 (s, 2H), 8,24 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,47 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,09 – 7,01 (m, 2H), 5,67 (s, 1H).

10

Etapla 2: Preparación de 4-(di(piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

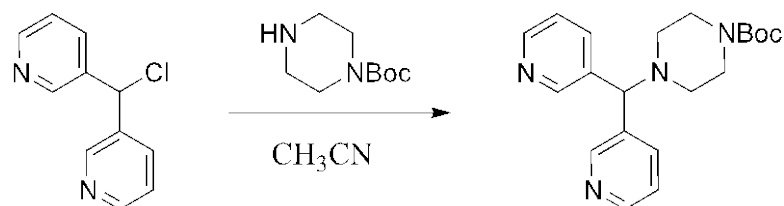
15



Un matraz redondo se cargó con di(piridin-3-il)metanol (600 mg, 3,22 mmoles) y CH₂Cl₂ (50 ml). Se añadió cloruro de tionilo (353 µl, 4,83 mmoles) y la reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La disolución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (100 % de CH₂Cl₂ al 5 % de NH₃ 2 M en MeOH) y dio 3,3'-(clorometil)ndipiridina (415 mg, 64 %). RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 8,66 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 8,59 (dd, *J* = 4,7, 1,6 Hz, 2H), 7,76 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 6,17 (s, 1H).

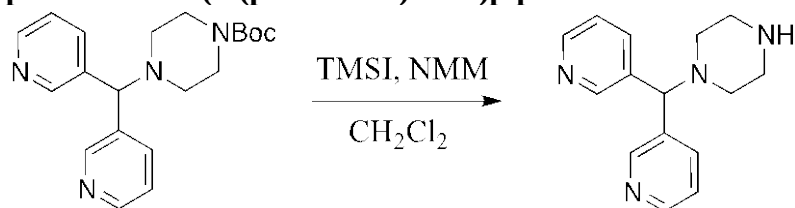
20

Etapa 3: Preparación de 4-(di(piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



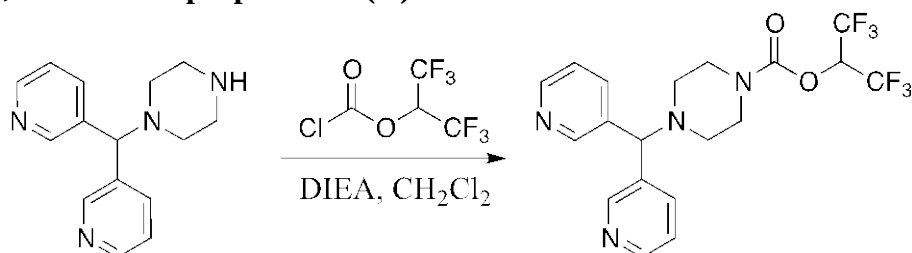
Un matraz redondo se cargó con 3,3'-(clorometilen)-dipiridina (415 mg, 2,03
 5 mmoles), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,20 g, 6,45 mmoles) y acetonitrilo (50 ml). La reacción se calentó a 80 °C durante 2 h, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en sílice (100 % de CH₂Cl₂ al 5 % de NH₃ 2 M en MeOH) dando 4-(di(piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (220 mg, 31 %).
 RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 8,64 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 8,48 (dd, *J* = 4,8, 1,7 Hz, 3H),
 10 7,70 (dt, *J* = 7,9, 1,9 Hz, 3H), 7,24 (ddd, *J* = 7,9, 4,8, 0,7 Hz, 3H), 5,28 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,47 – 3,39 (m, 6H), 2,34 (s, 6H), 1,42 (s, 9H). CL-EM (ESI, *m/z*): 355 [M+H]⁺

Etapa 4: Preparación de 1-(di(piridin-3-il)metil)piperazina



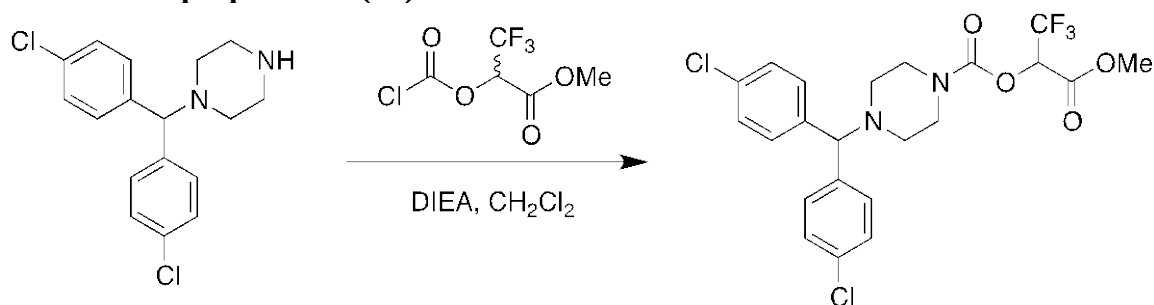
Un matraz redondo se cargó con 4-(di(piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato
 15 de *terc*-butilo (220 mg, 0,621 mmoles), CH₂Cl₂ (20 ml) y NMM (136 µl, 1,23 mmoles). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota TMSI (106 µl, 0,745 mmoles). Después de 10 min a 0 °C se añadió TMSI adicional (100 µl, 0,700 mmoles). Después de agitar 10 min a 0 °C la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de
 15 min a temperatura ambiente la reacción se diluyó en CH₂Cl₂ y se lavó (1X) con
 20 Na₂CO₃ sat. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron y dieron 103 mg de producto en bruto (0,406 mmoles, 65 %) como un aceite amarillo, que se usó sin más purificación en la siguiente etapa. RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 8,64 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 8,47 (dd, *J* = 4,8, 1,6 Hz, 2H), 7,70 (dt, *J* = 8,0, 2,0 Hz, 2H), 7,23 (dd, *J* = 7,9, 4,8 Hz, 2H), 4,36 (s, 1H), 2,91 (t, *J* = 4,9 Hz, 4H),
 25 2,38 (t, *J* = 5,0 Hz, 5H). CL-EM (ESI, *m/z*): 255 [M+H]⁺.

Etapla 5: Preparación de 4-(di(piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (2l)



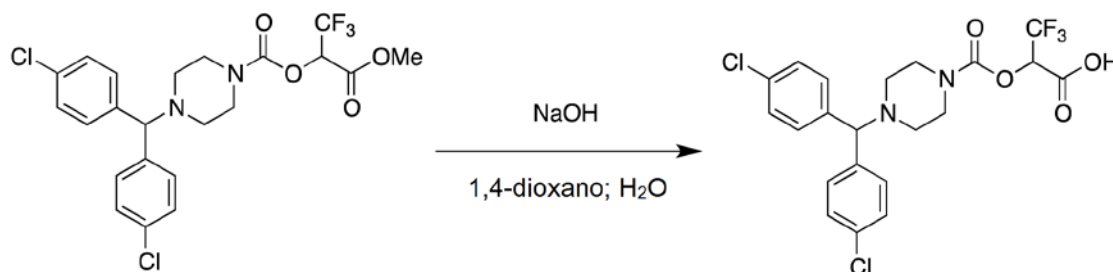
Se preparó 4-(di(piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo a partir de 1-(di(piridin-3-il)metil)piperazina como se describe en el Ejemplo 1, Etapa 2 (23 mg, 33 %). RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 8,66 (s, 3H), 8,51 (d, $J = 4,7$ Hz, 3H), 7,75 – 7,67 (m, 3H), 7,27 (t, $J = 6,3$ Hz, 3H), 5,72 (hept, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,58 (d, $J = 4,4$ Hz, 7H), 2,43 (dt, $J = 10,4, 4,4$ Hz, 8H). MS m/z calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$: 449,1, hallada 449,0.

Ejemplo 36: 4-(bis(4-clorofenil)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-metoxi-3-oxopropan-2-ilo (6h)



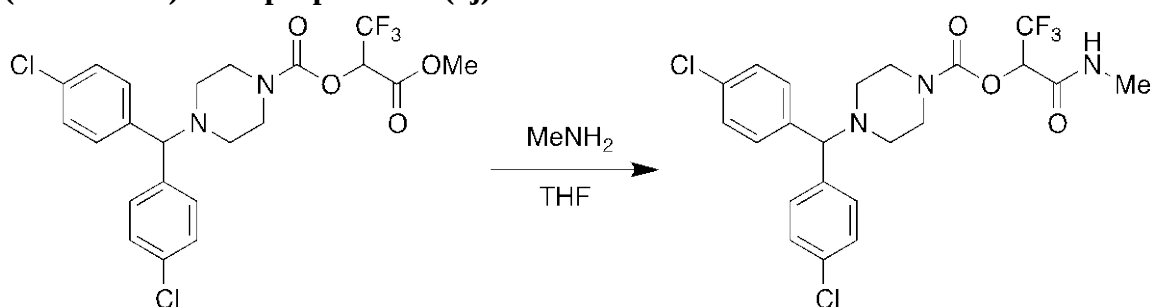
A una disolución con agitación de trifosgeno (65 mg, 0,22 mmoles) en CH_2Cl_2 (5,0 ml) se añadió metil-3,3,3-trifluoro-DL-lactato (116 mg, 0,73 mmoles) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (0,38 ml, 2,19 mmoles). Después de 2 h se añadió 1-(bis(4-clorofenil)metil)piperazina (160 mg, 0,50 mmoles) como una disolución en CH_2Cl_2 (2 ml) y se agitó durante otras 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida en SiO_2 (25 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el compuesto del título (156 mg, 62 %): RMN ^1H 500 MHz (CDCl_3) δ 7,31 (d, $J = 8,47$ Hz, 4H), 7,26 (d, $J = 8,41$ Hz, 4H), 5,43 (q, $J = 7,03$ Hz, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,66 – 3,46 (m, 4H), 2,44 – 2,32 (m, 4H); HR-EM m/z calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$: 505,0903, hallada 505,0905.

Ejemplo 37: ácido 2-((4-(bis(4-clorofenil)metil)piperazin-1-carbonil)oxi)-3,3,3-trifluoropropanoico (6i)



A una disolución con agitación de 4-(bis(4-clorofenil)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-metoxi-3-oxopropan-2-ilo (6h) (18 mg, 0,036 mmoles) en una mezcla 1:1 de 1,4-dioxano:agua (1 ml) se añadió NaOH (360 µl, 0,36 mmoles, 1,0 N en agua). Después de agitar la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 N acuoso (5 ml) y se extrajo con diclorometano (3x, 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por CCF preparativa en SiO₂ (50 % de EtOAc/hexanos, 1 % de HCO₂H) dando el compuesto del título como un aceite incoloro (9,1 mg, 52 %): RMN ¹H (600 MHz (CDCl₃) δ 7,42 (d, *J* = 7,32 Hz, 4H), 7,30 (d, *J* = 8,16 Hz, 4H), 5,35 (s, 1H), 4,53 (s a, 1H), 3,78 – 3,53 (m, 4H), 2,81 – 2,54 (m, 4H); HR-EM *m/z* calculada para [M+H]⁺C₂₁H₁₉Cl₂F₃N₂O₄: 491,0747, hallada 491,0735.

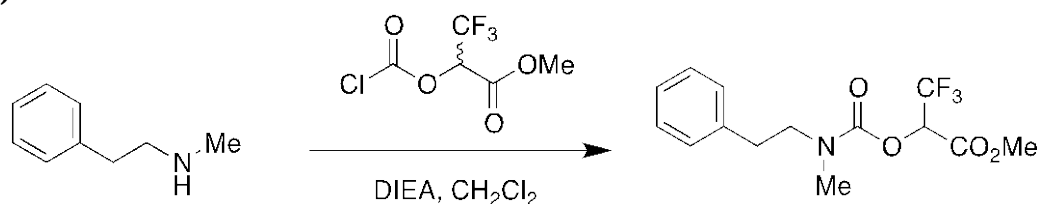
Ejemplo 38: 4-(bis(4-clorofenil)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-(metilamino)-3-oxopropan-2-ilo (6j)



A una disolución con agitación de 4-(bis(4-clorofenil)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-metoxi-3-oxopropan-2-ilo (6h) (41 mg, 0,081 mmoles) en THF (2 ml) se añadió metilamina (0,81 ml, 0,81 mmoles, 1,0 M en THF). Después de agitar la mezcla de reacción durante 24 h a temperatura ambiente, la reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 N acuoso (5 ml) y se extrajo con diclorometano (3x, 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por CCF preparativa

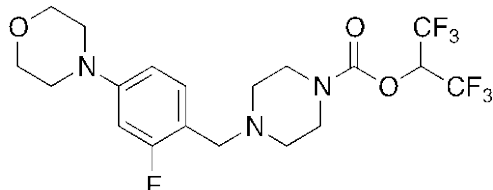
en SiO₂ (50 % de EtOAc/hexanos) dando el compuesto del título como un aceite incoloro (30 mg, 73 %): RMN ¹H 600 MHz (CDCl₃) δ 7,31 (d, *J* = 8,50 Hz, 4H), 7,27 (d, *J* = 8,52 Hz, 4H), 6,05 (s, 1H), 5,48 (q, *J* = 7,10 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,66 – 3,51 (m, 3H), 3,46 (dd, *J* = 4,67, 15,51 Hz, 1H), 2,89 (d, *J* = 4,90 Hz, 3H), 2,45 (d, *J* = 8,91 Hz, 2H), 2,34 (t, *J* = 16,23 Hz, 2H); HR-EM *m/z* calculada para [M+H]⁺C₂₂H₂₂Cl₂F₃N₃O₃: 504,1063, hallada 504,1065.

Ejemplo 39: 3,3,3-trifluoro-2-((metil(fenetil)carbamoil)oxi)propanoato de metilo (7k)

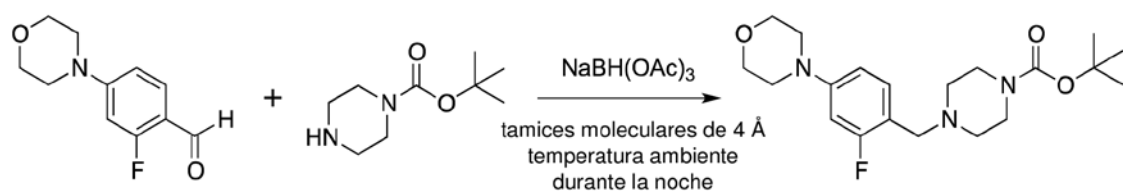


A una disolución con agitación de trifosgeno (20 mg, 0,07 mmoles) en CH₂Cl₂ (5,0 ml) se añadió metil-3,3,3-trifluoro-DL-lactato (36 mg, 0,23 mmoles) seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (120 µl, 0,69 mmoles). Después de 2 h se añadió *N*-metilfenetilamina (31 mg, 0,23 mmoles) como una disolución en CH₂Cl₂ (2 ml) y se agitó durante otras 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó directamente por cromatografía ultrarrápida en SiO₂ (25 % de EtOAc/hexanos) proporcionando el compuesto del título (47 mg, 64 %): RMN ¹H 500 MHz (CDCl₃) δ 7,34 – 7,28 (m, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 3H), 5,51 – 5,42 (m, 1H), 3,87 (s, 1,8H), 3,86 (s, 1,2H), 3,60 – 3,46 (m, 2H), 2,96 – 2,90 (m, 2,5H), 2,90 – 2,83 (m, 2,5H); HR-EM *m/z* calculada para [M+H]⁺C₁₄H₁₆F₃NO₄: 320,1104, hallada 320,1109.

Ejemplo 40: 4-(2-fluoro-4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9a)

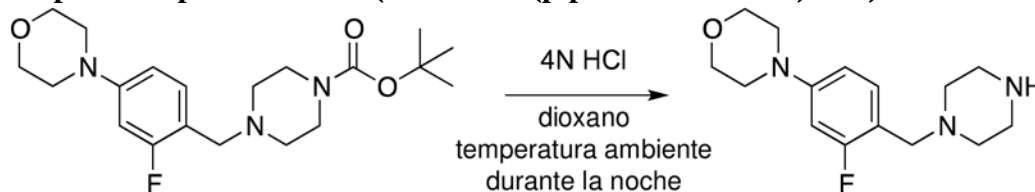


Etapla 1: Preparación de 4-(2-fluoro-4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Un matraz redondo de 50 ml, equipado con una barra de agitación magnética, se cargó con carboxilato de *terc*-butil-1-piperazina (445 mg, 2,39 mmoles) bajo nitrógeno. El sólido se disolvió en 10 ml de diclorometano (anhidro) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió 2-fluoro-4-morfolinobenzaldehído (500 mg, 2,39 mmoles) seguido de tamices moleculares (440 mg, perlas de 8-12 de malla). La reacción se dejó que continuara con agitación a temperatura ambiente durante 1 h. En ese momento se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (557 mg, 2,63 mmoles, 1,10 equiv). La reacción se monitorizó para la desaparición de aldehído por cromatografía en capa fina. Después de 15 h, la reacción se inactivó con bicarbonato sódico saturado (15 ml). Después de la adición de diclorometano (15 ml), la mezcla se repartió en dos fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. La mezcla en bruto se aplicó a una columna de cromatografía que contiene 24 g de sílice y diclorometano. Se usó un disolvente en gradiente del 100 % de diclorometano al 10 % de metanol en diclorometano proporcionando 833 mg (92 %) de 4-(2-fluoro-4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo pálido. RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,22 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,90-3,85 (m, 4H), 3,53 (s, 2H), 3,43 (s a, 4H), 3,20-3,15 (m, 4H), 2,41 (s a, 4H), 1,46 (s, 9H).

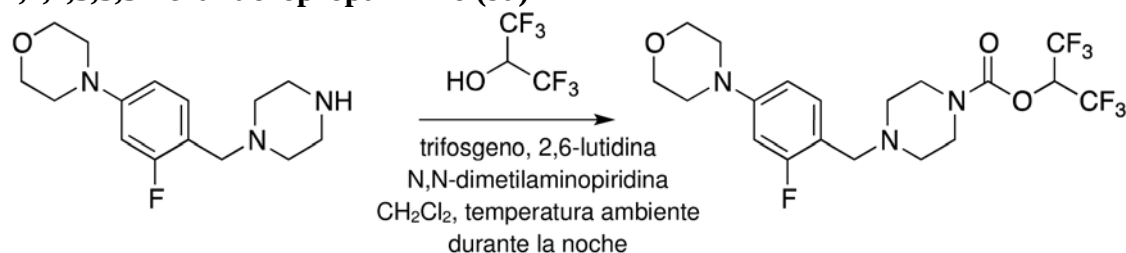
Etapa 2: Preparación de 4-(3-fluoro-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)morfolina



Un matraz redondo de 100 ml, equipado con una barra de agitación magnética, se cargó con 4-(2-fluoro-4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (819 mg, 2,16 mmoles) y diclorometano (14 ml). La disolución resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido clorhídrico (3,2 ml, 4 N en dioxano) mediante jeringuilla. El baño de hielo se retiró y la suspensión turbia resultante se dejó con agitación a temperatura ambiente durante la noche. Después de 20 h, la suspensión blanca se transfirió a un matraz Erlenmeyer de 250 ml y se agitó con carbonato sódico acuoso saturado (30 ml), agua (20 ml) y diclorometano (30 ml) durante 30 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (30 ml). Las fases orgánicas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (30 ml), se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El aceite amarillo resultante se purificó por cromatografía

sobre una columna de 24 g sílice con un gradiente (100 % de diclorometano al 90 % de diclorometano/10 % de metanol que contiene amoníaco 2 M) proporcionando 4-(3-fluoro-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)morfolina como un aceite amarillo (580 mg, 96 %). RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,22 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 13 Hz, 1H) 3,90-3,80 (m, 4H), 3,49 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 3,20 – 3,10 (m, 4H), 2,92-2,88 (m, 4H), 2,44 (s a, 4H), 1,64 (s, 1H).

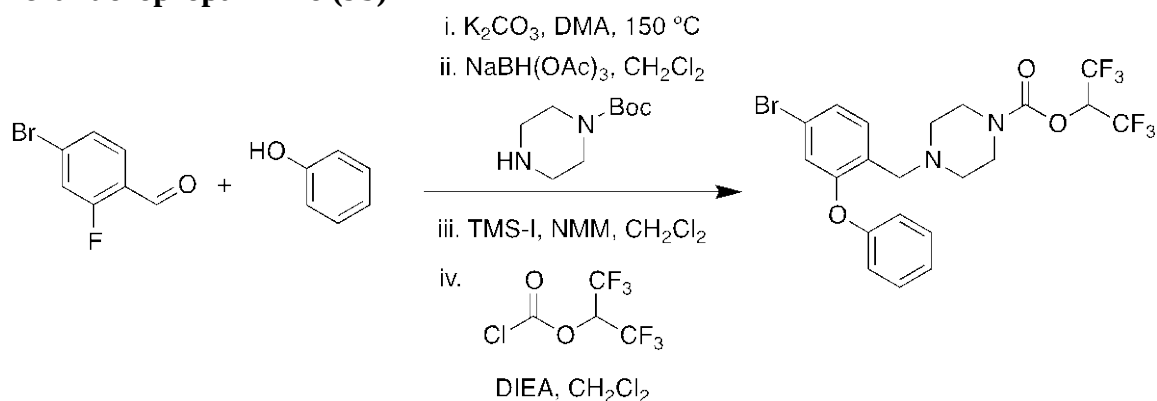
Etapas 3: Preparación de 4-(2-fluoro-4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9a)



Un vial de tapa roscada de 10 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con trifosgeno (22 mg, 0,233 mmoles, 0,35 equiv) y diclorometano (1 ml) bajo nitrógeno y se enfrió a 0 °C. Se añadió 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (29 μl , 0,23 mmoles) mediante jeringuilla durante 1 min seguido de la adición de 2,6-lutidina (52 μl , 0,44 mmoles, 2,1 equiv) durante 1 min. La última adición es exotérmica y la temperatura interna se mantuvo por debajo de 5 °C durante la adición. Entonces se añadió N,N-dimetilaminopiridina (2 mg, 0,1 equiv) a la mezcla de reacción. La disolución siguió incolora y se retiró el baño de hielo. La disolución transparente resultante se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Un vial de 10 ml separado, equipado con una barra de agitación magnética, se cargó con 4-(3-fluoro-4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)morfolina (59,1 mg, 0,212 mmoles) y diclorometano (1 ml). La disolución de cloroformiato se volvió a enfriar a 0 °C y la disolución de amina se añadió a la disolución de cloroformiato durante 1 min mediante jeringuilla. El matraz que contiene amina se aclaró con diclorometano (0,25 ml) y la disolución de aclarado se añadió al matraz de reacción. El baño de hielo se retiró y la reacción incolora clara se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió dicarbonato sódico acuoso saturado (1 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con diclorometano (1 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se concentraron y se aplicaron a una columna de gel de sílice de 40 g proporcionando 4-(2-fluoro-4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, 54 mg (58 %). RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,18 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 13,0, 2,2 Hz, 1H), 5,73 (hept, J = 6,2 Hz, 1H), 3,88 – 3,81 (m, 4H), 3,53 (s a, 6H), 3,18 – 3,07 (m,

4H), 2,52 – 2,43 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 194,1 (catión 4-morfolino-2-fluorobencilo).

Ejemplo 41: 4-(4-bromo-2-fenoxibencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9b)



5 A un tubo cerrado se añadió 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (1,0 g, 5,0 mmoles, 1,0 equiv), fenol (470 mg, 5,0 mmoles, 1,0 equiv), K_2CO_3 (691 mg, 5,0 mmoles, 1,0 equiv) y DMA (10 ml). La reacción se calentó a 150 °C y se agitó durante 4 h. Tras el enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de decantación que contenía salmuera (250 ml) y el producto se extrajo con Et_2O (250 ml, 3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo restante se usó en etapas posteriores sin más purificación.

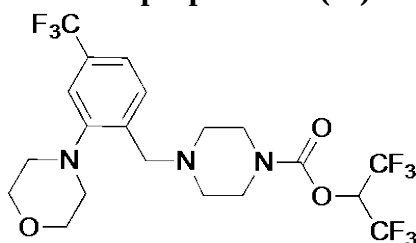
10 A una disolución con agitación del aldehído en bruto (610 mg, 2,2 mmoles, 1,0 equiv) y *N*-Boc-piperazina (451 mg, 2,42 mmoles, 1,1 equiv) en CH_2Cl_2 (20 ml) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (699 mg, 3,30 mmoles, 1,5 equiv). La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y posteriormente se extinguió tras la adición de NaOH acuoso (20 ml, 1,0 M). La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 30 min y se vertió en un embudo de decantación que contenía salmuera (100 ml). El producto se extrajo con CH_2Cl_2 (100 ml, 3x) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro

20 y se concentraron bajo presión reducida proporcionando un aceite incoloro en bruto que se usó en etapas posteriores sin más purificación. A una disolución con agitación de la piperazina en bruto (290 mg, 0,65 mmoles, 1,0 equiv) y NMM (0,42 ml, 3,9 mmoles, 6,0 equiv) en CH_2Cl_2 (10 ml) a 0 °C se añadió TMS-I (0,28 ml, 1,95 mmoles, 3,0 equiv) gota a gota. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con MeOH (1,0 ml), se

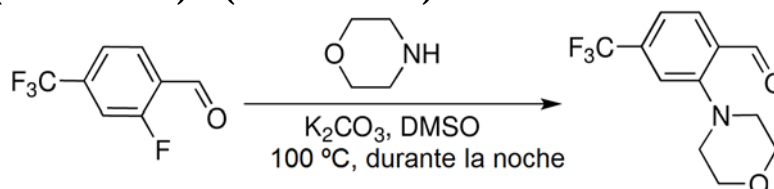
25 concentró bajo una corriente de N_2 . El residuo se redisolvió en CH_2Cl_2 (10 ml) y se concentró a presión reducida proporcionando un aceite en bruto que se usó sin más purificación. El compuesto del título se sintetizó según el Ejemplo 1, Etapa 2, a partir de la amina desprotegida. La purificación del producto en bruto por cromatografía

ultrarrápida (15 % de EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto del título: RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,37 – 7,34 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,14 -7,10 (m, 1H), 7,03 - 7,02 (m, 1H), 6,94 - 6,91 (m, 2H), 5,73 (septuplete, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,51 - 3,48 (m, 4H), 2,50 – 2,45 (m, 4H), HR-EM m/z calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{BrF}_6\text{N}_2\text{O}_3$: 541,0561, hallada 541,0558.

Ejemplo 42: 4-[[2-(morfolin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9c)



Etapla 1: 2-(morfolin-4-il)-4-(trifluorometil)benzaldehído

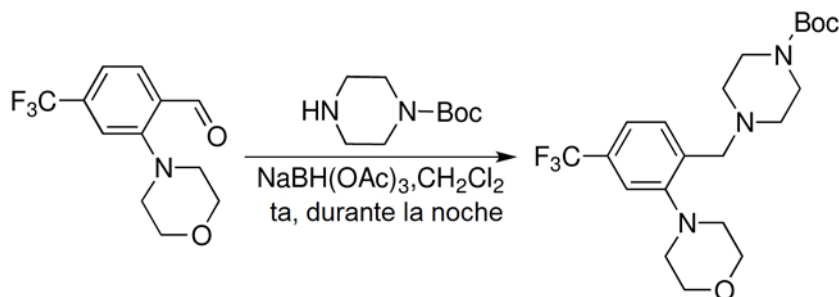


10

Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído (1,90 g, 9,89 mmoles, 1,00 equiv), morfolina (1,30 g, 14,9 mmoles, 1,51 equiv), carbonato de potasio (3,45 g, 25,0 mmoles, 2,52 equiv) y sulfóxido de dimetilo (20 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 100 °C en un baño de aceite y se diluyó con H_2O (30 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con H_2O (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) dando 1,06 g (rendimiento del 41 %) de 2-(morfolin-4-il)-4-(trifluorometil)benzaldehído como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 260 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

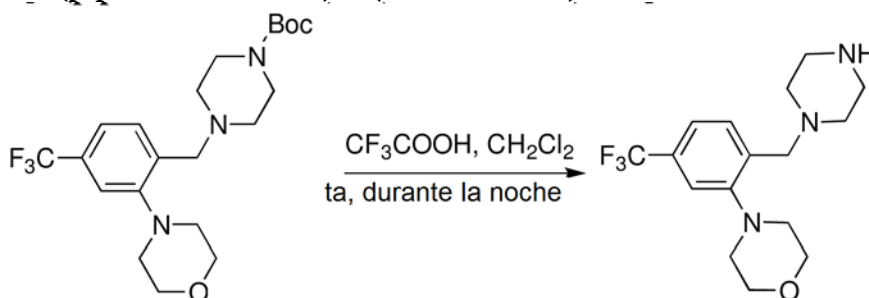
20

Etapla 2: 4-[[2-(morfolin-4-il)-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



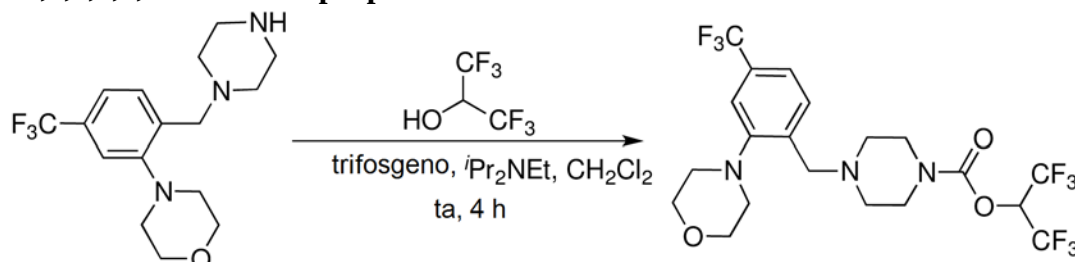
Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 2-(morfolin-4-il)-4-(trifluorometil)benzaldehído (1,00 g, 3,86 mmoles, 1,00 equiv), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,650 g, 3,51 mmoles, 0,91 equiv), diclorometano (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,23 g, 10,5 mmoles, 2,73 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (15 ml). Las fases orgánicas se lavaron con H₂O (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4) dando 1,30 g (rendimiento del 78 %) de 4-[[2-(morfolin-4-il)-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo claro. CL-EM (ESI, *m/z*): 430 [M+H]⁺

Etapla 3: 4-[2-(piperazin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil]morfolina



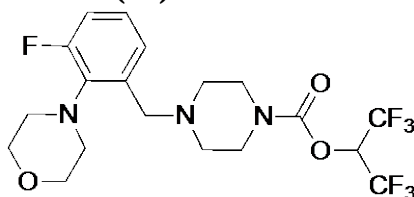
Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 4-[[2-(morfolin-4-il)-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,30 g, 3,03 mmoles, 1,00 equiv), diclorometano (20 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (3 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró bajo presión dando 0,800 g (bruto) de 4-[2-(piperazin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil]morfolina como un sólido amarillo claro. CL-EM (ESI, *m/z*): 330 [M+H]⁺.

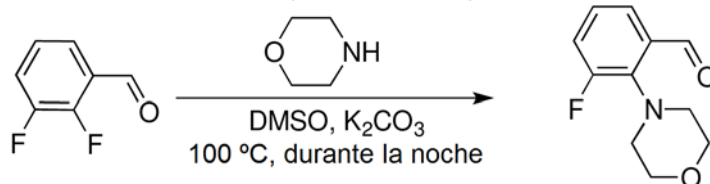
Etapa 4: 4-[[2-(morfolin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



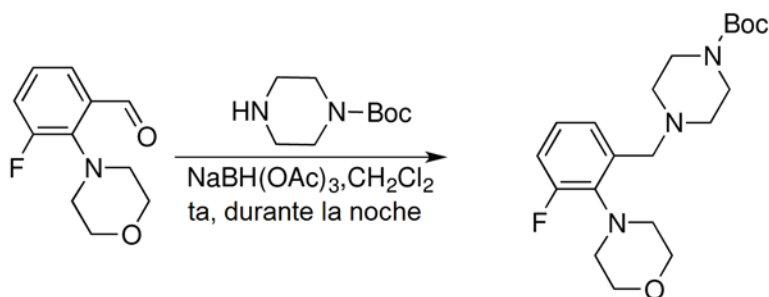
Un matraz redondo de 50 ml se cargó con 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (168 mg, 1,00 mmoles, 1,10 equiv), trifosgeno (99,0 mg, 0,330 mmoles, 0,33 equiv), diclorometano (10 ml). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (381 mg, 2,95 mmoles, 3,24 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió 4-[2-(piperazin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil]morfolina (300 mg, 0,910 mmoles, 1,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (20 ml). La mezcla resultante se lavó con H₂O (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3). El producto en bruto (337 mg) se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: 20 % de CH₃CN/80 % de fase A aumentando al 80 % de CH₃CN durante 10 min, luego al 100 % de CH₃CN durante 0,1 min, mantenimiento al 100 % de CH₃CN durante 1,9 min, luego reducción al 20 % durante 0,1 min y mantenimiento al 20 % durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: X-bridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 um; fase móvil: fase A: NH₄HCO₃ acuoso (0,05 %); fase B: CH₃CN; detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 171,9 mg (rendimiento del 35 %) de 4-[[2-(morfolin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo claro. RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,54-7,623 (m, 1H), 7,33-7,42 (m, 2H), 5,72-5,85 (m, 1H), 3,84-3,87 (m, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,56-3,57 (m, 4H), 2,96-3,00 (m, 4H), 2,51-2,52 (m, 4H). CL-EM (ESI, *m/z*): 524 [M+H]⁺.

Ejemplo 43: 4-[[3-fluoro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9d)



Etapla 1: Preparación de 3-fluoro-2-(morfolin-4-il)benzaldehído

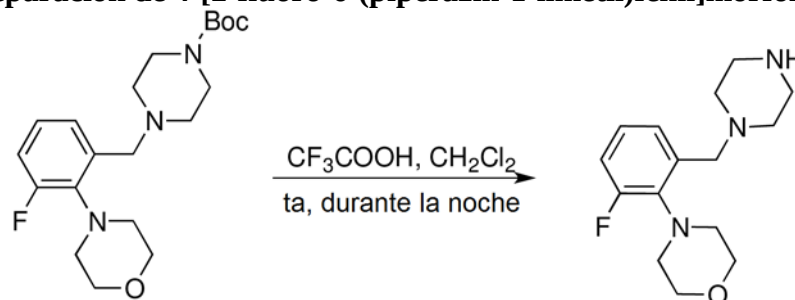
Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 2,3-difluorobenzaldehído (2,00 g, 14,1 mmoles, 1,00 equiv), morfolina (1,84 g, 21,1 mmoles, 1,50 equiv), carbonato de potasio (4,90 g, 35,4 mmoles, 2,52 equiv) y sulfóxido de dimetilo (20 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 100 °C en un baño de aceite y se diluyó con H₂O (50 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con H₂O (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/20) dando 0,840 g (rendimiento del 28 %) de 3-fluoro-2-(morfolin-4-il)benzaldehído como un sólido amarillo. RMN ¹H 300 MHz, (CDCl₃) δ 10,54 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,18-7,34 (m, 2H), 3,85 (a, 4H), 3,23 (a, 4H). CL-EM (ESI, *m/z*): 210 [M+H].

Etapla 2: Preparación de 4-[[3-fluoro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Un matraz redondo de 50 ml se cargó con 3-fluoro-2-(morfolin-4-il)benzaldehído (0,500 g, 2,39 mmoles, 1,00 equiv), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (404 mg, 2,17 mmoles, 0,91 equiv), diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,38 g, 6,51 mmoles, 2,72 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. La mezcla resultante se lavó con H₂O (3 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3) dando 1,00 g (bruto) de 4-[[3-fluoro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite

incoloro. CL-EM (ESI, m/z): 380 $[M+H]^+$.

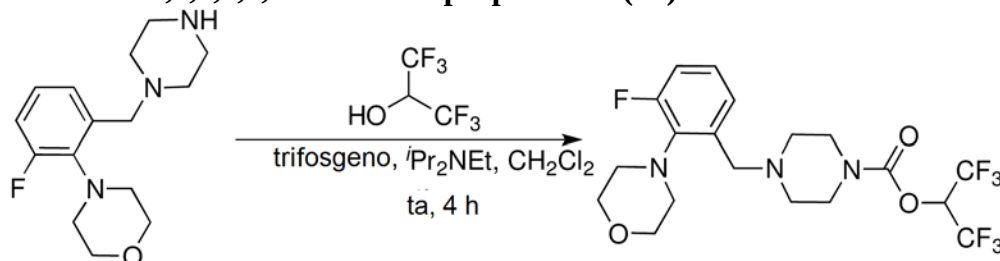
Etapla 3: Preparación de 4-[2-fluoro-6-(piperazin-1-ilmetil)fenil]morfolina



ta, durante la noche

- 5 Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 4-[[3-fluoro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 2,64 mmoles, 1,00 equiv), diclorometano (20 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (2 ml) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida dando 0,600 g (bruto) de 4-[2-
- 10 fluoro-6-(piperazin-1-ilmetil)fenil]morfolina como un aceite amarillo claro. CL-EM (ESI, m/z): 280 $[M+H]^+$.

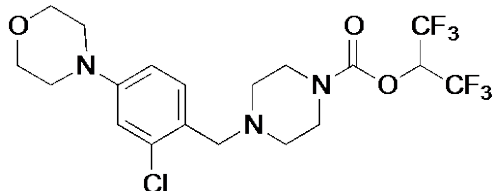
Etapla 4: Preparación de 4-[[3-fluoro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9d)



- 15 Un matraz redondo de 50 ml se cargó con 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (120 mg, 0,710 mmoles, 1,00 equiv), trifosgeno (70,0 mg, 0,240 mmoles, 0,33 equiv), diclorometano (10 ml). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (338 mg, 2,62 mmoles, 3,65 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió 4-[2-fluoro-6-(piperazin-1-ilmetil)fenil]morfolina (200 mg, 0,720 mmoles, 1,00
- 20 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se diluyó con H₂O (10 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con H₂O (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de
- 25 etilo/éter de petróleo (1/4). El producto en bruto (217 mg) se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: 20 % de CH₃CN/80 % de

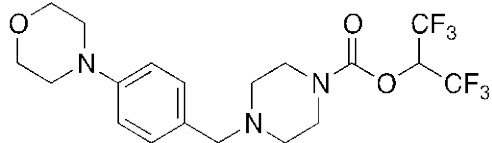
fase A aumentando al 80 % de CH₃CN durante 10 min, luego al 100 % de CH₃CN durante 0,1 min, mantenimiento al 100 % de CH₃CN durante 1,9 min, luego reducción al 20 % de CH₃CN durante 0,1 min y mantenimiento al 20 % durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: Xbridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 μ m; fase móvil: fase A: NH₄HCO₃ acuoso (0,05 %); fase B: CH₃CN; detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 125,4 mg (rendimiento del 36 %) de 4-[[3-fluoro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo claro. RMN ¹H- 300 MHz (CDCl₃) δ 7,07-7,18 (m, 2H), 6,94-7,01 (m, 1H), 5,71-5,83 (m, 1H), 3,88 (a, 4H), 3,80 (a, 2H), 3,52-3,54 (m, 4H), 3,10 (a, 4H), 2,49-2,52 (m, 4H). CL-EM (ESI, *m/z*): 474 [M+H]⁺.

Ejemplo 44: 4-(2-cloro-4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9e)



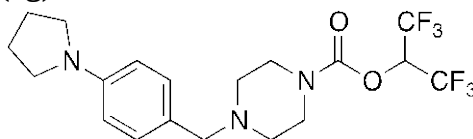
El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 2-cloro-4-morfolinobenzaldehído comercialmente disponible y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según el procedimiento representativo del Ejemplo 40: RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,27 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 5,75 (hept, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,92 – 3,79 (m, 4H), 3,63 – 3,49 (m, 6H), 3,22 – 3,09 (m, 4H), 2,53-2,48 (m, 4H). CL-EM (ESI, *m/z*): 210,0 (catión de 4-morfolino-2-clorobencil).

Ejemplo 45: 4-(4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9f)



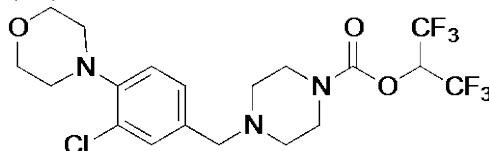
El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 4-morfolinobenzaldehído comercialmente disponible y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según el procedimiento representativo del Ejemplo 40: RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,14 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,80 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,79 – 5,51 (m, 1H), 3,86 – 3,67 (m, 4H), 3,53 – 3,43 (m, 4H), 3,39 (s, 2H), 3,15 – 3,01 (m, 4H), 2,42 – 2,27 (m, 4H). CL-EM (ESI, *m/z*): 228,5 (catión 4-morfolinobencil).

Ejemplo 46: 4-(4-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9g)



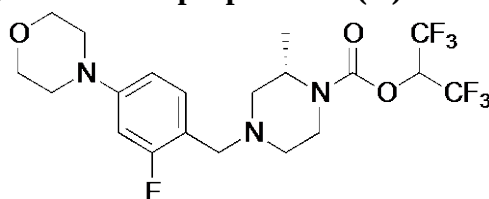
El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído comercialmente disponible y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según el procedimiento representativo del Ejemplo 40: RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,07 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 6,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,76 – 5,56 (m, 1H), 3,47 (s, 4H), 3,37 (s, 2H), 3,26 – 3,13 (m, 4H), 2,36 (s, 4H), 2,00 – 1,86 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 220,6 (catión 4-pirrolidinobencilo).

Ejemplo 47: 4-(3-cloro-4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9h)

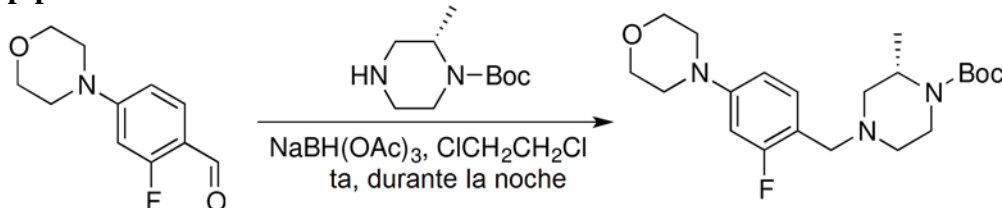


El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 3-cloro-4-morfolinobenzaldehído comercialmente disponible y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según el procedimiento representativo del Ejemplo 40. RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,35 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,75 (hept, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,98 – 3,79 (m, 4H), 3,62-3,54 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 3,14 – 2,96 (m, 4H), 2,50-2,40 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 490,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 48: (2S)-4-[[2-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9i)

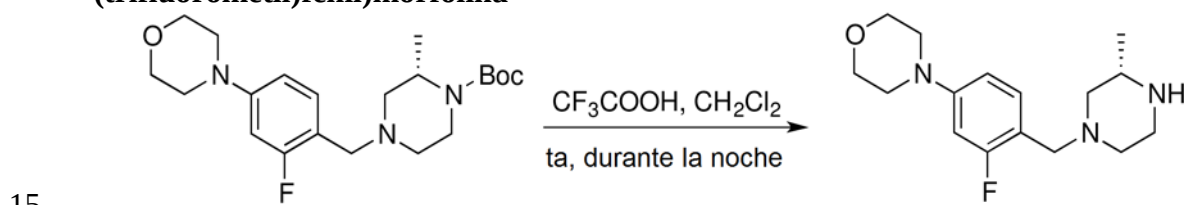


Etapla 1: Preparación de (2S)-4-[[2-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



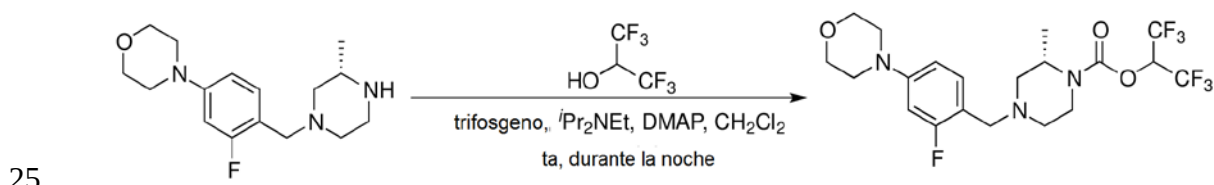
Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 2-fluoro-4-(morfolin-4-il)benzaldehído (0,800 g, 3,82 mmoles, 1,00 equiv), (2S)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,840 g, 4,20 mmoles, 1,10 equiv), 1,2-dicloroetano (20 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,40 g, 11,3 mmoles, 3,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (10 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (25/75) proporcionando 1,40 g (rendimiento del 93 %) de (2S)-4-[[2-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido blanco. CL-EM (ESI, *m/z*): 394 [M+H]⁺.

Etapas 2: Preparación de 4-(4-[[3-(3-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]morfolina



Un matraz redondo de 100 ml se cargó con (2S)-2-metil-4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,40 g, 3,16 mmoles, 1,00 equiv), diclorometano (15 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (3,80 g, 33,3 mmoles, 9,40 equiv) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida dando 0,900 g (rendimiento del 83 %) de 4-(4-[[3-(3-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]morfolina) como un aceite incoloro. CL-EM (ESI, *m/z*): 294 [M+H]⁺.

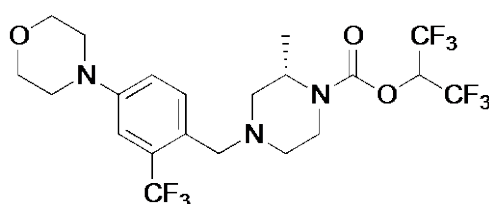
Etapas 3: Preparación de (2S)-4-[[2-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9i)



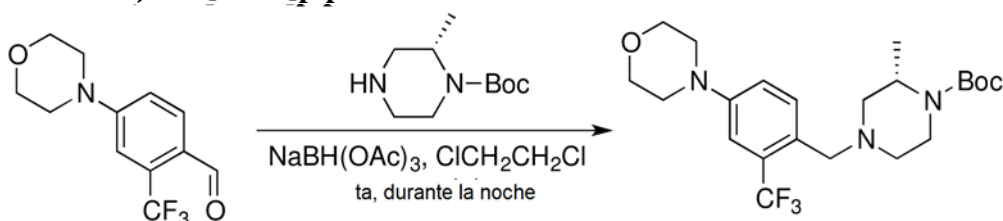
Un matraz redondo de 100 ml se cargó con trifosgeno (142 mg, 0,480 mmoles, 0,70 equiv), diclorometano (15 ml). Se añadieron 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (229 mg, 1,36 mmoles, 2,00 equiv) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (352 mg, 2,72 mmoles, 4,00 equiv) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se

añadieron 4-(3-fluoro-4-[[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]morfolina (200 mg, 0,68 mmoles, 1,00 equiv) y 4-dimetilaminopiridina (83,0 mg, 0,680 mmoles, 1,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (10 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto (500 mg) se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: 20 % de CH₃CN/80 % de fase A aumentando al 80 % de CH₃CN durante 10 min, luego al 100 % de CH₃CN durante 0,1 min, mantenimiento al 100 % de CH₃CN durante 1,9 min, luego reducción al 20 % de CH₃CN durante 0,1 min y mantenimiento al 20 % durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: Xbridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 um; fase móvil: fase A: NH₄HCO₃ acuoso (0,05 %); fase B: CH₃CN; detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 307 mg (rendimiento del 92 %) de (2S)-4-[[2-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite naranja. RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,19-7,27 (m, 1H), 6,64-6,67 (m, 1H), 6,53-6,58 (m, 1H), 5,72-5,84 (m, 1H), 4,26 (a, 1H), 3,84 (t, J = 4,8 Hz, 5H), 3,50 (s, 2H), 3,21-3,29 (m, 1H), 3,15 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,82 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,65 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 2,22-2,27 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,6 Hz, 3H). CL-EM (ESI, m/z): 488 [M+H]⁺.

Ejemplo 49: (2S)-2-metil-4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9j)



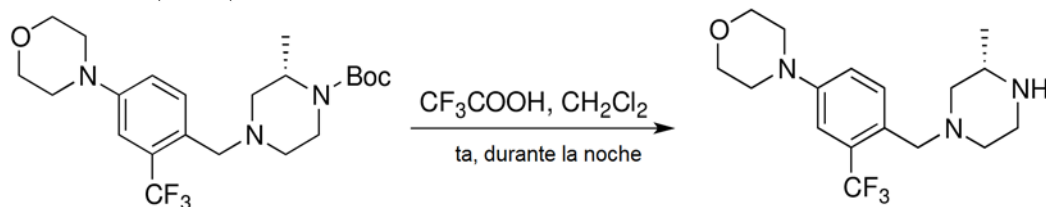
Etapas 1: Preparación de (2S)-2-metil-4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)benzaldehído (1,00 g, 3,86 mmoles, 1,00 equiv), (2S)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,850 g, 4,24 mmoles, 1,10 equiv), 1,2-dicloroetano (20

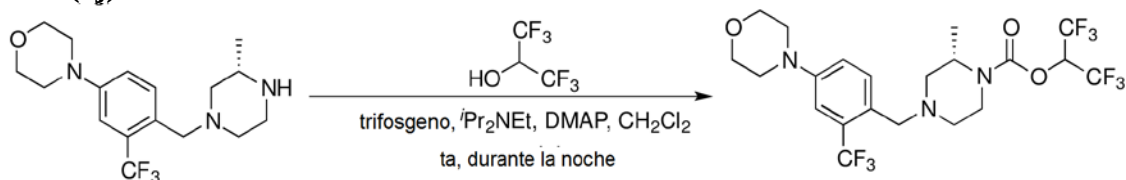
ml). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,40 g, 11,3 mmoles, 3,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (20 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (20/80) proporcionando 1,70 g (rendimiento del 99 %) de (2S)-2-metil-4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, *m/z*): 444 [M+H]⁺.

Etapas 2: Preparación de 4-(4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-3-(trifluorometil)fenil)morfolina



Un matraz redondo de 100 ml se cargó con (2S)-2-metil-4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,70 g, 3,83 mmoles, 1,00 equiv), diclorometano (15 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (3,80 g, 33,3 mmoles, 8,70 equiv) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida dando 1,00 g (bruto) de 4-(4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-3-(trifluorometil)fenil)morfolina como un aceite marrón. CL-EM (ESI, *m/z*): 344 [M+H]⁺.

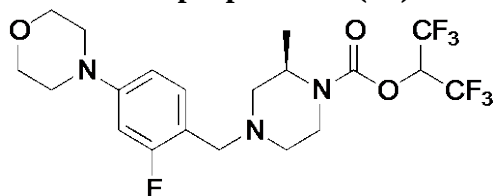
Etapas 3: Preparación de (2S)-2-metil-4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9j)



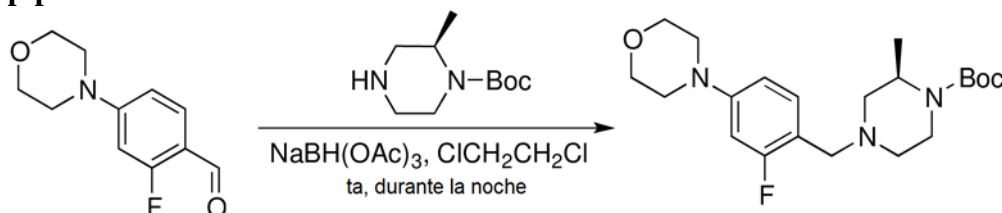
Un matraz redondo de 100 ml se cargó con trifosgeno (121 mg, 0,410 mmoles, 0,70 equiv), se añadieron diclorometano (20 ml), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (196 mg, 1,17 mmoles, 2,00 equiv) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (602 mg, 4,66 mmoles, 8,00 equiv) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadieron 4-(4-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]-3-(trifluorometil)fenil)morfolina (200

mg, 0,580 mmoles, 1,00 equiv) y 4-dimetilaminopiridina (71 ,0 mg, 0,580 mmoles, 1,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (10 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto (500 mg) se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: 20 % de CH₃CN/80 % de fase A aumentando al 80 % de CH₃CN durante 10 min, luego al 100 % de CH₃CN durante 0,1 min, mantenimiento al 100 % de CH₃CN durante 1,9 min, luego reducción al 20 % de CH₃CN durante 0,1 min y mantenimiento al 20 % durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: Xbridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 um; fase móvil: fase A: NH₄HCO₃ acuoso (0,05 %); fase B: CH₃CN; detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 228 mg (rendimiento del 73 %) de (2S)-2-metil-4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo. RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,58 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 5,72-5,84 (m, 1H), 4,27 (a, 1H), 3,87 (t, *J* = 4,8 Hz, 5H), 3,55 (s, 2H), 3,26 (a, 1H), 3,20 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,79 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 2,63(d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,25-2,30 (m, 1H), 2,08-2,16 (m, 1H), 1,31 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). CL-EM: (ESI, *m/z*): 538 [M+H]⁺.

Ejemplo 50: (2R)-4-[[2-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9k)



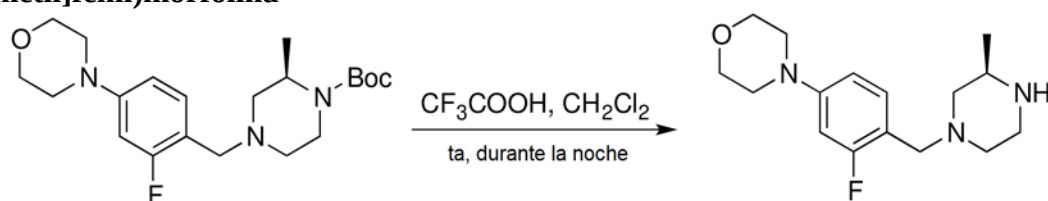
Etapas 1: Preparación de (2R)-4-[[2-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 2-fluoro-4-(morfolin-4-il)benzaldehído (0,800 g, 3,82 mmoles, 1,00 equiv), (2R)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,840 g, 4,20 mmoles, 1,10 equiv), 1,2-dicloroetano (20 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,40 g, 11,3 mmoles, 3,00 equiv). La disolución

resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (10 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (20/80) proporcionando 1,40 g (rendimiento del 93 %) de (2R)-4-[[2-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido blanco. CL-EM (ESI, *m/z*): 394 [M+H]⁺.

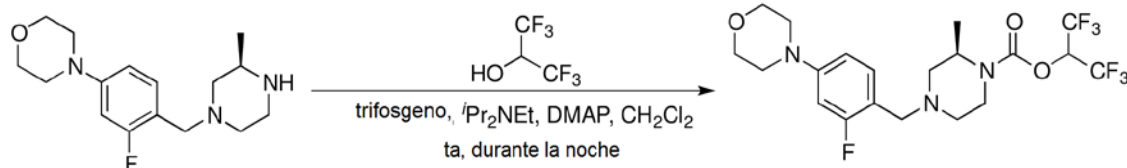
Etapa 2: Preparación de 4-(3-fluoro-4-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)morfolina



ta, durante la noche

Un matraz redondo de 100 ml se cargó con (2R)-4-[[2-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,40 g, 3,56 mmoles, 1,00 equiv), diclorometano (15 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (3,80 g, 33,3 mmoles, 9,40 equiv) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida dando 0,90 g (rendimiento del 86 %) de 4-(3-fluoro-4-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)morfolina como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, *m/z*): 294 [M+H]⁺.

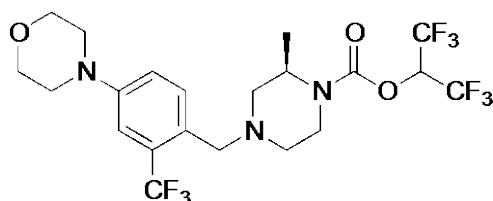
Etapa 3: Preparación de (2R)-4-[[2-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9k)



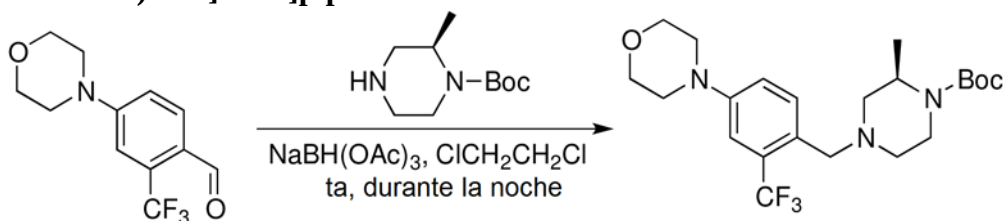
Un matraz redondo de 100 ml se cargó con trifosgeno (142 mg, 0,480 mmoles, 0,70 equiv), se añadieron diclorometano (15 ml), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (229 mg, 1,36 mmoles, 2,00 equiv) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (352 mg, 2,72 mmoles, 4,00 equiv) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadieron 4-(3-fluoro-4-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil)morfolina (200 mg, 0,68 mmoles, 1,00 equiv) y 4-dimetilaminopiridina (83,0 mg, 0,680 mmoles, 1,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (10 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas

se combinaron y se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto (500 mg) se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: 20 % de CH₃CN/80 % de fase A aumentando al 80 % de CH₃CN durante 10 min, luego al 100 % de CH₃CN durante 0,1 min, mantenimiento al 100 % de CH₃CN durante 1,9 min, luego reducción al 20 % de CH₃CN durante 0,1 min y mantenimiento al 20 % durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: Xbridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 um; fase móvil: fase A: NH₄HCO₃ acuoso (0,05 %); fase B: CH₃CN; detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 315 mg (rendimiento del 95 %) de (2R)-4-[[2-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo. RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,19-7,26 (m, 1H), 6,63-6,67 (m, 1H), 6,53-6,58 (m, 1H), 5,70-5,82 (m, 1H), 4,25 (a, 1H), 3,85 (t, *J* = 4,8 Hz, 5H), 3,49 (s, 2H), 3,20-3,29 (m, 1H), 3,15 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,81 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,65 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,21-2,26 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). CL-EM: (ESI, *m/z*): 488 [M+H]⁺.

Ejemplo 51: (2R)-2-metil-4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9l)



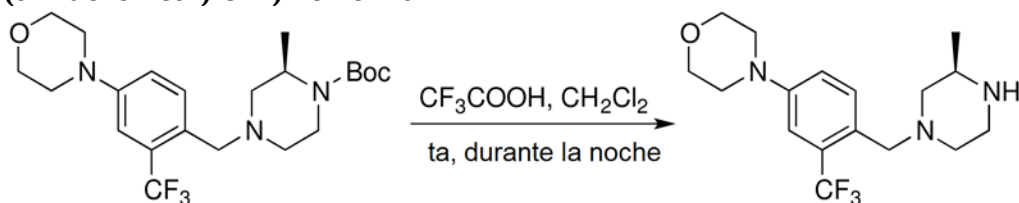
Etapa 1: Preparación de (2R)-2-metil-4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)benzaldehído (1,00 g, 3,86 mmoles, 1,00 equiv), (2R)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,850 g, 4,24 mmoles, 1,10 equiv), 1,2-dicloroetano (20 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,40 g, 11,3 mmoles, 3,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (10 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se

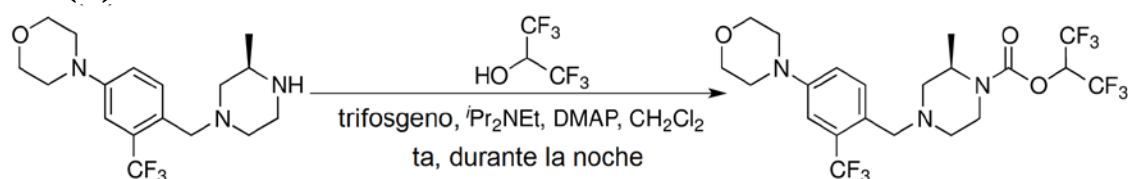
lavarón con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (20/80) proporcionando 1,70 g (rendimiento del 99 %) de (2R)-2-metil-4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 444 $[M+H]^+$.

Etapla 2: Preparación de 4-(4-[[3-(3-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]morfolina



Un matraz redondo de 100 ml se cargó con (2R)-2-metil-4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,70 g, 3,83 mmoles, 1,00 equiv), diclorometano (15 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (3,80 g, 33,3 mmoles, 8,70 equiv) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida dando 1,00 g (bruto) de 4-(4-[[3-(3-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]morfolina como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 344 $[M+H]^+$.

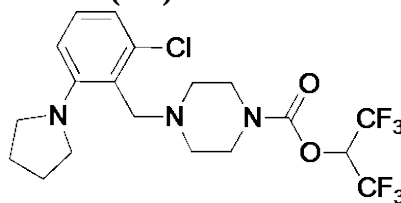
Etapla 3: Preparación de (2R)-2-metil-4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9l)



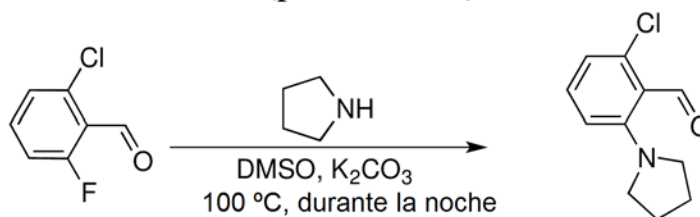
Un matraz redondo de 100 ml se cargó con trifosgeno (121 mg, 0,410 mmoles, 0,70 equiv), se añadieron diclorometano (15 ml), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (196 mg, 1,17 mmoles, 2,00 equiv) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (301 mg, 2,33 mmoles, 4,00 equiv) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadieron 4-(4-[[3-(3-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(trifluorometil)fenil]morfolina (200 mg, 0,580 mmoles, 1,00 equiv) y 4-dimetilaminopiridina (71,0 mg, 0,580 mmoles, 1,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (10 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de

sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto (500 mg) se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: 20 % de CH₃CN/80 % de fase A aumentando al 80 % de CH₃CN durante 10 min, luego al 100 % de CH₃CN durante 0,1 min, mantenimiento al 100 % de CH₃CN durante 1,9 min, luego reducción al 20 % de CH₃CN durante 0,1 min y mantenimiento al 20 % durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: Xbridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 um; fase móvil: fase A: NH₄HCO₃ acuoso (0,05 %); fase B: CH₃CN; detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 229 mg (rendimiento del 73 %) de (2R)-2-metil-4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo. RMN ¹H300 MHz (CDCl₃) δ 7,57(d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 5,71-5,83 (m, 1H), 4,26 (a, 1H), 3,87 (t, *J* = 4,8 Hz, 5H), 3,55 (s, 2H), 3,26-3,30 (m, 1H), 3,20 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,79 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 2,63 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,25-2,33 (m, 1H), 2,07-2,16 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). CL-EM (ESI, *m/z*): 538 [M+H]⁺.

Ejemplo 52: 4-[[2-cloro-6-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9m)



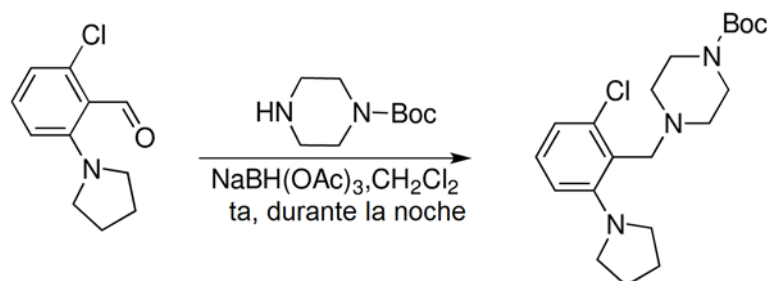
Etapas 1: Preparación de 2-cloro-6-(pirrolidin-1-il)benzaldehído



Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (2,00 g, 12,6 mmole, 1,00 equiv), pirrolidina (1,34 g, 18,8 mmole, 1,49 equiv), carbonato de potasio (4,34 g, 31,4 mmole, 2,49 equiv) y sulfóxido de dimetilo (20 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 100 °C en un baño de aceite. Entonces se diluyó con H₂O (20 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con H₂O (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/15) dando 1,40 g (rendimiento del 53 %) de 2-cloro-6-(pirrolidin-1-il)benzaldehído como un sólido amarillo. RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ

10,49 (s, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 6,73-6,78 (m, 2H), 3,14-3,19 (m, 4H), 1,94-2,02 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 210 $[M+H]^+$.

Etapla 2: Preparación de 4-[[2-cloro-6-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



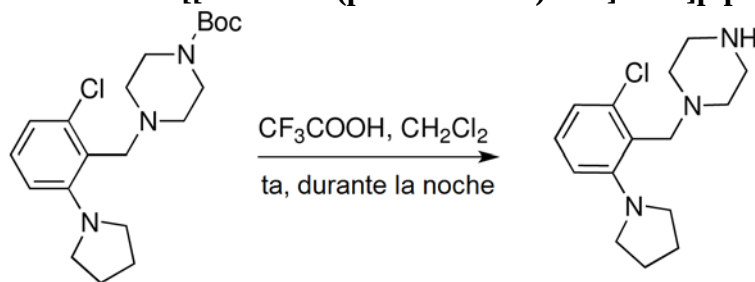
5

Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 2-cloro-6-(pirrolidin-1-il)benzaldehído (1,40 g, 6,68 mmoles, 1,10 equiv), piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,13 g, 6,07 mmoles, 1,00 equiv), 1,2-dicloroetano (20 ml). La mezcla se agitó 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,85 g, 18,2 mmoles, 2,99 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se diluyó con 1,2-dicloroetano (20 ml). La disolución resultante se lavó con H₂O (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (3/7) dando 1,95 g (rendimiento del 77 %) de 4-[[2-cloro-6-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 380 $[M+H]^+$.

10

15

Etapla 3: Preparación de 1-[[2-cloro-6-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazina

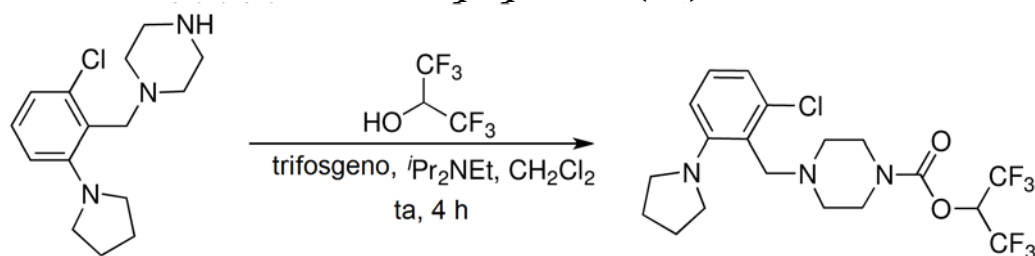


Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 4-[[2-cloro-6-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 1,32 mmoles, 1,00 equiv), diclorometano (10 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1 ml) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida dando 490 mg (bruto) de 1-[[2-cloro-6-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazina como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 280 $[M+H]^+$.

20

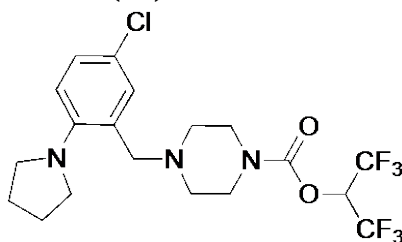
25

Etapa 4: Preparación de 4-[[2-cloro-6-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9m)

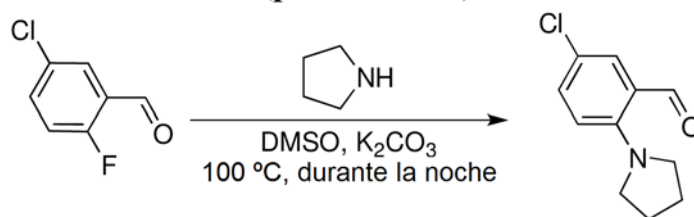


Un matraz redondo de 50 ml se cargó con 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (126 mg, 0,750 mmoles, 1,00 equiv), trifosgeno (74,0 mg, 0,250 mmoles, 0,33 equiv), diclorometano (10 ml). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (290 mg, 2,24 mmoles, 2,99 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió 1-[[2-cloro-6-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazina (210 mg, 0,750 mmoles, 1,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se diluyó con H₂O (10 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con H₂O (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3). El producto en bruto (245 mg) se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: 20 % de CH₃CN/80 % de fase A aumentando al 80 % de CH₃CN durante 10 min, luego al 100 % de CH₃CN durante 0,1 min, mantenimiento al 100 % de CH₃CN durante 1,9 min, luego reducción al 20 % de CH₃CN durante 0,1 min y mantenimiento al 20 % durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: Xbridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 µm; fase móvil: fase A: NH₄HCO₃ acuoso (0,05 %); fase B: CH₃CN; detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 119 mg (rendimiento del 33 %) de 4-[[2-cloro-6-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo claro. RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,06-7,14 (m, 1H), 6,94-7,02 (m, 2H), 5,70-5,83 (m, 1H), 3,76 (a, 2H), 3,48 (a, 4H), 3,16-3,20 (m, 4H), 2,50-2,56 (m, 4H), 1,85-1,95 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 474 [M+H]⁺.

Ejemplo 53: 4-[[5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9n)



Etapla 1: Preparación de 5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)benzaldehído

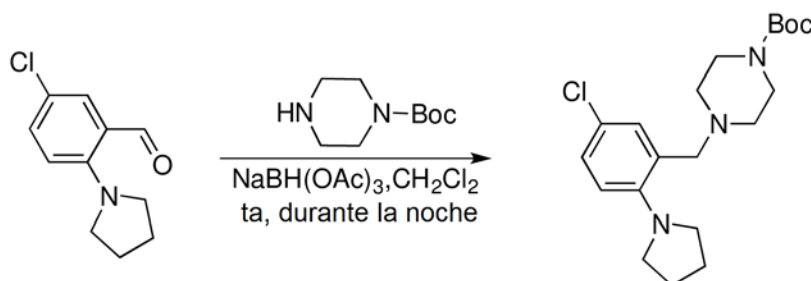


5

Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 5-cloro-2-fluorobenzaldehído (2,00 g, 12,6 mmoles, 1,00 equiv), pirrolidina (1,34 g, 18,8 mmoles, 1,49 equiv), carbonato de potasio (4,34 g, 31,4 mmoles, 1,92 equiv) y sulfóxido de dimetilo (10 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 100 °C en un baño de aceite y se diluyó con H₂O (20 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con H₂O (3 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/10) dando 1,80 g (68 % rendimiento) de 5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)benzaldehído como un aceite marrón. RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 10,05 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,267-7,31 (m, 1H), 6,76 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,29-3,37 (m, 4H), 1,95-2,04 (m, 4H). CL-EM (ESI, *m/z*): 210 [M+H]⁺.

15

Etapla 2: Preparación de 4-[[5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

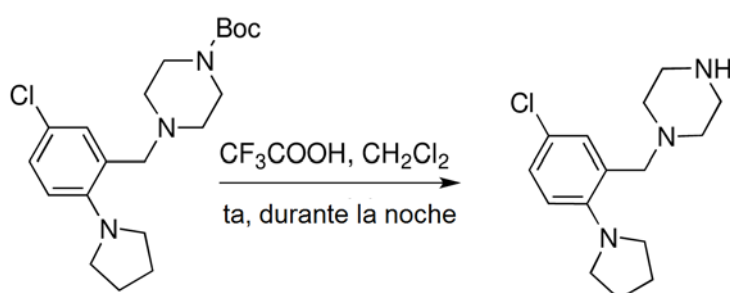


20

Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)benzaldehído (1,80 g, 8,58 mmoles, 1,10 equiv), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,45 g, 7,79 mmoles, 1,00 equiv), 1,2-dicloroetano (20 ml). La mezcla se agitó

30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4,96 g, 23,4 mmoles, 3,01 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se lavó con H₂O (2 x 20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4) dando 2,50 g (rendimiento del 77 %) de 4-[[5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, *m/z*): 380 [M+H]⁺.

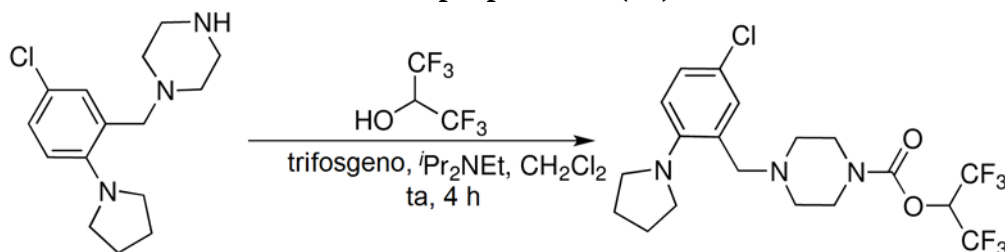
Etapas 3: Preparación de 1-[[5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazina



10

Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 4-[[5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,32 mmoles, 1,00 equiv), diclorometano (10 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1 ml) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida dando 490 mg (bruto) de 1-[[5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazina como un sólido marrón. CL-EM (ESI, *m/z*): 280 [M+H]⁺.

Etapas 4: Preparación de 4-[[5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9n)

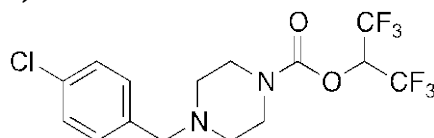


Un matraz redondo de 50 ml se cargó con 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (126 mg, 0,750 mmoles, 1,00 equiv), trifosgeno (74,0 mg, 0,250 mmoles, 0,33 equiv), diclorometano (10 ml). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (290 mg, 2,24 mmoles, 2,99 equiv) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió 1-[[5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazina

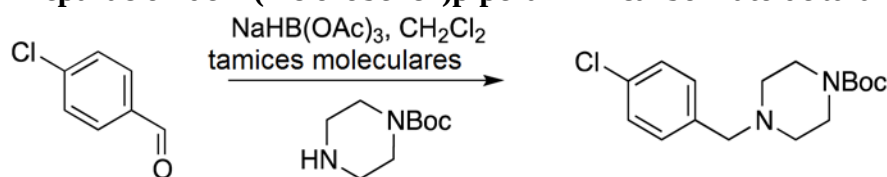
25

(210 mg, 0,750 mmoles, 1,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se diluyó con H₂O (10 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con H₂O (3 x 5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3). El producto en bruto (150 mg) se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: 20 % de CH₃CN/80 % de fase A aumentando al 80 % de CH₃CN durante 10 min, luego al 100 % de CH₃CN durante 0,1 min, mantenimiento al 100 % de CH₃CN durante 1,9 min, luego reducción al 20 % de CH₃CN durante 0,1 min y mantenimiento al 20 % durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: Xbridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 um; fase móvil: fase A: NH₄HCO₃ acuoso (0,05 %); fase B: CH₃CN; detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 51,5 mg (rendimiento del 14 %) de 4-[[5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo claro. RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,42 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 6,85 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,69-5,82 (m, 1H), 3,52-3,58 (m, 6H), 3,10-3,14 (m, 4H), 2,46-2,49 (m, 4H), 1,86-1,96 (m, 4H). CL-EM (ESI, *m/z*): 474 [M+H]⁺.

Ejemplo 54: 4-(4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9o)

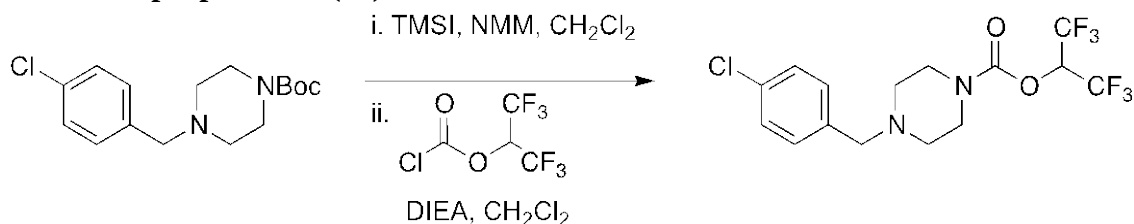


Etapla 1: Preparación de 4-(4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



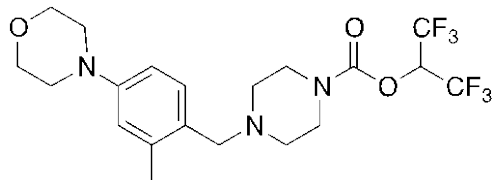
El compuesto del título se preparó a partir de 4-clorobenzaldehído como se describe en el Ejemplo 40, Etapa 1 (800 mg, 96 %): RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,39 – 7,23 (m, 5H), 3,53 – 3,41 (m, 6H), 2,44 – 2,36 (m, 4H), 1,47 (s, 9H). CL-EM (ESI, *m/z*): 311 [M+H]⁺.

Etapla 2: Preparación de 4-(4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9o)



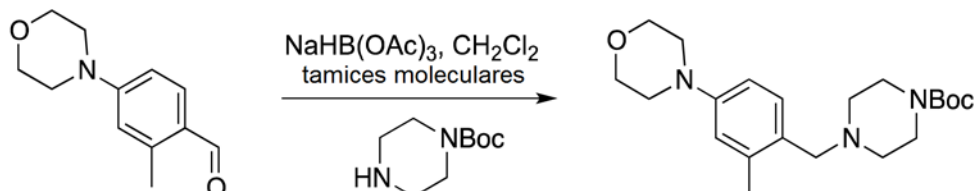
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como se describe en el Ejemplo 1, Etapa 2 (24 mg, 24 %). RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,26 – 7,11 (m, 5H), 5,68 (hept, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,52 – 3,38 (m, 6H), 2,36 (m, 4H). CL-EM (ESI, *m/z*): 405 [M+H]⁺.

Ejemplo 55: 4-(2-metil-4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9p)



10

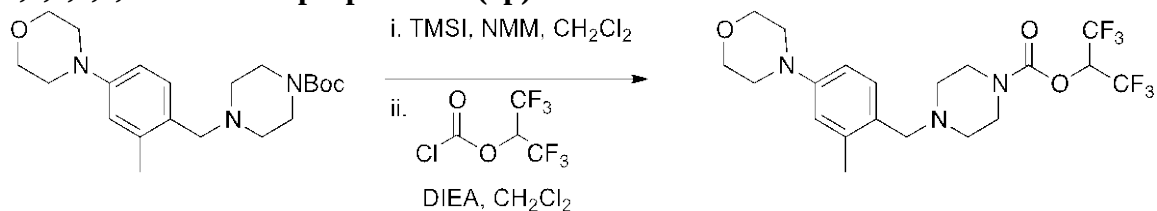
Etapla 1: Preparación de 4-(2-metil-4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó a partir de 2-metil-4-morfolinobenzaldehído como se describe en el Ejemplo 40, Etapa 1 (130 mg, 16 %): RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,14 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,78 – 6,73 (m, 1H), 6,71 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 3,91 – 3,84 (m, 4H), 3,41 (s, 6H), 3,20 – 3,13 (m, 4H), 2,37 (d, *J* = 6,4 Hz, 7H), 1,48 (s, 9H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H).

Etapla 2: Preparación de 4-(2-metil-4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9p)

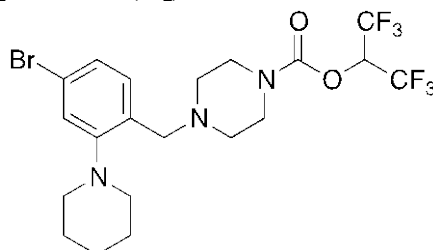
20



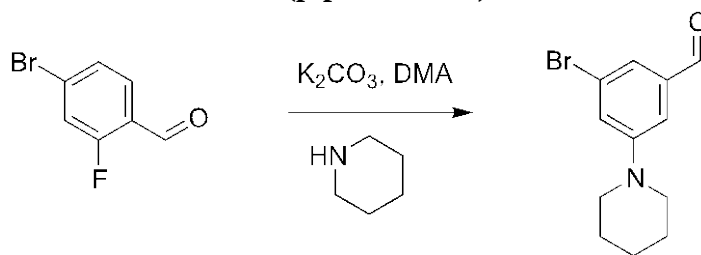
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2-metil-4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como se describe en el Ejemplo

1, Etapa 2 (25 mg, 20 %). RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,13 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,80 – 6,70 (m, 3H), 5,78 (hept, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,92 – 3,85 (m, 4H), 3,58 – 3,49 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 3,21 – 3,14 (m, 4H), 2,45 (dt, $J = 10,2, 4,9$ Hz, 4H), 2,37 (s, 3H). CL-EM (ESI, m/z): 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **Ejemplo 56: 4-(4-bromo-2-(piperidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9q)**



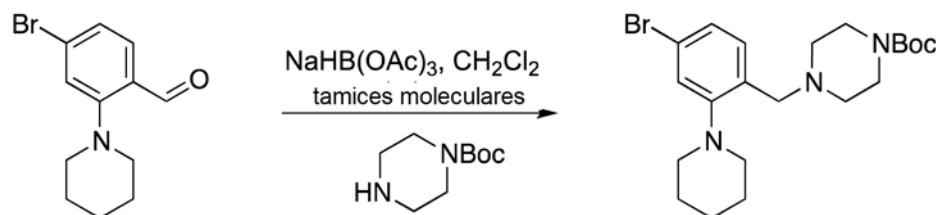
Etapa 1: Preparación de 3-bromo-5-(piperidin-1-il)benzaldehído



10 Un vial de tapa roscada de 20 ml se cargó con 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (200 mg, 0,985 mmoles), piperidina (116 μl , 1,19 mmoles) y DMA (1 ml). La reacción se calentó a 120 $^\circ\text{C}$ durante 3 h. La reacción se diluyó en EtOAc y se extrajo con salmuera (3X). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una

15 columna de gel de sílice (0 % al 20 % de EtOAc en hexanos) y dio 4-bromo-2-(piperidin-1-il)benzaldehído (242 g, 92 %). RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 10,21 (s, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,3, 2,4$ Hz, 1H), 7,31 – 7,17 (m, 2H), 4 (m, 4H), 1,78 (m, 4H), 1,71 – 1,60 (m, 2H). CL-EM (ESI, m/z): 268 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

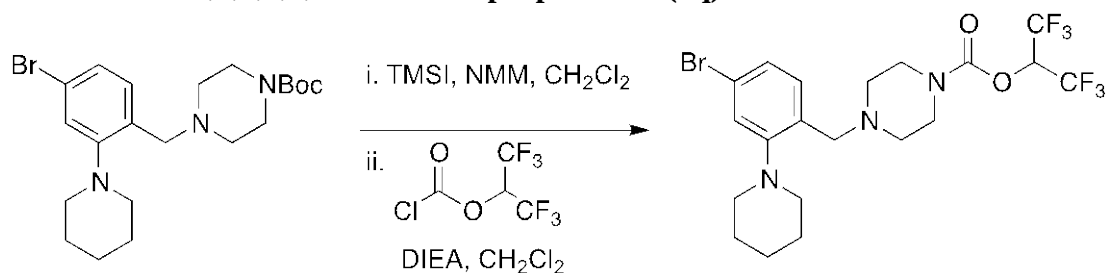
20 **Etapa 2: Preparación de 4-(4-bromo-2-(piperidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



El compuesto del título se preparó a partir de 5-fenilisoxazol-3-carbaldehído como se describe en el Ejemplo 40, Etapa 1 (302 mg, 92 %): RMN ^1H 400 MHz

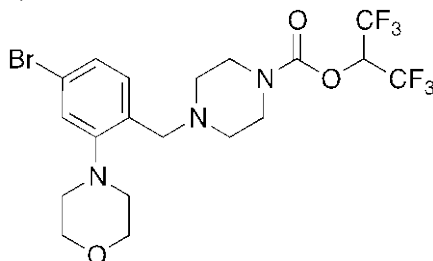
(CDCl₃) δ 7,33 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,46 – 3,38 (m, 7H), 2,93 – 2,81 (m, 7H), 2,46 – 2,38 (m, 6H), 1,78 – 1,63 (m, 8H), 1,66 – 1,52 (m, 5H), 1,48 (s, 12H). CL-EM (ESI, m/z): 538 [M+H]⁺.

Etapa 3: Preparación de 4-(4-bromo-2-(piperidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9q)

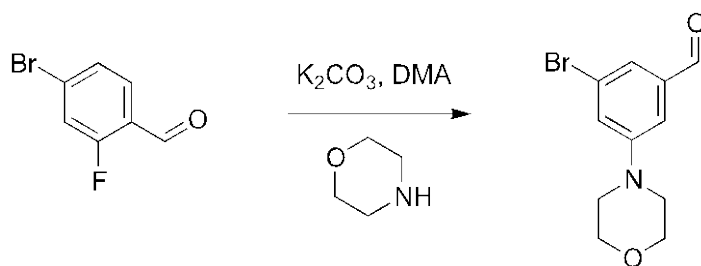


El compuesto del título se preparó a partir de 4-((5-fenilisoxazol-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como se describe en el Ejemplo 1, Etapa 2 (19 mg, 24 %). RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,23 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 2H), 5,68 (hept, J = 6,2 Hz, 1H), 3,51 – 3,42 (m, 6H), 2,79 – 2,71 (m, 4H), 2,45 – 2,35 (m, 4H), 1,67 – 1,46 (m, 5H). CL-EM (ESI, m/z): 532 [M+H]⁺.

Ejemplo 57: 4-(4-bromo-2-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9r)

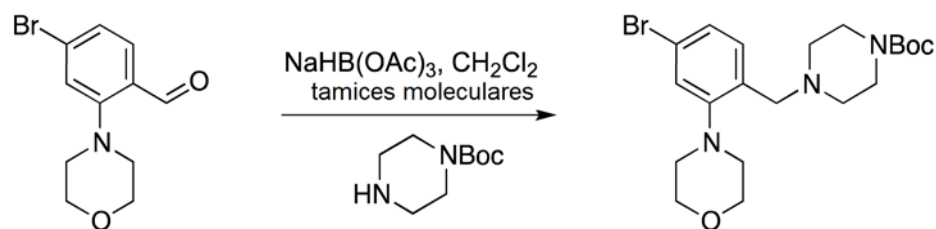


Etapa 1: Preparación de 3-bromo-5-morfolinobenzaldehído



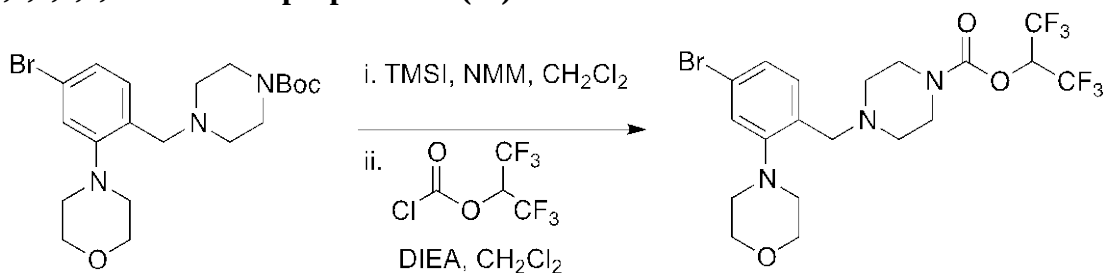
El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (200 mg, 0,985 mmoles) como se describe en el Ejemplo 56, Etapa 1 (180 mg, 68 %). RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 10,26 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 1H), 7,35 – 7,23 (m, 2H), 3,96 – 3,88 (m, 4H), 3,15 – 3,03 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 270 [M+H]⁺.

Etapla 2: Preparación de 4-(4-bromo-2-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



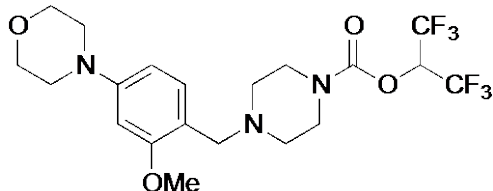
El compuesto del título se preparó a partir de 3-bromo-5-morfolinobenzaldehído (200 mg, 0,741 mmoles) como se describe en el Ejemplo 40, Etapa 1 (230 mg, 71 %). RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16 – 7,08 (m, 2H), 3,79 – 3,71 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,31 (m, 4H), 2,92 – 2,85 (m, 4H), 2,33 (m, 4H), 1,38 (s, 9H). CL-EM (ESI, *m/z*): 440 [M+H]⁺.

Etapla 3: Preparación de 4-(4-bromo-2-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9r)



El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-bromo-2-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 0,147 mmoles) como se describe en el Ejemplo 1, Etapa 2 (22 mg, 28 %). RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,36 – 7,18 (m, 3H), 5,82 – 5,70 (m, 1H), 3,88 – 3,80 (m, 4H), 3,54 (s, 6H), 2,99 – 2,91 (m, 4H), 2,49 (s, 4H). CL-EM (ESI, *m/z*): 535 [M+H]⁺.

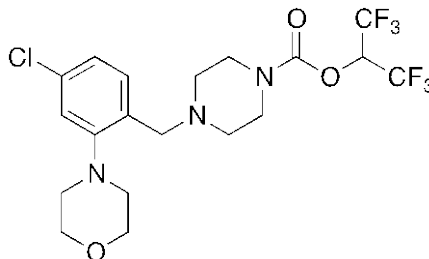
Ejemplo 58: 4-(2-metoxi-4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9s)



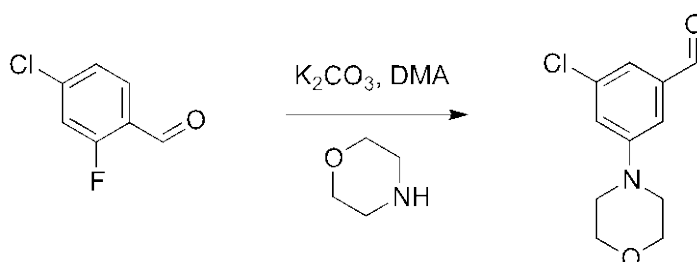
El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 2-metoxi-4-morfolinobenzaldehído comercialmente disponible y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento representativo del Ejemplo 40: RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,55 – 6,37 (m, 2H), 5,74 (hept, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,89 – 3,83 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,61 – 3,43 (m, 6H), 3,24 – 3,09 (m, 4H), 2,51-2,44

(m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 206,1 (catión morfolino-2-metoxibencilo)

Ejemplo 59: 4-(4-cloro-2-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9t)

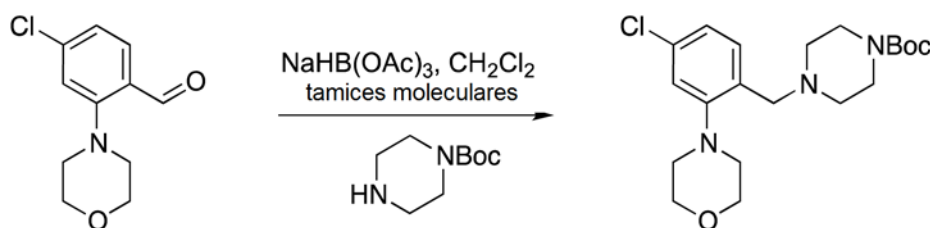


5 Etapa 1: Preparación de 3-cloro-5-morfolinobenzaldehído



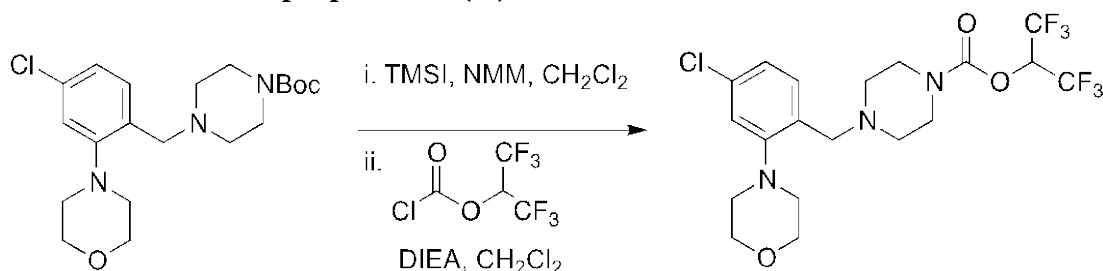
El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-2-fluoro-benzaldehído y morfolina como se describe en el Ejemplo 56, Etapa 1 (2,21 g, 77 %). RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 10,21 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,20 – 6,96 (m, 2H), 4,11 – 3,77 (m, 4H), 3,17 – 2,96 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 226 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: Preparación de 4-(4-cloro-2-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



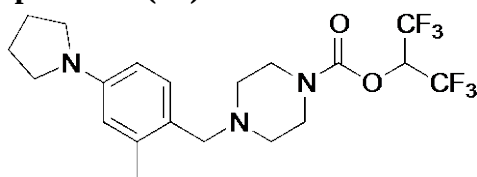
El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-2-morfolinobenzaldehído (2,21 g, 9,79 mmol) como se describe en el Ejemplo 40, Etapa 1 (2,73 g, 70 %). RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,38 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,11 – 7,04 (m, 3H), 3,88 – 3,82 (m, 8H), 3,53 (s, 3H), 3,43 – 3,37 (m, 6H), 3,02 – 2,95 (m, 8H), 2,42 (s, 4H), 1,48 (s, 9H). CL-EM (ESI, m/z): 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapla 3: Preparación de 4-(4-cloro-2-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9t)



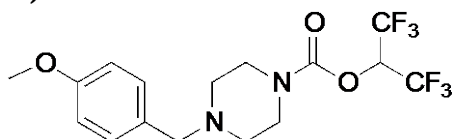
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-cloro-2-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como se describe en el Ejemplo 1, Etapa 2 (116 mg, 86 %). RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,40 – 7,33 (m, 1H), 7,10 – 7,03 (m, 2H), 5,74 (h, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,86 – 3,79 (m, 4H), 3,53 (d, $J = 7,0$ Hz, 5H), 2,98 – 2,90 (m, 4H), 2,47 (dt, $J = 9,8, 5,1$ Hz, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 490 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 60: 4-(2-metil-4-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9u)



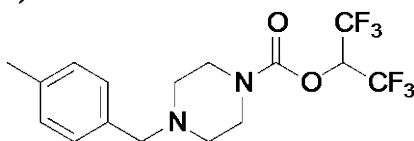
El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 2-metil-4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído comercialmente disponible y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según el procedimiento representativo del Ejemplo 40. RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,02 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,45 – 6,29 (m, 2H), 5,75 (hept, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,54-3,48 (m, 4H), 3,40 (s, 2H), 3,30-3,24 (m, 4H), 2,46-2,38 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,02 – 1,94 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 454,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 61: 4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9v)



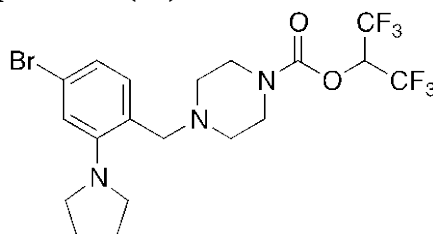
El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 4-metoxibenzaldehído comercialmente disponible y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según el procedimiento representativo del Ejemplo 40: RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,25 – 7,17 (m, 2H), 6,86 (dd, $J = 8,7, 2,2$ Hz, 2H), 5,81 – 5,64 (hept, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,59 – 3,49 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 2,49 – 2,35 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 401,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 62: 4-(4-metilbencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9w)

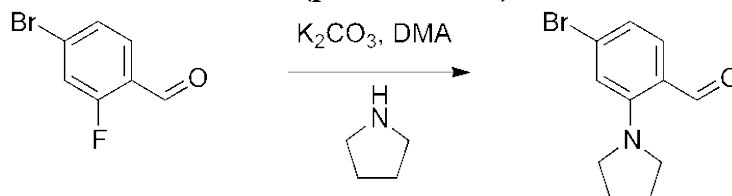


El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 4-metilbenzaldehído
5 comercialmente disponible y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo según el
procedimiento representativo del Ejemplo 40: RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,23 – 7,10
(m, 4H), 5,74 (hept, $J = 6,24$ Hz, 1H) 3,58-3,52 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 2,48-2,41 (m,
4H), 2,34 (s, 3H). CL-EM (ESI, m/z): 385,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 63: 4-(4-bromo-2-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9x)

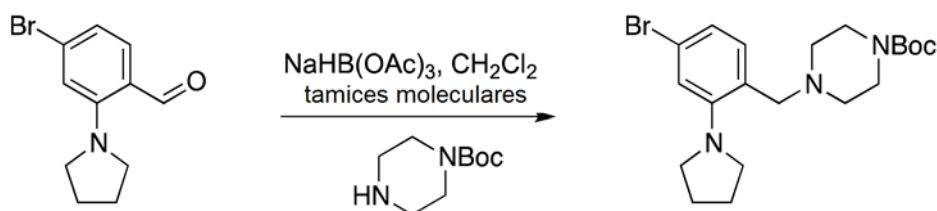


Etapas 1: Preparación de 4-bromo-2-(pirrolidin-1-il)benzaldehído



El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-2-fluoro-benzaldehído y
15 pirrolidina como se describe en el Ejemplo 56, Etapa 1 (1,0 g, 80 %). RMN ^1H 400
MHz (CDCl_3) δ 10,04 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J =$
1,4 Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 8,4, 1,5$ Hz, 1H), 3,41 – 3,33 (m, 4H), 2,02 (tt, $J = 5,1, 2,1$
Hz, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

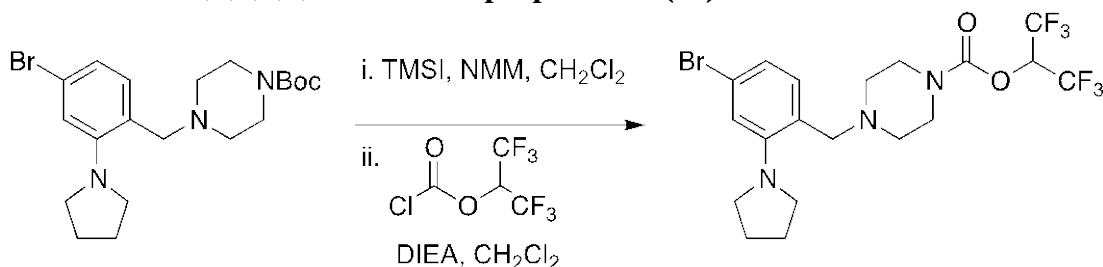
Etapas 2: Preparación de 4-(4-bromo-2-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-2-(pirrolidin-1-il)benzaldehído como se describe en el Ejemplo 40, Etapa 1 (1,2 g, 72 %). RMN ^1H 400

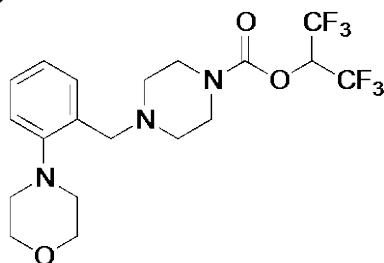
MHz (CDCl₃) δ 7,31 – 7,23 (m, 1H), 7,02 – 6,93 (m, 2H), 3,50 – 3,37 (m, 6H), 3,23 (t, J = 6,5 Hz, 4H), 2,39 (m, 4H), 1,99 – 1,88 (m, 4H), 1,47 (s, 9H). CL-EM (ESI, m/z): 424 [M+H]⁺.

Etapas 3: Preparación de 4-(4-bromo-2-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9x)



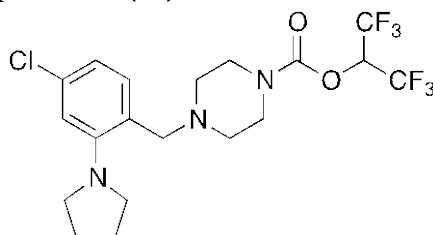
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-bromo-2-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según los procedimientos representativos del Ejemplo 1, Etapa 2: RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,26 (dd, J = 8,1, 3,7 Hz, 1H), 7,05 – 6,95 (m, 2H), 5,79 (hept, J = 6,0 Hz, 1H), 3,62 – 3,44 (m, 6H), 3,27 – 3,18 (m, 4H), 2,53 – 2,41 (m, 4H), 2,01 – 1,88 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 518 [M+H]⁺.

Ejemplo 64: 4-(2-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9y)

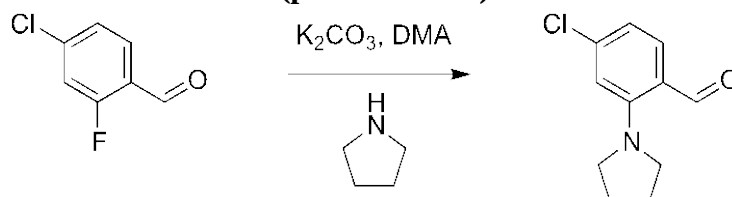


El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 2-morfolinobenzaldehído comercialmente disponible y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según el procedimiento representativo del Ejemplo 40: RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,44 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 4H), 7,13 (dd, J = 13,2, 7,3 Hz, 2H), 5,78 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 3,92 – 3,82 (m, 4H), 3,63 (s, 2H), 3,56-3,50 (m, 4H), 3,05 – 2,94 (m, 4H), 2,54-2,47 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 456,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 65: 4-(4-cloro-2-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9z)



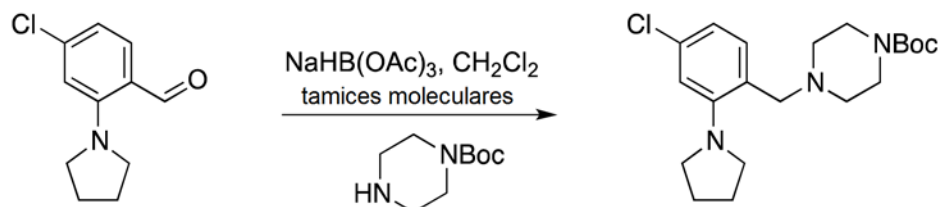
Etapa 1: Preparación de 4-cloro-2-(pirrolidin-1-il)benzaldehído



5

El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-2-fluorobenzaldehído y pirrolidina según los procedimientos representativos del ejemplo 56, Etapa 1: RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 10,04 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,41 – 3,33 (m, 4H), 2,06 – 1,96 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 210 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

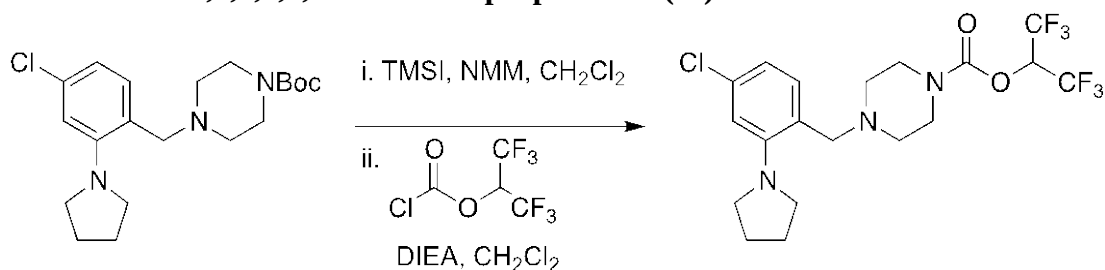
Etapa 2: Preparación de 4-(4-cloro-2-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-cloro-2-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según los procedimientos representativos del Ejemplo 40, Etapa 1: RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,88 – 6,79 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,43 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 3,24 (ddd, J = 6,5, 4,2, 2,1 Hz, 4H), 2,39 (d, J = 6,0 Hz, 4H), 1,94 (td, J = 5,5, 4,8, 2,9 Hz, 4H), 1,47 (d, J = 1,4 Hz, 9H). CL-EM (ESI, m/z): 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

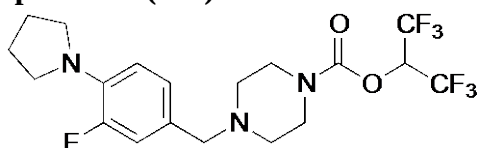
Etapa 3: Preparación de 4-(4-cloro-2-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9z)

20



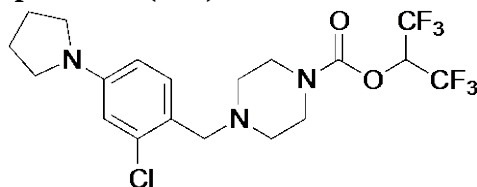
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-cloro-2-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo según los procedimientos representativos del Ejemplo 1, Etapa 2: RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,34 – 7,26 (m, 1H), 6,90 – 6,80 (m, 2H), 5,78 (hept, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,61 – 3,54 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 3,27 – 3,19 (m, 4H), 2,47 (m, 4H), 2,00 – 1,87 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 66: 4-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9aa)

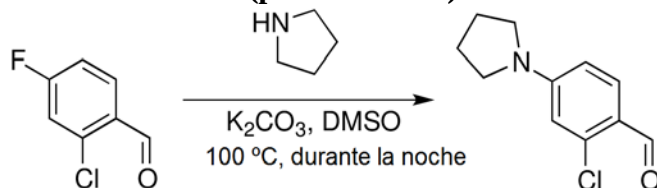


El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 3-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído comercialmente disponible y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento representativo del Ejemplo 40: RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,03 – 6,81 (m, 2H), 6,60 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,74 (hept, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,563-3,53 (m, 4H), 3,46 – 3,29 (m, 6H), 2,51-2,36 (m, 4H), 2,06 – 1,83 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 458,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 67: 4-[[2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9ab)



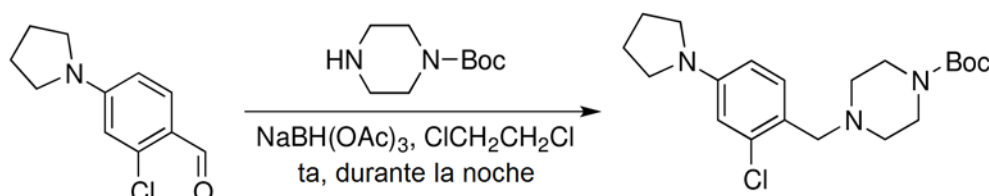
Etapa 1: Preparación de 2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído



Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (2,50 g, 15,8 mmoles, 1,00 equiv), pirrolidina (2,20 g, 30,9 mmoles, 2,00 equiv), carbonato de potasio (4,40 g, 31,8 mmoles, 2,00 equiv), DMSO (50 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 100 °C, se diluyó con H_2O (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de

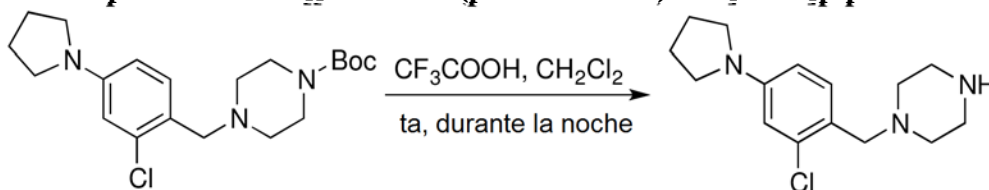
etilo/éter de petróleo (20/80) proporcionando 2,40 g (rendimiento del 73 %) de 2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído como un sólido amarillo. CL-EM: (ESI, m/z): 210 $[M+H]^+$.

5 **Etap 2: Preparación de 4-[[2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



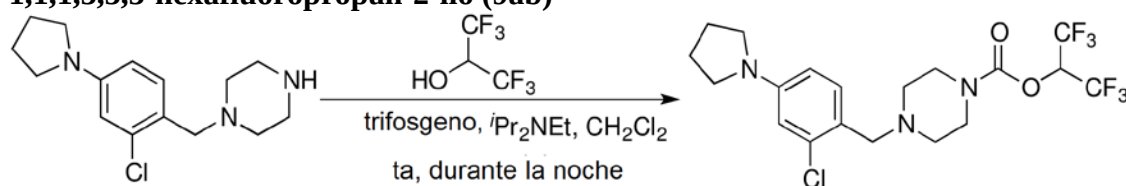
Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído (0,600 g, 2,86 mmoles, 1,00 equiv), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,590 g, 3,15 mmoles, 1,10 equiv), 1,2-dicloroetano (15 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,80 g, 8,49 mmoles, 3,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (10 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (20/80) proporcionando 0,900 g (rendimiento del 83 %) de 4-[[2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite incoloro. CL-EM (ESI, m/z): 380 $[M+H]^+$.

15 **Etap 3: Preparación de 1-[[2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazina**



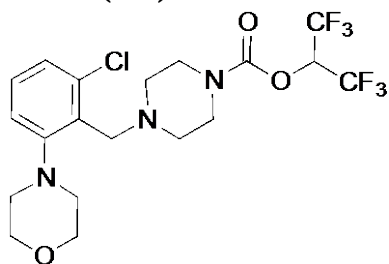
20 Un matraz redondo de 50 ml se cargó con 4-[[2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,270 g, 0,710 mmoles, 1,00 equiv), diclorometano (10 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (3,00 g, 26,3 mmoles, 37,00 equiv) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida dando 0,160 g (bruto) de 1-[[2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazina como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 280 $[M+H]^+$.

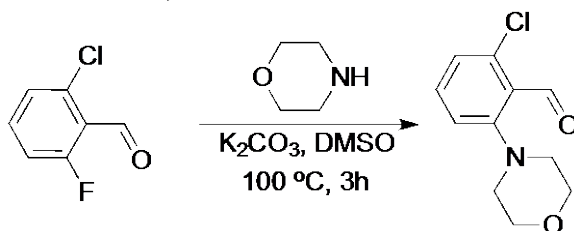
Etapa 4: 4-[[2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9ab)



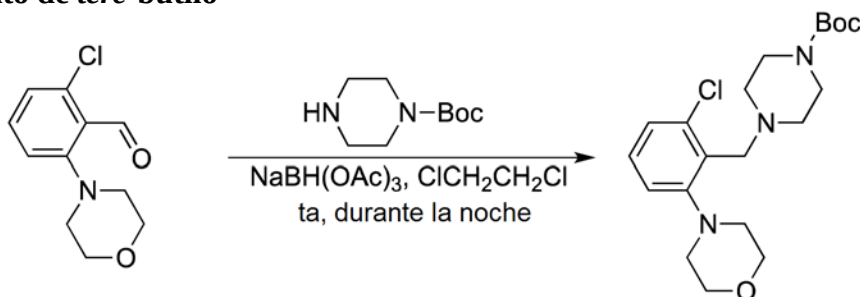
Un matraz redondo de 100 ml se cargó con trifosgeno (119 mg, 0,400 mmoles, 0,70 equiv), diclorometano (15 ml). Se añadieron 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (193 mg, 1,15 mmoles, 2,00 equiv) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (592 mg, 4,58 mmoles, 8,00 equiv) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió 1-[[2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazina (160 mg, 0,570 mmoles, 1,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (10 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto (300 mg) se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: 20 % de CH₃CN/80 % de fase A aumentando al 80 % de CH₃CN durante 10 min, luego al 100 % de CH₃CN durante 0,1 min, mantenimiento al 100 % de CH₃CN durante 1,9 min, luego reducción al 20 % de CH₃CN durante 0,1 min y mantenimiento al 20 % durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: Xbridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 um; fase móvil: fase A: NH₄HCO₃ acuoso (0,05 %); fase B: CH₃CN; detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 106 mg (rendimiento del 39 %) de 4-[[2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo. RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,40-6,44 (m, 1H), 5,71-5,80 (m, 1H), 3,54-3,56 (m, 6H), 3,23-3,33 (m, 4H), 2,47-2,52 (m, 4H), 1,96-2,04 (m, 4H). CL-EM (ESI, *m/z*): 474 [M+H]⁺.

Ejemplo 68: 4-[[2-cloro-6-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9ac)



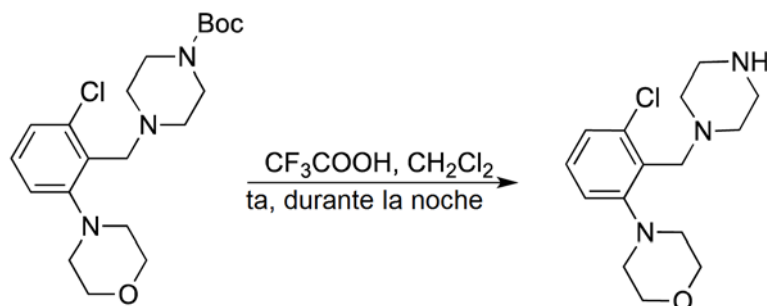
Etapla 1: 2-cloro-6-(morfolin-4-il)benzaldehído

Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (8,00 g, 50,5 mmoles, 1,00 equiv), morfolina (6,60 g, 75,8 mmoles, 1,50 equiv), carbonato de potasio (17,4 g, 126 mmoles, 2,50 equiv) y sulfóxido de dimetilo (50 ml). La disolución resultante se agitó durante 3 horas a 100 °C en un baño de aceite y luego se diluyó con H₂O (50 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con H₂O (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/9) dando 5,00 g (44 %) de 2-cloro-6-(morfolin-4-il)benzaldehído como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, *m/z*): 226 [M+H]⁺.

Etapla 2: Preparación de 4-[[2-cloro-6-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

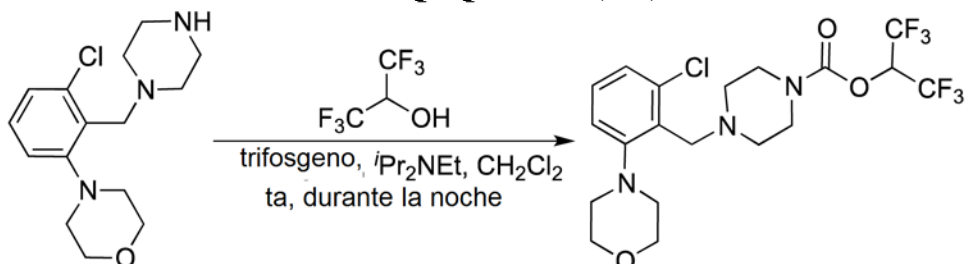
Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 2-cloro-6-(morfolin-4-il)benzaldehído (1,34 g, 5,92 mmoles, 1,00 equiv), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 5,37 mmoles, 0,910 equiv), 1,2-dicloroetano (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,42 g, 16,1 mmoles, 2,72 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se diluyó con 1,2-dicloroetano (20 ml). La mezcla resultante se lavó con H₂O (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) dando 1,80 g (77 % rendimiento) de 4-[[2-cloro-6-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite incoloro. CL-EM (ESI, *m/z*): 396 [M+H]⁺.

Etapla 3: Preparación de 4-[3-cloro-2-(piperazin-1-ilmetil)fenil]morfolina



Un matraz redondo de 50 ml se cargó con 4-[[2-cloro-6-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,80 g, 4,55 mmoles, 1,00 equiv), diclorometano (30 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y entonces se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (5 ml) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida proporcionando 0,990 g (bruto) de 4-[3-cloro-2-(piperazin-1-ilmetil)fenil]morfolina como un aceite amarillo claro. CL-EM (ESI, m/z): 296 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

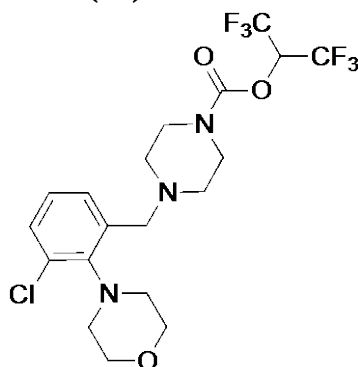
10 Etapla 4: Preparación de 4-[[2-cloro-6-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9ac)



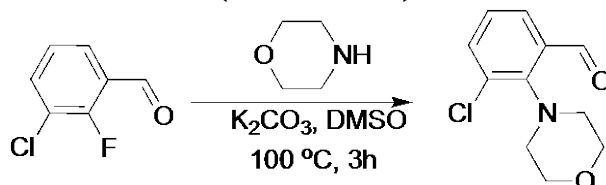
Un matraz redondo de 50 ml se cargó con 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (168 mg, 1,00 mmoles, 0,99 equiv), trifosgeno (99,0 mg, 0,330 mmoles, 0,330 equiv), diclorometano (10 ml). Se añadió gota a gota N,N -diisopropiletilamina (471 mg, 3,64 mmoles, 3,59 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió 4-[3-cloro-2-(piperazin-1-ilmetil)fenil]morfolina (300 mg, 1,01 mmoles, 1,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se diluyó con H_2O (30 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1). El producto en bruto (204 mg) se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: 20 % de CH_3CN /80 % de fase A aumentando al 80 % de CH_3CN durante 10 min, luego al 100 % de CH_3CN durante 0,1 min, mantenimiento al

100 % de CH₃CN durante 1,9 min, luego reducción al 20 % de CH₃CN durante 0,1 min y mantenimiento al 20 % durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: Xbridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 um; fase móvil: fase A: NH₄HCO₃ acuoso (0,05 %); fase B: CH₃CN; detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 273 mg (rendimiento del 55 %) de 4-[[2-cloro-6-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo claro. RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,17-7,25 (m, 1H), 7,09-7,12 (m, 2H), 5,73-5,86 (m, 1H), 3,78-3,84 (m, 6H), 3,47 (d, *J* = 6,0 Hz, 4H), 3,00 (a, 4H), 2,60 (a, 4H). CL-EM (ESI, *m/z*): 490 [M+H]⁺.

Ejemplo 69: 4-[[3-cloro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (ad)

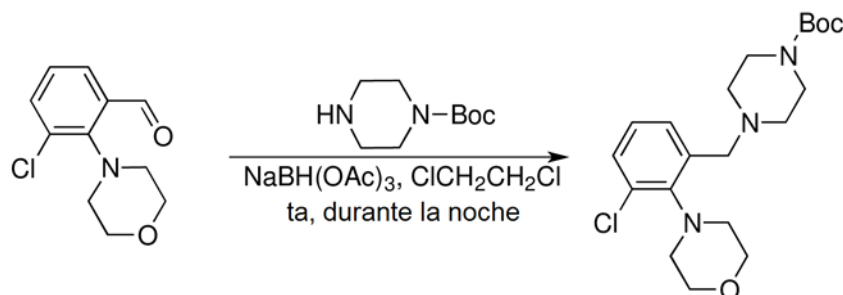


Etapla 1: Preparación de 3-cloro-2-(morfolin-4-il)benzaldehído



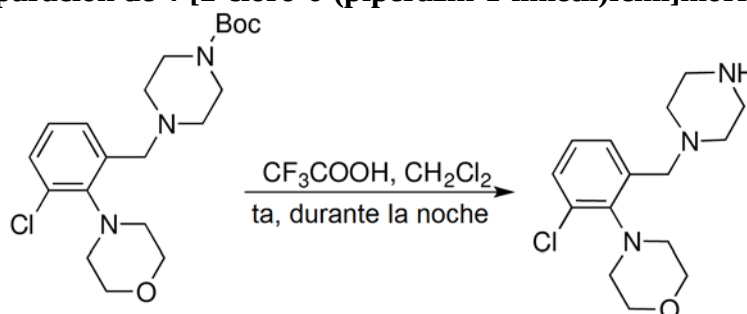
Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 3-cloro-2-fluorobenzaldehído (3,00 g, 18,9 mmoles, 1,00 equiv), morfolina (2,50 g, 28,7 mmoles, 1,52 equiv), carbonato de potasio (6,50 g, 47,0 mmoles, 2,49 equiv) y sulfóxido de dimetilo (30 ml). La disolución resultante se agitó durante 3 horas a 100 °C en un baño de aceite y se diluyó con H₂O (30 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con H₂O (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/20) proporcionando 1,40 g (rendimiento del 33 %) de 3-cloro-2-(morfolin-4-il)benzaldehído como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, *m/z*): 226 [M+H]⁺.

Etapa 2: Preparación de 4-[[3-metil-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



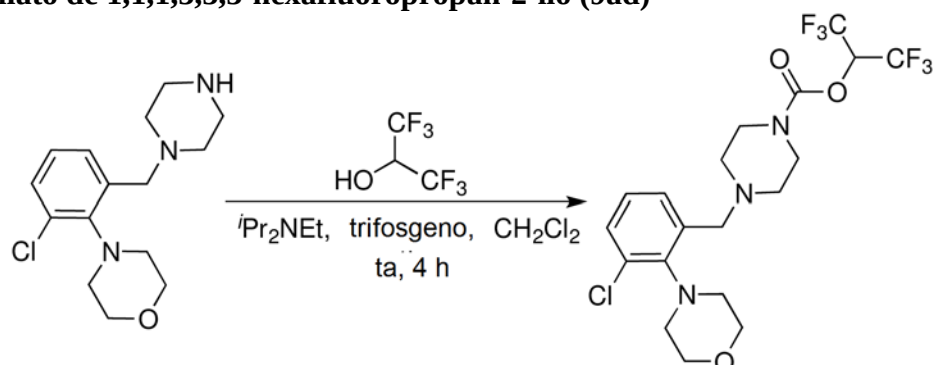
Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 3-metil-2-(morfolin-4-il)benzaldehído (1,34 g, 6,51 mmoles, 1,00 equiv), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 5,37 mmoles, 0,82 equiv), 1,2-diclorometano (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,42 g, 16,1 mmoles, 2,48 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se diluyó con 1,2-diclorometano (30 ml). La disolución resultante se lavó con H₂O (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3) proporcionando 0,800 g (rendimiento del 34 %) de 4-[[3-metil-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite rojo claro. CL-EM (ESI, *m/z*): 396 [M+H]⁺.

Etapa 3: Preparación de 4-[2-cloro-6-(piperazin-1-ilmetil)fenil]morfolina



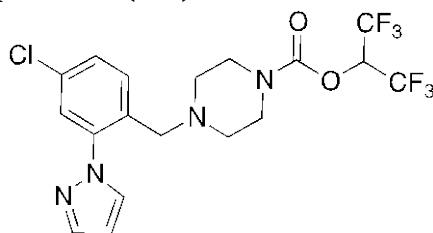
Un matraz redondo de 50 ml se cargó con 4-[[3-cloro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (800 mg, 2,02 mmoles, 1,00 equiv), diclorometano (15 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (2,5 ml) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida dando 580 mg (bruto) de 4-[2-cloro-6-(piperazin-1-ilmetil)fenil]morfolina como un aceite incoloro. CL-EM (ESI, *m/z*): 296 [M+H]⁺.

Etapa 4: Preparación de 4-[[3-cloro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9ad)

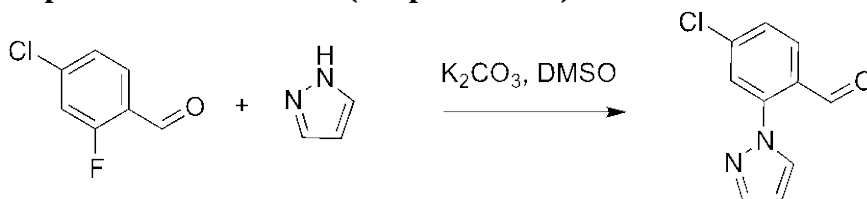


Un matraz redondo de 50 ml se cargó con 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (168 mg, 1,00 mmoles, 1,02 equiv), trifosgeno (99,0 mg, 0,330 mmoles, 0,33 equiv), diclorometano (10 ml). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (471 mg, 3,64 mmoles, 3,72 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió gota a gota 4-[2-cloro-6-(piperazin-1-ilmetil)fenil]morfolina (290 mg, 0,980 mmoles, 1,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1). El producto en bruto (313 mg) se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: 20 % de CH₃CN/80 % de fase A aumentando al 80 % de CH₃CN durante 10 min, luego al 100 % de CH₃CN durante 0,1 min, mantenimiento al 100 % de CH₃CN durante 1,9 min, luego reducción al 20 % de CH₃CN durante 0,1 min y mantenimiento al 20 % durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: Xbridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 μ m; fase móvil: fase A: NH₄HCO₃ acuoso (0,05 %); fase B: CH₃CN; detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 134 mg (27 % rendimiento) de 4-[[3-cloro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo claro. RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,27 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 7,06-7,11 (m, 1H), 5,71-5,84 (m, 1H), 3,87-3,90 (m, 2H), 3,53-3,78 (m, 10H), 2,78 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,48-2,49 (m, 4H). CL-EM (ESI, *m/z*): 490 [M+H]⁺.

Ejemplo 70: 4-(4-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9ae)



Etapa 1: Preparación de 4-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)benzaldehído

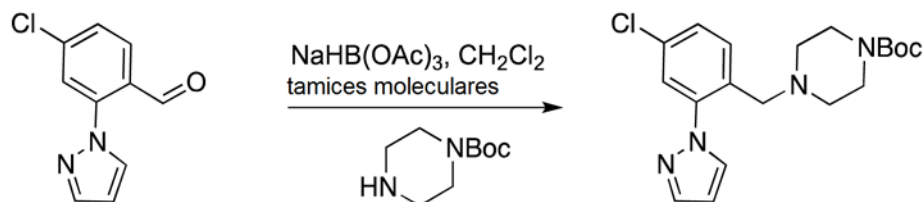


5

Un vial de 20 ml con una tapa roscada se cargó con 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (500 mg, 2,70 mmoles), pirazol (258 mg, 3,79 mmoles) y DMSO (3 ml). La reacción se calentó a 120 °C durante 3,5 h. La reacción se diluyó en EtOAc y se extrajo con salmuera (3X). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (0 al 10 % de EtOAc en hexanos) y dio 4-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)benzaldehído (350 mg, 46 %). RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 10,04 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,48 (ddd, J = 8,4, 1,9, 0,7 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 2,2 Hz, 1H). CL-EM (ESI, m/z): 207 [M+H]⁺.

15

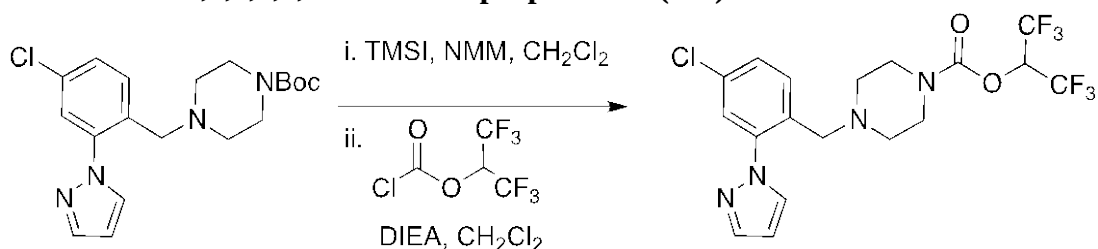
Etapa 2: Preparación de 4-(4-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-2-(1H-pirazol-1-il)benzaldehído (180 mg, 0,871 mmoles) como se describe en el Ejemplo 40, Etapa 1 (210 mg, 64 %). RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,71 – 7,68 (m, 2H), 7,44 (dd, J = 5,2, 3,0 Hz, 3H), 7,32 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 2,8, 1,4 Hz, 2H), 3,43 – 3,29 (m, 9H), 2,34 – 2,26 (m, 7H), 1,42 (s, 11H). CL-EM (ESI, m/z): 377 [M+H]⁺.

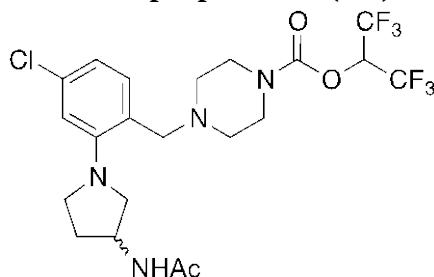
25

Etapa 3: Preparación de 4-(4-cloro-2-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9ae)

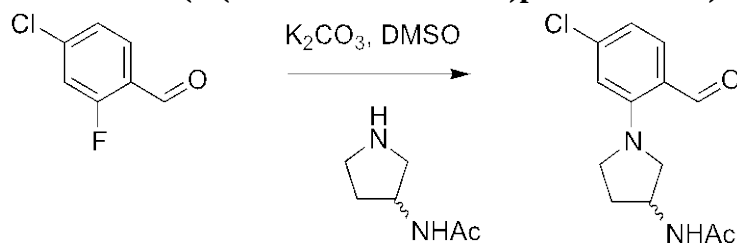


El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-cloro-2-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (52 mg, 0,158) como se describe en el Ejemplo 1, Etapa 2, (38 mg, 53 %). RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,88 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 2H), 7,38 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 6,49 – 6,43 (m, 1H), 5,74 (hept, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,54 – 3,44 (m, 6H), 2,44 – 2,34 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 71: 4-(2-(3-acetamidopirrolidin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9af)

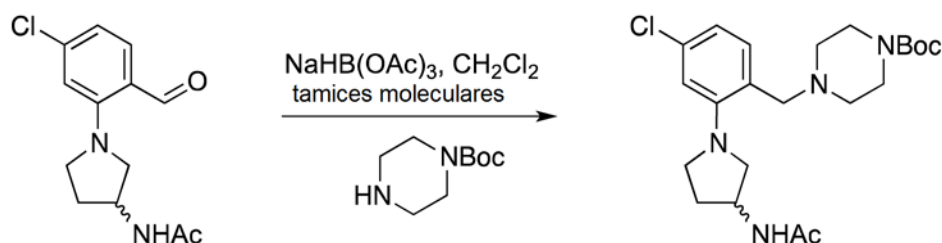


Etapa 1: Preparación de *N*-(1-(5-cloro-2-formilfenil)pirrolidin-3-il)acetamida



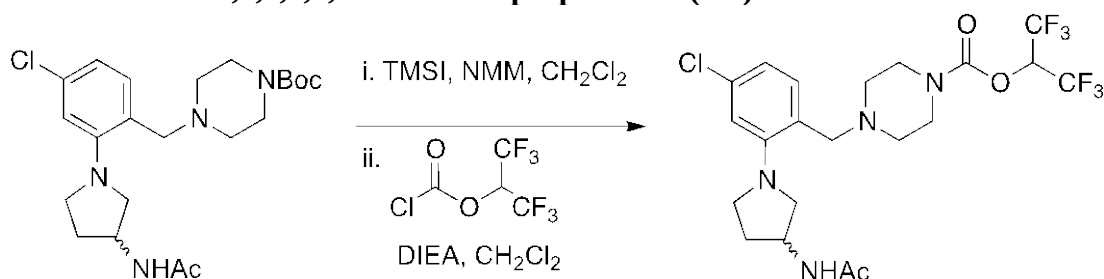
El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-2-fluoro-benzaldehído (500 mg, 3,15 mmoles) como se describe en el Ejemplo 70, Etapa 1 (646 mg, 77 %). RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 9,95 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,91 – 6,75 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,62 – 4,52 (m, 1H), 3,61 – 3,50 (m, 2H), 3,37 – 3,22 (m, 2H), 2,35 – 2,21 (m, 1H), 2,06 – 2,00 (m, 2H), 1,99 (s, 3H). CL-EM (ESI, m/z): 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: Preparación de 4-(2-(3-acetamidopirrolidin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



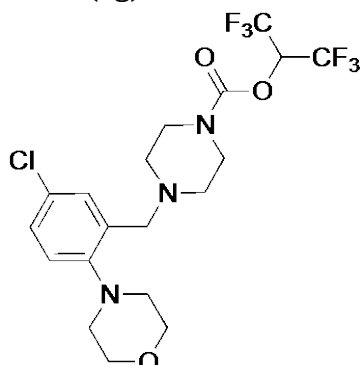
El compuesto del título se preparó a partir de *N*-(1-(5-cloro-2-
 5 formilfenil)pirrolidin-3-il)acetamida como se describe en el Ejemplo 40, Etapa 1 (346
 mg, 33 %). RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,27 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,90 – 6,80 (m, 3H),
 6,14 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,64 – 4,45 (m, 1H), 3,49 – 3,34 (m, 8H), 3,20 – 3,07 (m, 2H),
 2,42 – 2,34 (m, 4H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,90 – 1,78 (m, 1H), 1,45 (s,
 9H). CL-EM (ESI, m/z): 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3: Preparación de 4-(2-(3-acetamidopirrolidin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9af)

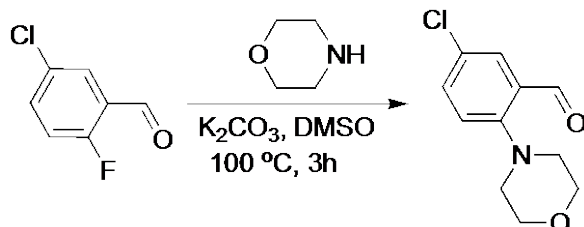


El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2-(3-acetamidopirrolidin-1-il)-
 4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como se describe en el Ejemplo 1,
 15 Etapa 2 (35 mg, 62 %). RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,32 – 7,26 (m, 1H), 6,89 (dd, $J =$
 8,1, 2,0 Hz, 1H), 6,85 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,89 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,76 (hept, $J = 6,2$
 Hz, 1H), 4,61 – 4,48 (m, 1H), 3,60 – 3,52 (m, 4H), 3,51 – 3,43 (m, 3H), 3,38 (m, 1H),
 3,15 (td, $J = 8,6, 5,3$ Hz, 2H), 2,50 – 2,40 (m, 4H), 2,32 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,91 –
 1,78 (m, 1H). CL-EM (ESI, m/z): 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 72: 4-[[5-cloro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (ag)



Etapla 1: Preparación de 5-cloro-2-(morfolin-4-il)benzaldehído



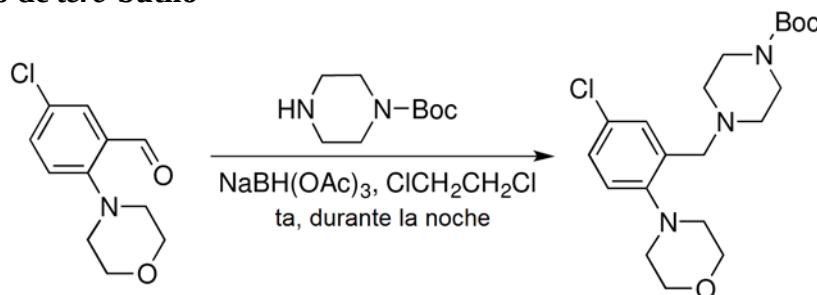
5

Un matraz redondo de 50 ml se cargó con 5-cloro-2-fluorobenzaldehído (3,00 g, 18,9 mmoles, 1,00 equiv), morfolina (2,50 g, 28,7 mmoles, 1,52 equiv), carbonato de potasio (6,50 g, 47,0 mmoles, 2,49 equiv), sulfóxido de metilo (20 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 100 °C en un baño de aceite y se diluyó con H₂O (50 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con H₂O (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/9) proporcionando 3,24 g (rendimiento del 76 %) de 5-cloro-2-(morfolin-4-il)benzaldehído como un aceite marrón. CL-EM (ESI, *m/z*): 226 [M+H]⁺.

10

15

Etapla 2: Preparación de 4-[[5-cloro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

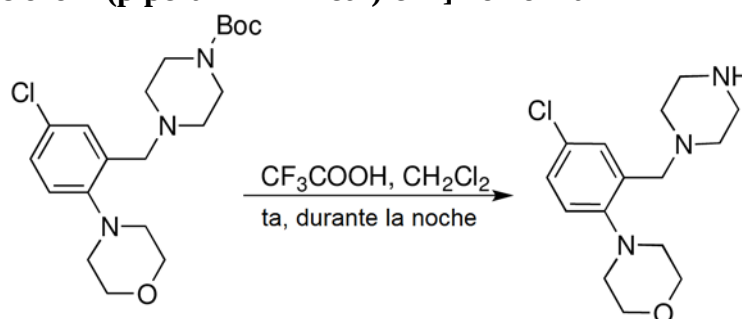


Un matraz redondo se cargó con 5-cloro-2-(morfolin-4-il)benzaldehído (1,60 g, 7,09 mmoles, 1,00 equiv), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,20 g, 6,43 mmoles,

20

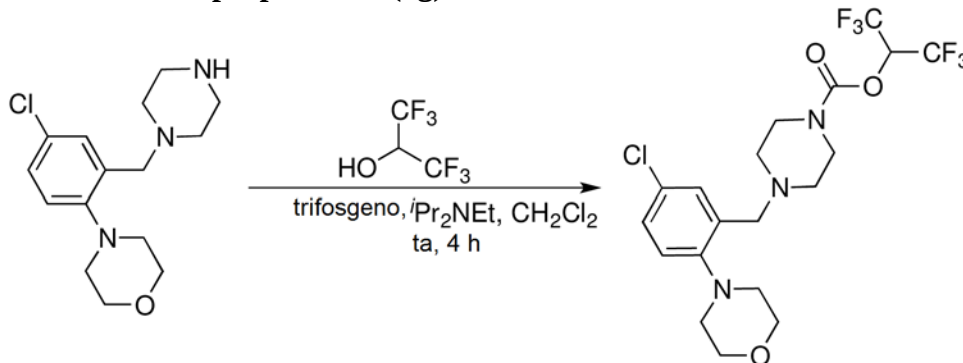
0,910 equiv), 1, 2-diclorometano (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (4,09 g, 19,3 mmoles, 2,72 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se diluyó con H₂O (50 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml), las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4) dando 2,90 g (bruto) de 4-[[5-cloro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, *m/z*): 396 [M+H]⁺.

10 **Etapas 3: 4-[[4-cloro-2-(piperazin-1-ilmetil)fenil]morfolina**



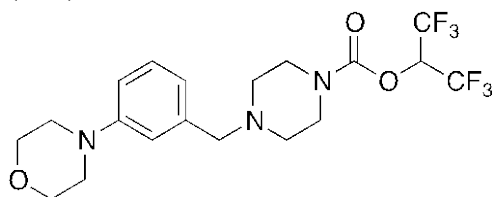
Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 4-[[5-cloro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,90 g, 7,32 mmoles, 1,00 equiv), diclorometano (35 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (7 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La disolución resultante se concentró a presión reducida dando 2,60 g (bruto) de 4-[[4-cloro-2-(piperazin-1-ilmetil)fenil]morfolina como un aceite amarillo claro. CL-EM (ESI, *m/z*): 296 [M+H]⁺.

20 **Etapas 4: 4-[[5-cloro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (ag)**



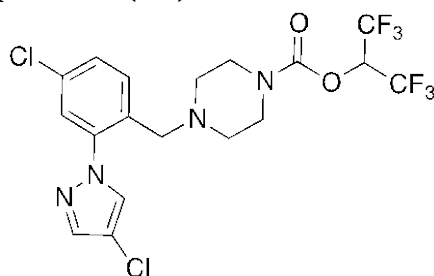
Un matraz redondo de 50 ml se cargó con 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (168 mg, 1,00 mmoles, 1,00 equiv), trifosgeno (99,0 mg, 0,330 mmoles, 0,33 equiv),

- diclorometano (10 ml). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (417 mg, 3,23 mmoles, 3,18 equiv). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota 4-[4-cloro-2-(piperazin-1-ilmetil)fenil]morfolina (300 mg, 1,01 mmoles, 1,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3). El producto en bruto (206 mg) se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: 20 % de CH₃CN/80 % de fase A aumentando al 80 % de CH₃CN durante 10 min, luego al 100 % de CH₃CN durante 0,1 min, mantenimiento al 100 % de CH₃CN durante 1,9 min, luego reducción al 20 % de CH₃CN durante 0,1 min y mantenimiento al 20 % durante 1,9 min, en un Waters 2767-5. NH₄HCO₃ acuoso (0,05 %); fase B: CH₃CN; detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 91,9 mg (rendimiento del 18 %) de 4-[[5-cloro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un sólido blanco. RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,45 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,69-5,81 (m, 1H), 3,81-3,84 (m, 4H), 3,56 (a, 6H), 2,88-2,91 (m, 4H), 2,50 (a, 4H). CL-EM (ESI, *m/z*): 490 [M+H]⁺.
- Ejemplo 73: 4-(3-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9ah)**

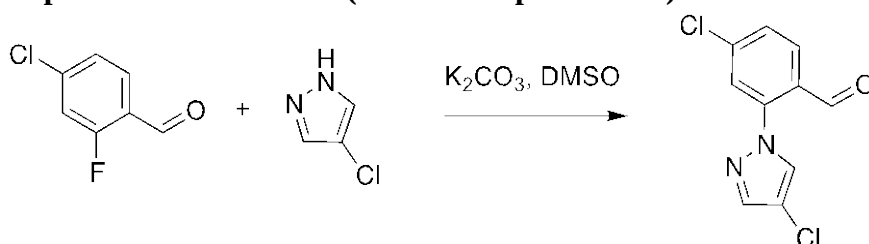


- El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 3-morfolinobenzaldehído comercialmente disponible y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según el procedimiento representativo del Ejemplo 40: RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,16 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,84 – 6,73 (m, 3H), 5,68 (h, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,83 – 3,77 (m, 4H), 3,52 – 3,44 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,13 – 3,08 (m, 4H), 2,43-2,35 (m, 4H). CL-EM (ESI, *m/z*): 456,1 [M+1]⁺.

Ejemplo 74: 4-(4-cloro-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9ai)



Etapla 1: Preparación de 4-cloro-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)benzaldehído

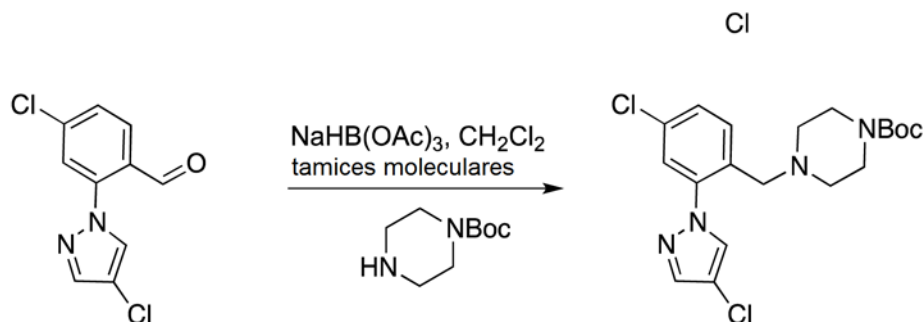


5

El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído y 4-cloropirazol como se describe en el Ejemplo 70, Etapa 1 (478 mg, 63 %). RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 10,08 – 10,01 (m, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,91 – 7,86 (m, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,53 (m, 2H). CL-EM (ESI, *m/z*): 250 [M+H]⁺.

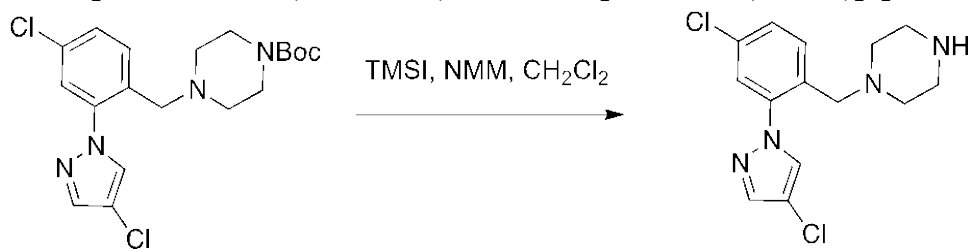
10

Etapla 2: Preparación de 4-(4-cloro-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

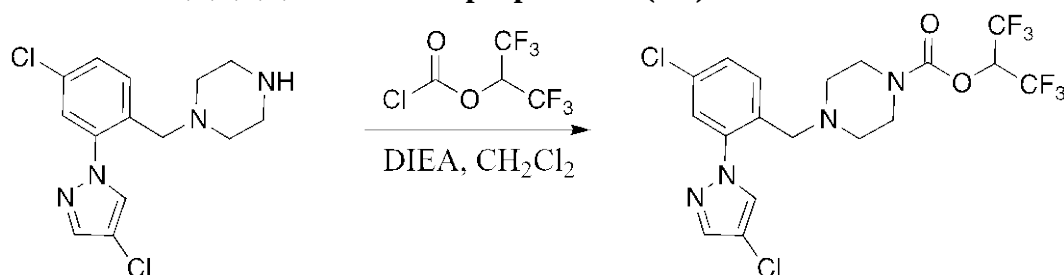


15

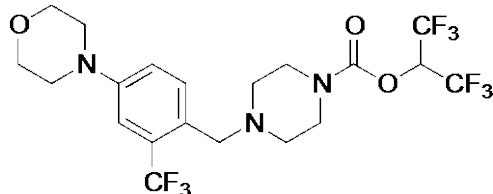
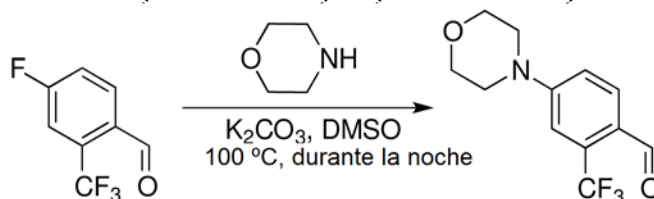
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-cloro-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo según los procedimientos representativos del Ejemplo 40, Etapa 1. RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 8,13 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 3,43 – 3,35 (m, 6H), 2,38 – 2,31 (m, 4H), 1,45 (s, 10H). CL-EM (ESI, *m/z*): 411 [M+H]⁺.

Etapla 3: Preparación de 1-(4-cloro-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)bencil)piperazina

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(4-cloro-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como se describe en el Ejemplo 33, Etapa 3 (227 mg, 88 %) como un sólido blanco. RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 8,24 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 – 7,46 (m, 1H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 1H), 3,32 (s, 2H), 2,84 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,37 (s, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 311 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

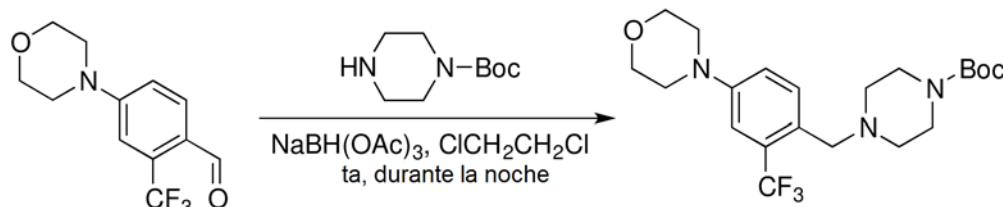
Etapla 4: Preparación de 4-(4-cloro-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9ai)

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-cloro-2-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)bencil)piperazina según los procedimientos representativos del Ejemplo 1, Etapa 2. RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 8,00 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 3H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,75 (hept, J = 6,4 Hz, 1H), 3,53 (d, J = 4,4 Hz, 7H), 3,45 (s, 3H), 2,44 (d, J = 8,5 Hz, 6H). CL-EM (ESI, m/z): 505 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 75: 4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (aj)**Etapla 1: Preparación de 4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)benzaldehído**

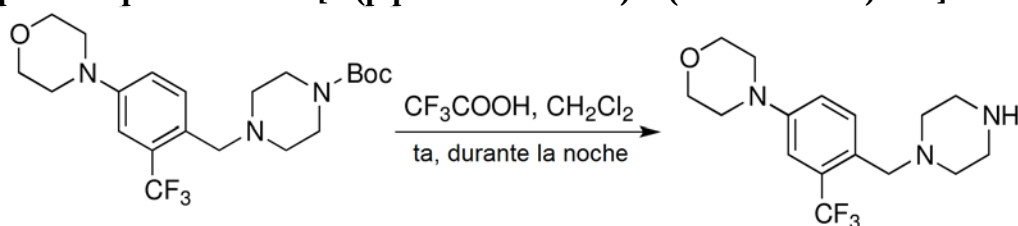
Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzaldehído (1,00 g, 5,21 mmoles, 1,00 equiv), morfolina (0,500 g, 5,74 mmoles, 1,10 equiv), carbonato de potasio (1,40 g, 10,1 mmoles, 2,00 equiv), DMSO (15 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 100 °C, se diluyó con H₂O (10 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (25/75) proporcionando 1,00 g (rendimiento del 74 %) de 4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)benzaldehído como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, *m/z*): 260 [M+H]⁺.

Etap 2: Preparación de 4-[[4-(morfolin-4-il)-2(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



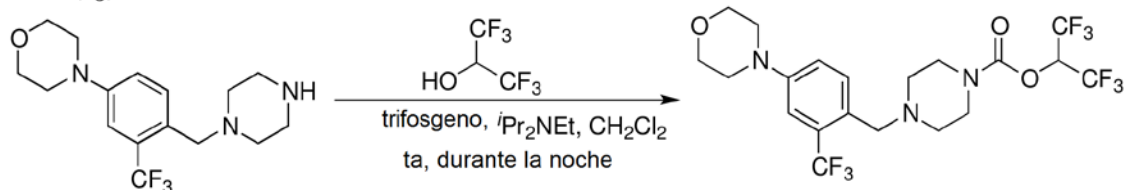
Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)benzaldehído (1,00 g, 3,86 mmoles, 1,00 equiv), piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,720 g, 3,86 mmoles, 1,00 equiv), 1,2-dicloroetano (15 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,40 g, 11,3 mmoles, 3,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (10 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (25/75) proporcionando 1,60 g (rendimiento del 97 %) de 4-[[4-(morfolin-4-il)-2(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, *m/z*): 430 [M+H]⁺.

Etap 3: Preparación de 4-[[4-(piperazin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenil]morfolina



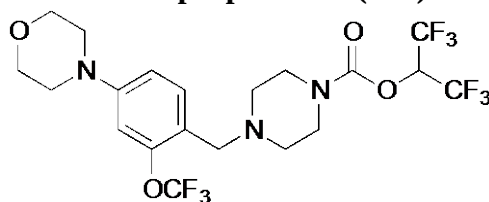
Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,60 g, 3,73 mmoles, 1,00 equiv), diclorometano (10 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (3,10 g, 27,2 mmoles, 7,30 equiv) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida dando 1,00 g (rendimiento del 81 %) de 4-[4-(piperazin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenil]morfolina como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 330 $[M+H]^+$.

Etapas 4: Preparación de 4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (aj)

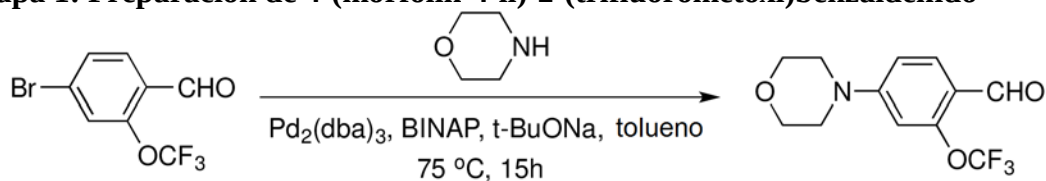


Un matraz redondo de 100 ml se cargó con trifosgeno (126 mg, 0,420 mmoles, 0,70 equiv), se añadieron diclorometano (20 ml), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (204 mg, 1,21 mmoles, 2,00 equiv) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (627 mg, 4,86 mmoles, 8,00 equiv) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió 4-[4-(piperazin-1-ilmetil)-3-(trifluorometil)fenil]morfolina (200 mg, 0,610 mmoles, 1,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (10 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto (300 mg) se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: 20 % de CH₃CN/80 % de fase A aumentando al 80 % de CH₃CN durante 10 min, luego al 100 % de CH₃CN durante 0,1 min, mantenimiento al 100 % de CH₃CN durante 1,9 min, luego reducción al 20 % de CH₃CN durante 0,1 min y mantenimiento al 20 % durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: Xbridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 um; fase móvil: fase A: NH₄HCO₃ acuoso (0,05 %); fase B: CH₃CN; detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 57,4 mg (rendimiento del 18 %) de 4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo. RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,01-7,04 (m, 1H), 5,70-5,82 (m, 1H), 3,87 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,55-3,60 (m, 6H), 3,19 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,45-2,47 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 524 $[M+H]^+$.

Ejemplo 76: 4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9ak)



Etapa 1: Preparación de 4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometoxi)benzaldehído

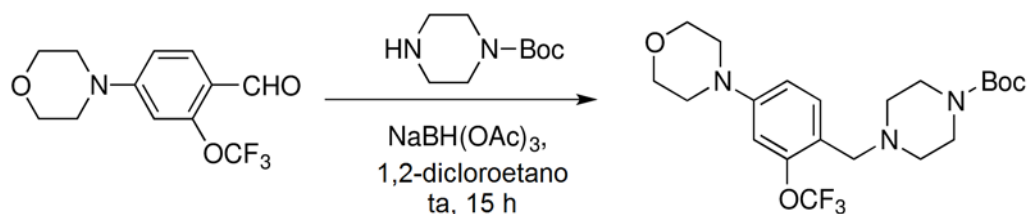


5

Un matraz redondo de 500 ml se purgó con y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, luego se cargó con 4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzaldehído (8,00 g, 29,7 mmole, 1,00 equiv), morfolina (2,59 g, 29,7 mmole, 1,00 equiv), t-BuONa (4,28 g, 44,5 mmole, 1,50 equiv), Pd₂(dba)₃ (1,36 g, 1,49 mmole, 0,05 equiv), BINAP (1,85 g, 2,97 mmole, 0,10 equiv), tolueno (150 ml). La disolución resultante se agitó durante 15 h a 75 °C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se monitorizó por CL-EM. La disolución resultante se diluyó con 50 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4) proporcionando 0,800 g (rendimiento del 10 %) de 4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometoxi)benzaldehído como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, *m/z*): 276 [M+H]⁺.

Etapa 2: Preparación de 4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

20

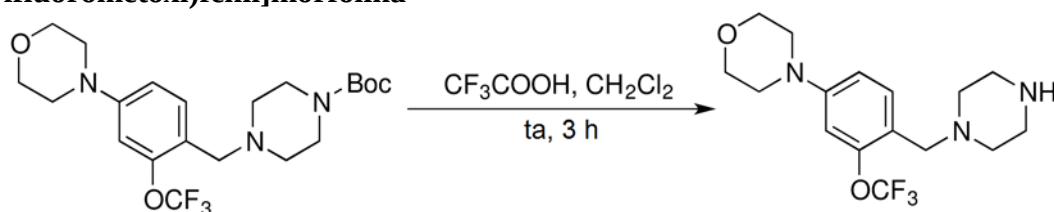


Un vial de 40 ml se cargó con 4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometoxi)benzaldehído (400 mg, 1,45 mmole, 1,00 equiv), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (270 mg, 1,45 mmole, 1,00 equiv), 1,2-dicloroetano (15 ml). La disolución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxihidrobórato de sodio (925 mg, 4,36 mmole, 3,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante 15 horas a

25

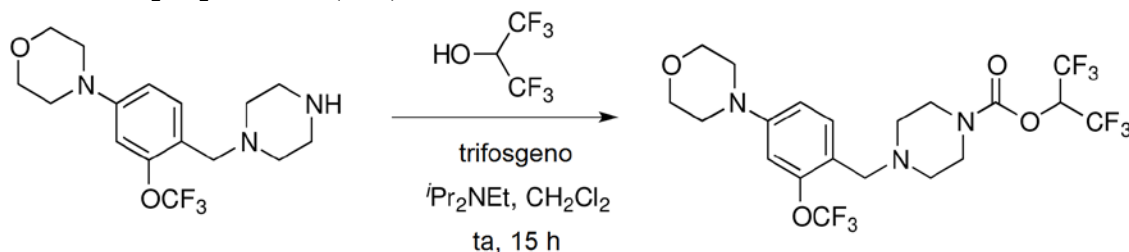
temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitorizó por CL-EM. La disolución resultante se diluyó con 15 ml de agua. La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3) proporcionando 590 mg (rendimiento del 91 %) de 4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 446 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de 4-[4-(piperazin-1-ilmetil)-3-(trifluorometoxi)fenil]morfolina



Un matraz redondo de 50 ml se cargó con una disolución de 4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (590 mg, 1,32 mmoles, 1,00 equiv) en diclorometano (15 ml). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (262 mg, 2,30 mmoles, 1,74 equiv) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitorizó por CL-EM. La mezcla resultante se concentró a presión reducida proporcionando 445 mg (bruto) de 4-[4-(piperazin-1-ilmetil)-3-(trifluorometoxi)fenil]morfolina como un aceite amarillo claro. CL-EM (ESI, m/z): 346 $[M+H]^+$.

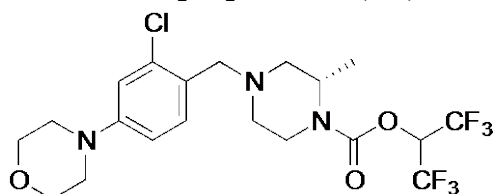
Etapa 4: Preparación de 4-[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9ak)



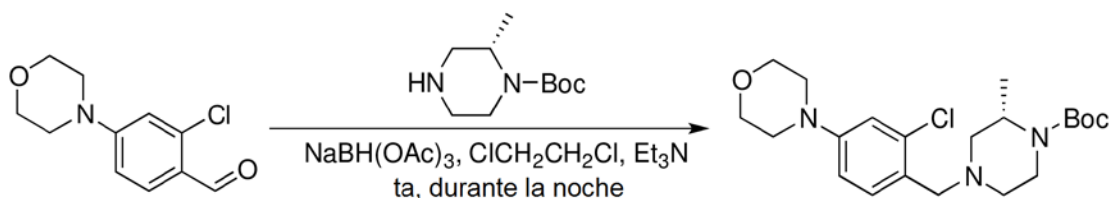
Un matraz redondo de 50 ml se cargó con una disolución de trifosgeno (122 mg, 0,410 mmoles, 0,71 equiv) en diclorometano (20 ml). Se añadieron secuencialmente gota a gota 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (195 mg, 1,16 mmoles, 2,00 equiv) y N,N-diisopropiletilamina (598 mg, 4,63 mmoles, 7,99 equiv) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió 4-[4-(piperazin-1-

ilmetil)-3-(trifluorometoxi)fenil]morfolina (200 mg, 0,580 mmoles, 1,00 equiv). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitorizó por CL-EM. La disolución resultante se diluyó con H₂O (15 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto (381 mg) se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: 20 % de CH₃CN/80 % de fase A aumentando al 80 % de CH₃CN durante 10 min, luego al 100 % de CH₃CN durante 0,1 min, mantenimiento al 100 % de CH₃CN durante 1,9 min, luego reducción al 20 % de CH₃CN durante 0,1 min y mantenimiento al 20 % durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: Xbridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 um; fase móvil: fase A: NH₄HCO₃ acuoso (0,05 %); fase B: CH₃CN; detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 185 mg (rendimiento del 59 %) de 4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo claro. RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,74-6,83 (m, 2H), 5,72-5,80 (m, 1H), 3,86 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 3,52 (s, 6H), 3,16 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,46 (d, *J* = 4,2 Hz, 4H). CL-EM (ESI, *m/z*): 260 [M-C₈H₉F₆N₂O₂]⁺.

Ejemplo 77: (2S)-4-[[2-cloro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9al)



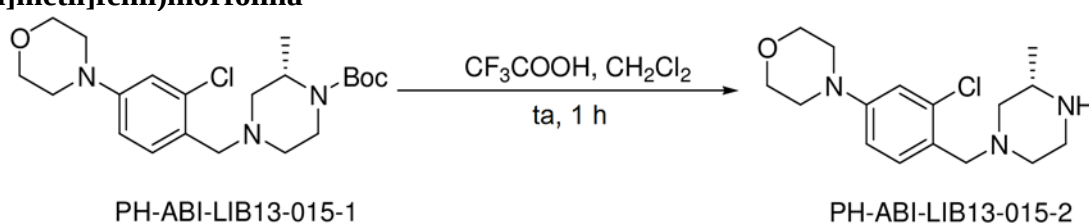
Etapas 1: (2S)-4-[[2-cloro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 2-cloro-4-(morfolin-4-il)benzaldehído (0,800 g, 3,54 mmoles, 1,00 equiv), (2S)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,783 g, 3,91 mmoles, 1,10 equiv), 1,2-dicloroetano (20 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,26 g, 10,7 mmoles, 3,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la

noche a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (30 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (25/75) proporcionando 1,20 g (rendimiento del 74 %) de (2S)-4-[[2-cloro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido blanco. CL-EM (ESI, *m/z*): 410 [M+H]⁺.

Etapas 2: Preparación de 4-(3-cloro-4-[[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]morfolina

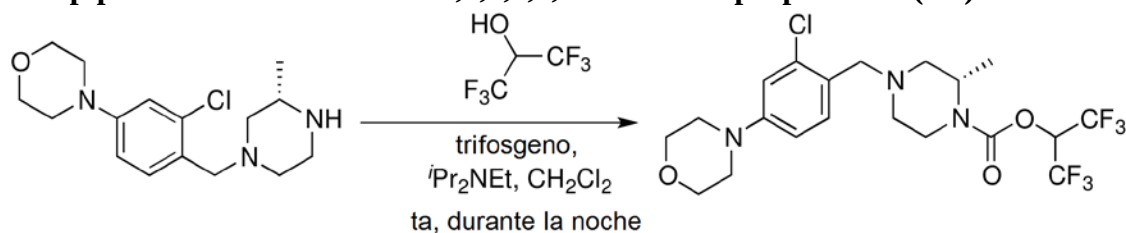


10

Un matraz redondo de 100 ml se cargó con (2S)-4-[[2-cloro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,20 g, 2,93 mmoles, 1,00 equiv), ácido trifluoroacético (4 ml), diclorometano (20 ml). La disolución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida dando 0,910 g (bruto) de 4-(3-cloro-4-[[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]morfolina como un aceite amarillo claro. CL-EM (ESI, *m/z*): 310 [M+H]⁺.

15

Etapas 3: Preparación de (2S)-4-[[2-cloro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9al)



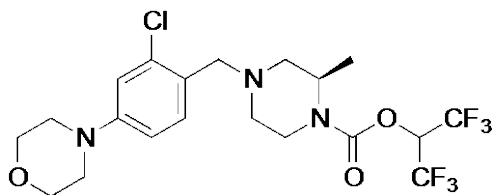
20

Un matraz redondo de 100 ml se cargó con diclorometano (20 ml), trifosgeno (86,0 mg, 0,290 mmoles, 0,300 equiv). Se añadieron 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (163 mg, 0,970 mmoles, 1,00 equiv) y N,N-diisopropiletilamina (238 mg, 1,84 mmoles, 1,90 equiv). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió 4-(3-cloro-4-[[[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]metil]fenil]morfolina (300 mg, 0,970 mmoles, 1,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (20 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto (180 mg) se purificó por HPLC preparativa usando las

25

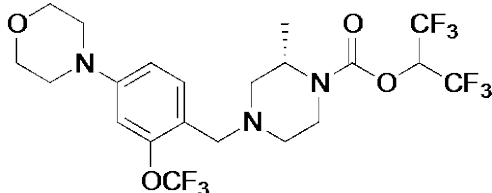
siguientes condiciones de gradiente: 20 % de CH₃CN/80 % de fase A aumentando al 80 % de CH₃CN durante 10 min, luego al 100 % de CH₃CN durante 0,1 min, mantenimiento al 100 % de CH₃CN durante 1,9 min, luego reducción al 20 % de CH₃CN durante 0,1 min y mantenimiento al 20 % durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: Xbridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 μ m; fase móvil: fase A: NH₄HCO₃ acuoso (0,05 %); fase B: CH₃CN; detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 77,5 mg (rendimiento del 15 %) de (2S)-4-[[2-cloro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo claro. RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,28-7,30 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,77-6,80 (m, 1H), 5,73-5,79 (m, 1H), 4,26 (a, 1H), 3,84 (t, *J* = 4,8 Hz, 5H), 3,48-3,56 (m, 2H), 3,25 (a, 1H), 3,15 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 2,80-2,82 (m, 1H), 2,66 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 2,28-2,31 (m, 1H), 2,10-2,16 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). CL-EM (ESI, *m/z*): 504 [M+H]⁺.

Ejemplo 78: (2R)-4-[[2-cloro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9am)

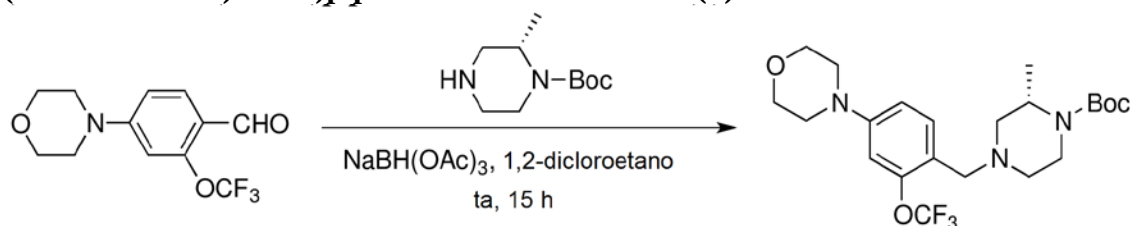


El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 2-cloro-4-(morfolin-4-il)benzaldehído comercialmente disponible y (2R)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento representativo del Ejemplo 50: RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,28 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,77-6,80 (m, 1H), 5,74-5,80 (m, 1H), 4,26 (a, 1H), 3,85 (t, *J* = 4,8 Hz, 5H), 3,48-3,55 (m, 2H), 3,25 (a, 1H), 3,15 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,80-2,82 (m, 1H), 2,66 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,28-2,31 (m, 1H), 2,10-2,16 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H). CL-EM (ESI, *m/z*): 504 [M+H]⁺.

Ejemplo 79: 2-metil-4-(4-morfolino-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazin-1-carboxilato de (S)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9an)

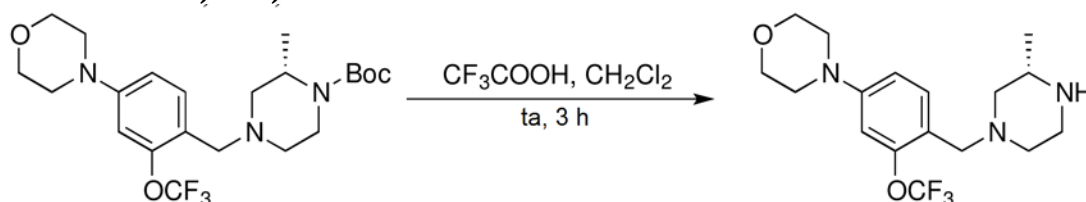


Etapas 1: Preparación de 2-metil-4-(4-morfolino-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo



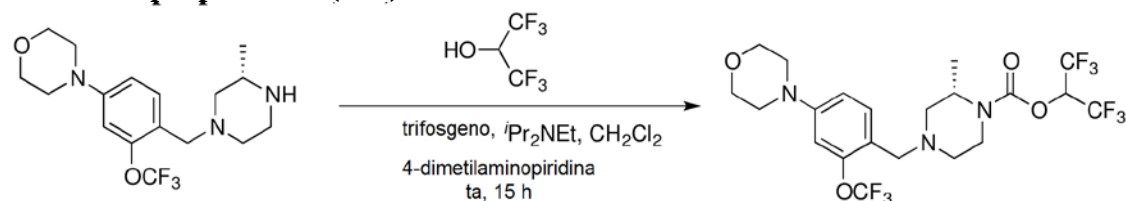
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del Ejemplo 48, Etapa 1, usando 4-morfolino-2-(trifluorometoxi)benzaldehído: CL-EM (ESI, m/z): 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 2: Preparación de (S)-4-(4-((3-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometoxi)fenil)morfolina



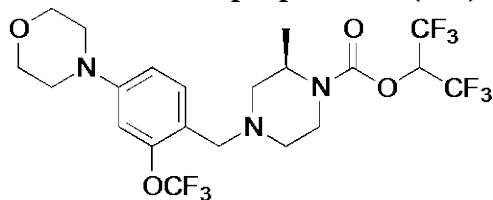
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del Ejemplo 48, Etapa 2, usando 4-morfolino-2-(trifluorometoxi)benzaldehído: CL-EM (ESI, m/z): 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 3: Preparación de 2-metil-4-(4-morfolino-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazin-1-carboxilato de (S)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9an)

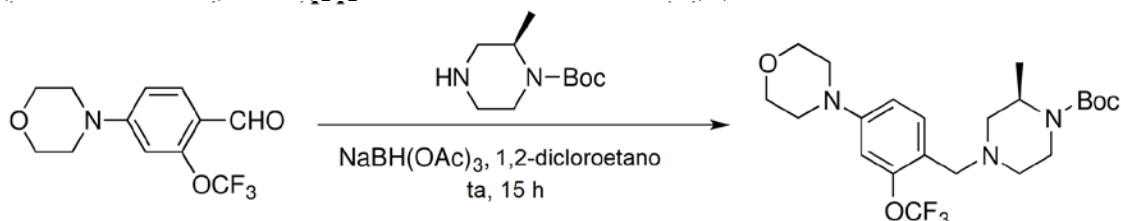


El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del Ejemplo 48, Etapa 3, usando 4-morfolino-2-(trifluorometoxi)benzaldehído: RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,73-6,83 (m, 2H), 5,70-5,82 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,86 (t, $J = 4,8$ Hz, 5H), 3,37-3,60 (m, 2H), 3,15-3,28 (m, 5H), 2,78 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 2,64 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 2,22-2,28 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 1H), 1,51 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). CL-EM (ESI, m/z): 260 $[\text{M}-\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_2]^+$.

Ejemplo 80: 2-metil-4-(4-morfolino-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9ao)

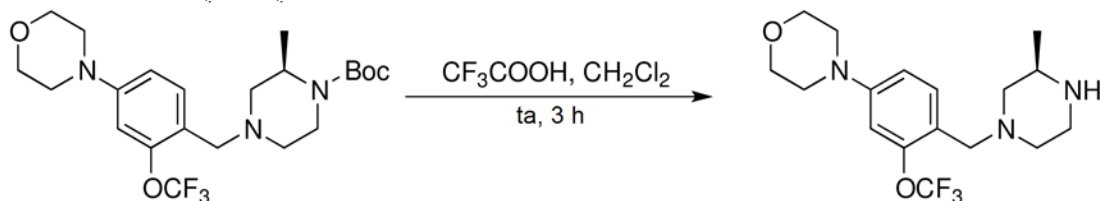


Etapa 1: Preparación de 2-metil-4-(4-morfolino-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo



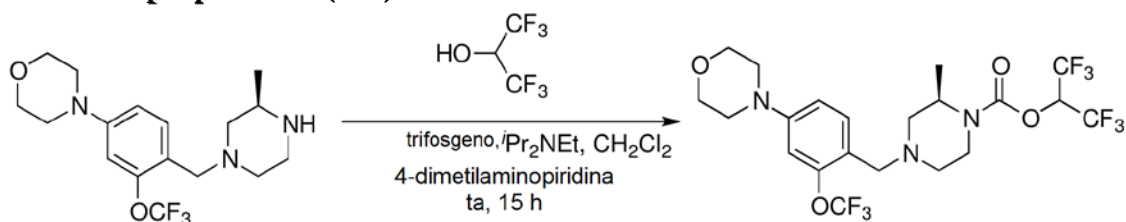
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-morfolino-2-(trifluorometoxi)benzaldehído según el procedimiento representativo del Ejemplo 50, Etapa 1 (301 mg, 90 %): CL-EM (ESI, m/z): 459 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de (*R*)-4-(4-((3-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometoxi)fenil)morfolina



El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-metil-4-(4-morfolino-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo según el procedimiento representativo del Ejemplo 50, Etapa 2: CL-EM (ESI, m/z): 359 $[M+H]^+$.

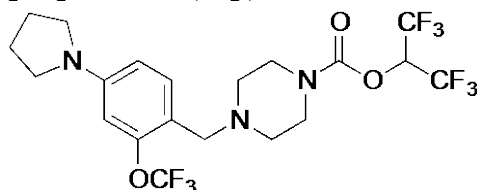
Etapa 3: Preparación de 2-metil-4-(4-morfolino-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9ao)



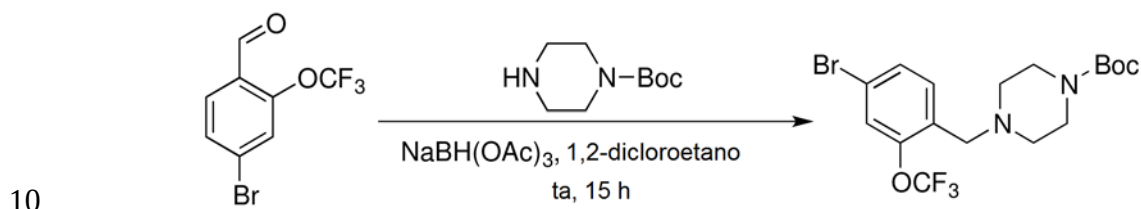
El compuesto del título se sintetizó a partir de (*R*)-4-(4-((3-metilpiperazin-1-il)metil)-3-(trifluorometoxi)fenil)morfolina según el procedimiento representativo del Ejemplo 50, Etapa 3 (120 mg, 58 %): RMN ^1H 300 MHz ($CDCl_3$) δ 7,36 (d, J = 8,4 Hz,

1H), 6,73-6,83 (m, 2H), 5,70-5,83 (m, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,86 (t, $J = 4,8$ Hz, 5H), 3,42-3,52 (m, 2H), 3,15-3,29 (m, 5H), 2,79 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 2,64 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 2,23-2,28 (m, 1H), 2,09 (t, $J = 10,2$ Hz, 1H), 1,30 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). CL-EM (ESI, m/z): 260 $[M-C_9H_{11}F_6N_2O_2]^+$.

5 **Ejemplo 81: 4-(4-(pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9ap)**

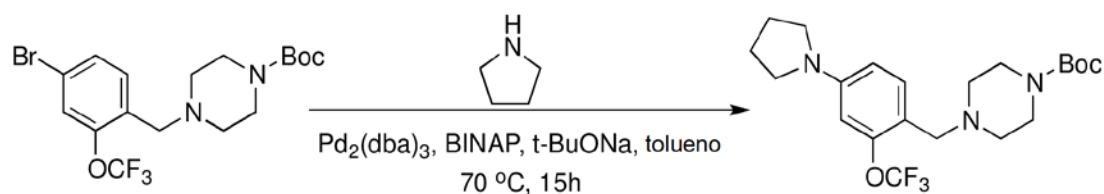


Etapas 1: Preparación de 4-(4-bromo-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-bromo-2-(trifluorometoxi)benzaldehído según el procedimiento representativo del Ejemplo 67, Etapa 2 (2,3 g, 97 %): CL-EM (ESI, m/z): 438 $[M+H]^+$.

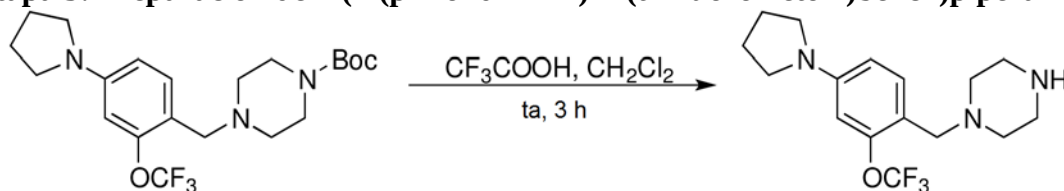
15 **Etapas 2: Preparación de 4-(4-(pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo**



Un matraz redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se cargó con 4-[[4-bromo-2-(trifluorometoxi)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,00 g, 2,28 mmoles, 1,00 equiv), pirrolidina (194 mg, 2,73 mmoles, 1,20 equiv), t-BuONa (307 mg, 3,19 mmoles, 1,40 equiv), $Pd_2(dba)_3$ (104 mg, 0,110 mmoles, 0,05 equiv), BINAP (213 mg, 0,340 mmoles, 0,150 equiv), tolueno (20 ml). La disolución resultante se agitó durante 15 h a 70 °C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se monitorizó por CL-EM. La disolución resultante se diluyó con agua (15 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una

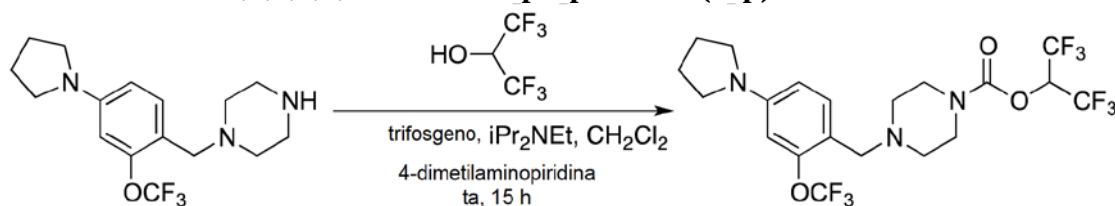
columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4) proporcionando 940 mg (rendimiento del 96 %) de 4-[[4-(pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite amarillo claro.

5 **Etapa 3: Preparación de 1-(4-(pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazina**



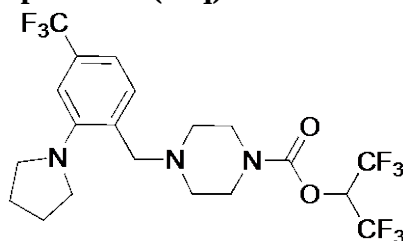
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(4-(pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según el procedimiento representativo del Ejemplo 42, etapa 3.

10 **Etapa 4: Preparación de 4-(4-(pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9ap)**



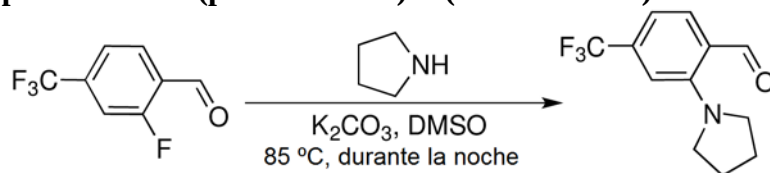
El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(4-(pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazina como se describe en el Ejemplo 42, Etapa 4 (87 mg, 36 %). RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,43-6,47 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,68-5,80 (m, 1H), 3,52 (d, *J* = 9,0 Hz, 6H), 3,27 (t, *J* = 6,6 Hz, 4H), 2,46 (s, 4H), 1,98-2,06 (m, 4H). CL-EM (ESI, *m/z*): 244 [M-C₈H₉F₆N₂O₂]⁺.

Ejemplo 82: 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9aq)



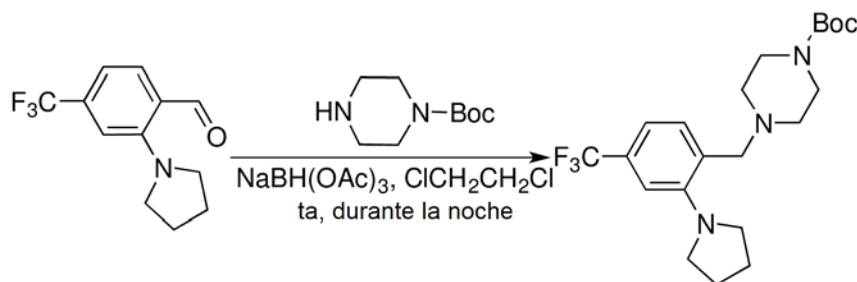
20

Etapa 1: Preparación de 2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzaldehído



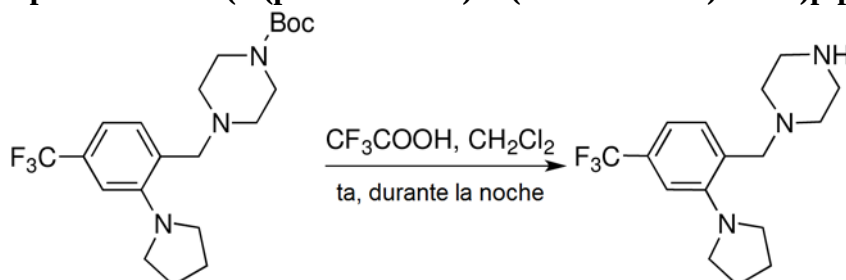
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído y pirrolidina como se describe en el Ejemplo 67, Etapa 1 (1,6 g, 63 %): CL-EM (ESI, m/z): 244 [M+H]⁺.

5 **Etapa 2: Preparación de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo**



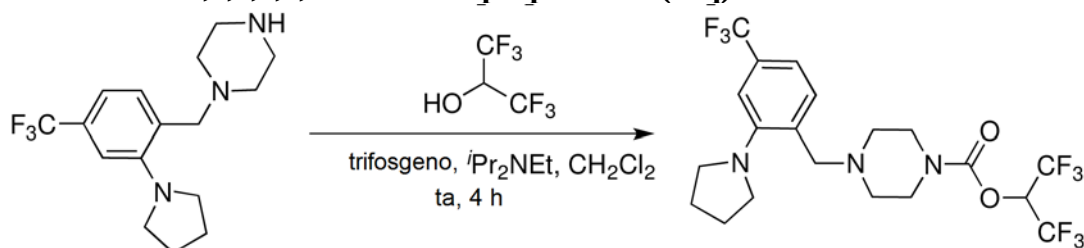
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzaldehído como se describe en el Ejemplo 67, Etapa 2 (2,10 g, 77 %): CL-EM (ESI, m/z): 414 [M+H]⁺.

10 **Etapa 3: Preparación de 1-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina**



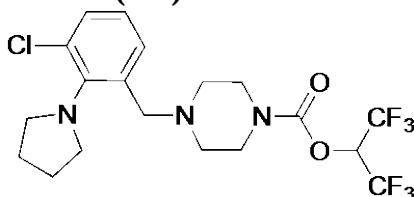
El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como se describe en el Ejemplo 42, Etapa 3: CL-EM (ESI, m/z): 314 [M+H]⁺.

15 **Etapa 4: Preparación de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9aq)**

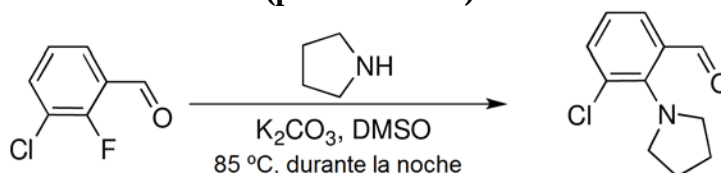


El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina como se describe en el Ejemplo 42, Etapa 4 (205 mg, 79 %): RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,52 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,08-7,11 (m, 2H), 5,74-5,84 (m, 1H), 3,58 (a, 6H), 3,22-3,26 (m, 4H), 2,46-2,49 (m, 4H), 1,90-1,98 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 508 [M+H]⁺.

Ejemplo 83: 4-(3-cloro-2-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9ar)



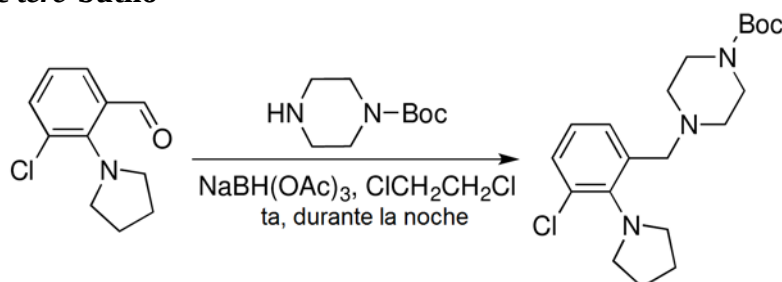
Etapla 1: Preparación de 3-cloro-2-(pirrolidin-1-il)benzaldehído



5

El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-cloro-2-fluorobenzaldehído y pirrolidina como se describe en el Ejemplo 67, Etapa 1 (800 mg, 30 %). RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 10,36 (s, 1H), 7,71-7,73 (m, 1H), 7,59-7,61 (m, 1H), 7,18-7,26 (m, 1H), 3,33-3,42 (m, 4H), 2,01-2,10 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 210 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

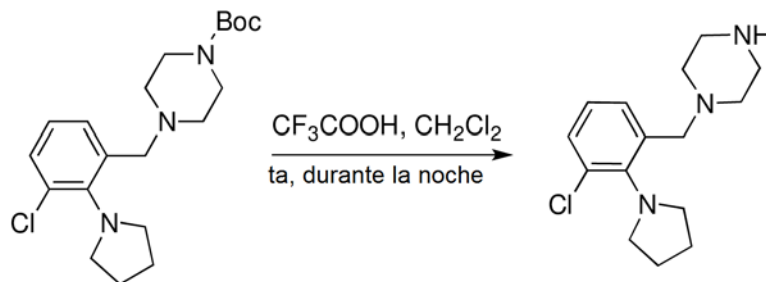
Etapa 2: Preparación de 4-(3-cloro-2-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



El compuesto del título se sintetizó a partir de 3-cloro-2-(pirrolidin-1-il)benzaldehído como se describe en el Ejemplo 67, Etapa 2 (1,14 g, 79 %). CL-EM (ESI, m/z): 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

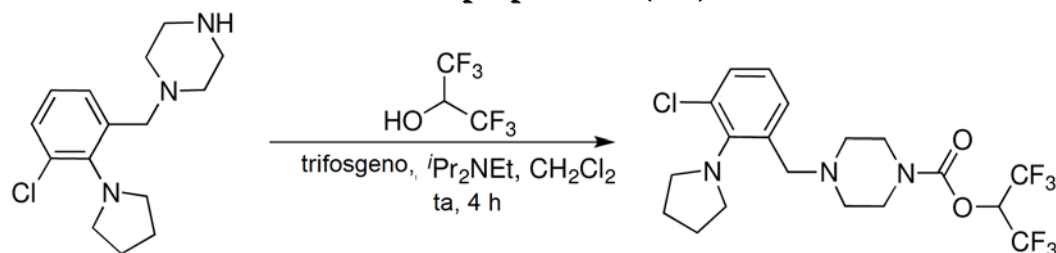
Etapla 3: Preparación de 1-(3-cloro-2-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazina



El compuesto del título se sintetizó a partir de 4-(3-cloro-2-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como se describe en el Ejemplo 42, Etapa 3: CL-EM (ESI, m/z): 280 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

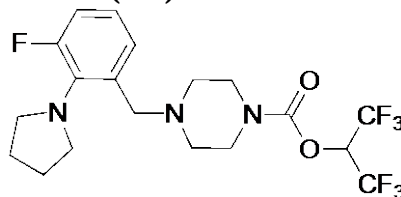
20

Etapla 4: Preparación de 4-(3-cloro-2-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9ar)



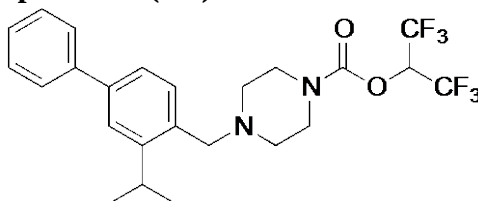
El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(3-cloro-2-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazina como se describe en el Ejemplo 42, Etapa 4: RMN ^1H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,25-7,36 (m, 2H), 7,05-7,10 (m, 1H), 5,71-5,84 (m, 1H), 3,54-3,60 (m, 6H), 3,19-3,24 (m, 4H), 2,46-2,47 (m, 4H), 1,93-2,03 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 474 [M+H]⁺.

Ejemplo 84: 4-(3-fluoro-2-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9as)



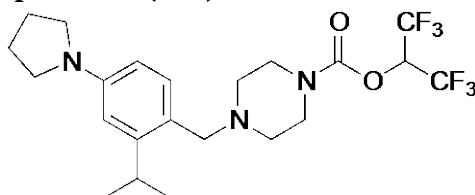
El compuesto del título se preparó a partir de 2,3-difluorobenzaldehído y pirrolidina como se describe en el Ejemplo 75, Etapas 1–4: RMN ^1H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,18-7,20 (m, 1H), 7,02-7,09 (m, 1H), 6,90-6,97 (m, 1H), 5,72-5,84 (m, 1H), 3,63 (a, 2H), 3,54-3,55 (m, 4H), 3,12-3,63 (m, 4H), 2,45-2,50 (m, 4H), 1,88-1,97 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 458 [M+H]⁺.

Ejemplo 85: 4-((3-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9at)

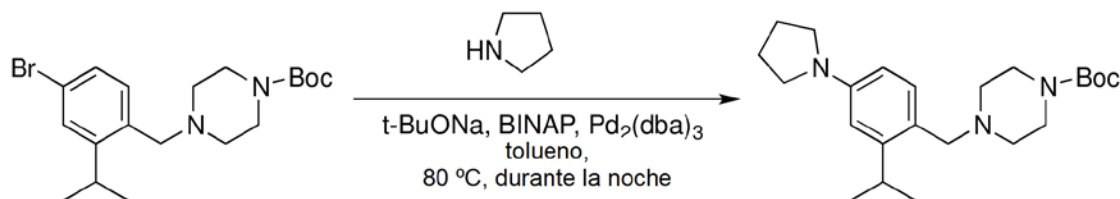


El compuesto del título se preparó a partir de 2,3-difluorobenzaldehído y pirrolidina como se describe en el Ejemplo 118: RMN ^1H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,64 (m, 2H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,49-7,50 (m, 2H), 7,47-7,48 (m, 2H), 7,32-7,35 (m, 1H), 5,75-5,83 (m, 1H), 3,58-3,61 (m, 6H), 3,38-3,47 (m, 1H), 2,52-2,53 (m, 4H), 1,32 (d, J = 6,9 Hz, 6H). CL-EM (ESI, m/z): 489 [M+H]⁺.

Ejemplo 86: 4-(2-isopropil-4-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9au)

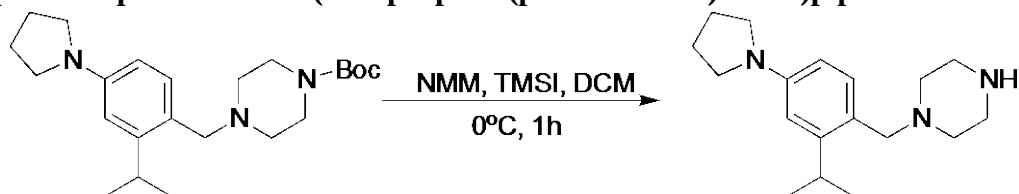


Etapa 1: Preparación de 4-(2-isopropil-4-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Un matraz redondo de 50 ml se cargó con 4-[[4-bromo-2-(propan-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (50,0 mg, 0,130 mmoles, 1,00 equiv), pirrolidina (11,0 mg, 0,150 mmoles, 1,20 equiv), t-BuONa (17,5 mg, 0,180 mmoles, 1,45 equiv), Pd₂(dba)₃ (6,00 mg, 0,010 mmoles, 0,050 equiv), BINAP (12,0 mg, 0,020 mmoles, 0,15 equiv), tolueno (2 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 80 °C con una atmósfera inerte de nitrógeno y luego se diluyó con agua (5 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (20/80) proporcionando 31,0 mg (rendimiento del 61 %) de 4-[[2-(propan-2-il)-4-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite amarillo claro. CL-EM (ESI, m/z): 338 [M+H]⁺.

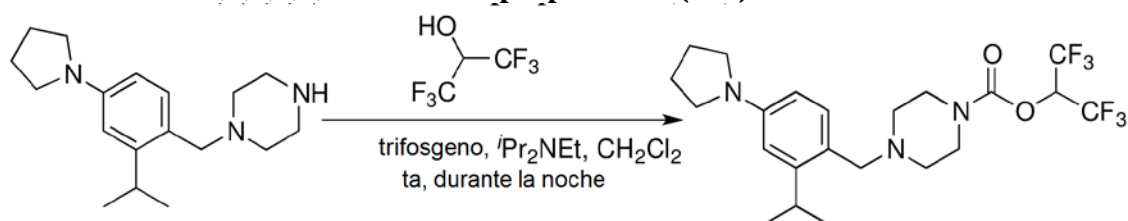
Etapa 2: Preparación de 1-(2-isopropil-4-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazina



Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 4-[[2-(propan-2-il)-4-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,52 mmoles, 1,00 equiv), diclorometano (10 ml) con una atmósfera inerte de nitrógeno. Se añadieron 4-metilmorfolina (265 mg, 2,62 mmoles, 5,00 equiv) y yodotrimetilsilano (412 mg, 2,08 mmoles, 4,00 equiv) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. La

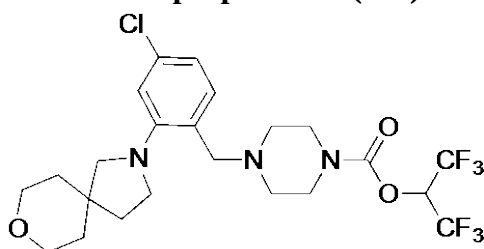
mezcla resultante se concentró a presión reducida proporcionando 150 mg (bruto) de 1-[[2-(propan-2-il)-4-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazina como un aceite amarillo claro. CL-EM (ESI, m/z): 238 [M+H]⁺.

Etapas 3: Preparación de 4-(2-isopropil-4-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9au)



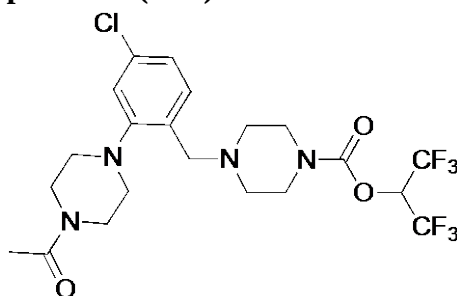
El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(3-cloro-2-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazina como se describe en el Ejemplo 42, Etapa 4: RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,00-7,02 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,33-6,36 (m, 1H), 5,70-5,79 (m, 1H), 3,44-3,49 (m, 6H), 3,29 (t, J = 6,3 Hz, 5H), 2,42 (a, 4H), 1,97-2,01 (m, 4H), 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 6H). CL-EM (ESI, m/z): 482 [M+H]⁺.

Ejemplo 87: 4-(4-cloro-2-(8-oxa-2-azaspiro[4,5]decan-2-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9av)



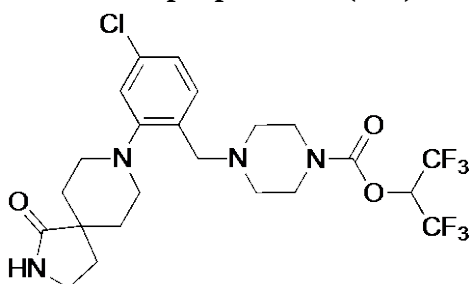
El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-2-fluorobenzaldehído y 8-oxa-2-azaspiro[4,5]decano como se describe en el Ejemplo 75, Etapas 1-4: RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,24 (t, J = 7,05 Hz, 1H), 6,80-6,83 (m, 2H), 5,69-5,82 (m, 1H), 3,62-3,77 (m, 4H), 3,49-3,53 (m, 6H), 3,30 (t, J = 7,05 Hz, 2H), 3,17 (s, 2H), 2,44 (a, 4H), 1,83 (t, J = 7,05 Hz, 2H), 1,59-1,70 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 544 [M+H]⁺.

Ejemplo 88: 4-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9aw)



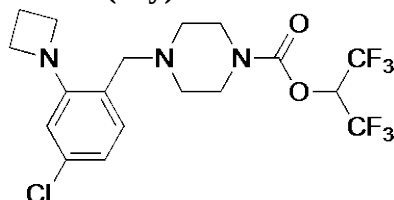
El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-2-fluorobenzaldehído y 1-(piperazin-1-il)etanona como se describe en el Ejemplo 75, Etapas 1–4: RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,03-7,10 (m, 2H), 5,71-5,79 (m, 1H), 3,74 (a, 2H), 3,55-3,61 (m, 8H), 2,90-2,98 (m, 4H), 2,49 (a, 4H), 2,14 (s, 3H). CL-EM (ESI, m/z): 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 89: 4-(4-cloro-2-(1-oxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9ax)

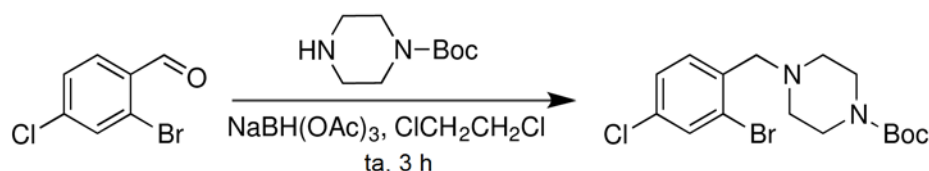


El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-2-fluorobenzaldehído y 1-(piperazin-1-il)etanona como se describe en el Ejemplo 75, Etapas 1–4: RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,35-7,37 (m, 1H), 7,03-7,07 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 5,69-5,82 (m, 1H), 3,55 (a, 6H), 3,36-3,41 (m, 2H), 3,17-3,21 (m, 2H), 2,68-2,76 (m, 2H), 2,49 (a, 4H), 2,01-2,16 (m, 4H), 1,53-1,57 (m, 2H). CL-EM (ESI, m/z): 557 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 90: 4-(2-(azetidin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9ay)

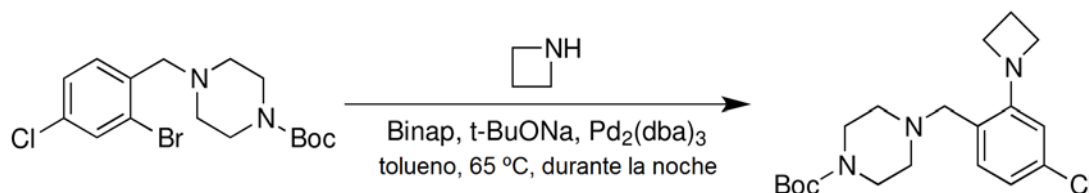


Etapas 1: Preparación de 4-(2-bromo-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



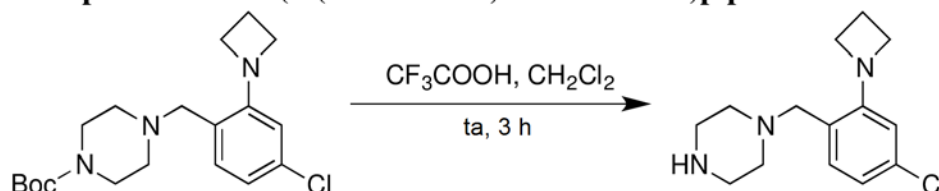
El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-bromo-4-clorobenzaldehído según el procedimiento representativo del Ejemplo 67, Etapa 2 (40,0 g, 75 %). RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,56-7,57 (m, 1H), 7,43-7,46 (m, 1H), 7,29-7,30 (m, 1H), 3,61 (a, 2H), 3,46 (a, 4H), 2,49 (a, 4H), 1,46 (s, 9H). CL-EM (ESI, m/z): 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapla 2: Preparación de 4-(2-(azetidín-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



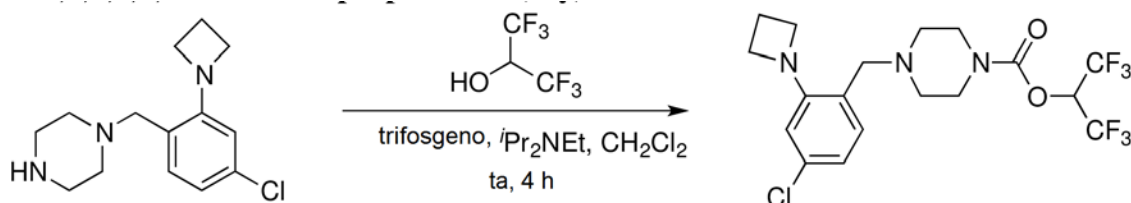
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2-bromo-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como se describe en el Ejemplo 81, Etapa 2 (670 mg, 89 %): CL-EM (ESI, m/z): 366 $[M+H]^+$.

Etapla 3: Preparación de 1-(2-(azetidín-1-il)-4-clorobencil)piperazina



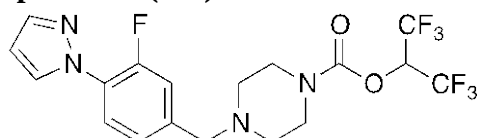
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2-(azetidín-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como se describe en el Ejemplo 81, Etapa 2: CL-EM (ESI, m/z): 266 $[M+H]^+$.

Etapla 4: Preparación de 4-(2-(azetidín-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9ay)



El compuesto del título se preparó a partir de 1-(2-(azetidín-1-il)-4-clorobencil)piperazina como se describe en el Ejemplo 81, Etapa 2 (54 mg, 12 %): RMN ^1H 300 MHz ($CDCl_3$) δ 7,08 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,68-6,72 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,71-5,81 (m, 1H), 3,95-4,00 (m, 4H), 3,55 (a, 4H), 3,38 (a, 2H), 2,42-2,45 (m, 4H), 2,24-2,33 (m, 2H). CL-EM (ESI, m/z): 460 $[M+H]^+$.

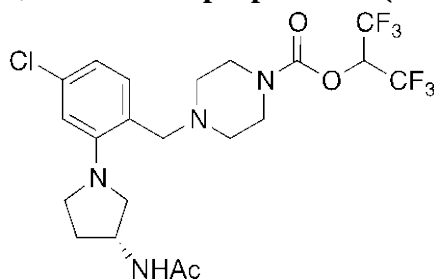
Ejemplo 91: 4-(3-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9az)



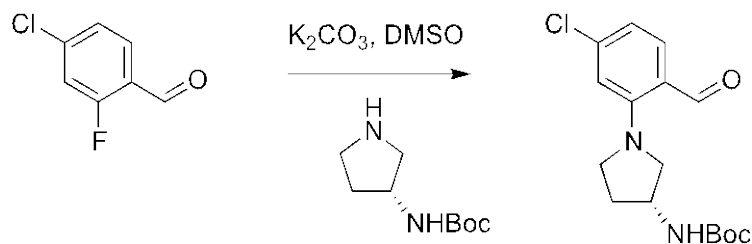
El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 3-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)benzaldehído comercialmente disponible y piperazin-1-carboxilato de *terc*-

butilo según el procedimiento representativo del Ejemplo 40: RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,93 (s, 1H), 7,83 – 7,74 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,18 – 7,09 (m, 2H), 6,45 – 6,37 (m, 1H), 5,75 – 5,60 (m, 1H), 3,58 – 3,34 (m, 6H), 2,53 – 2,17 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 455,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 **Ejemplo 92: 4-(2-(3-acetamidopirrolidin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de (R)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9ba)**



Etapla 1: Preparación de (1-(5-cloro-2-formilfenil)pirrolidin-3-il)carbamato de (R)-terc-butilo

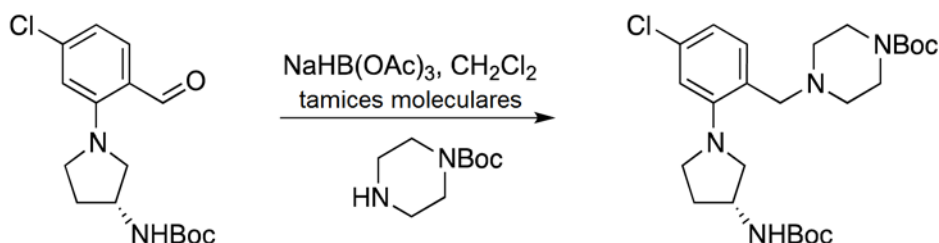


10

El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-2-fluoro-benzaldehído y pirrolidin-3-ilcarbamato de (R)-terc-butilo como se describe en el Ejemplo 70, Etapa 1 (30,0 mg, 81 %). RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 9,98 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,89 – 6,79 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 3,57 (dd, $J = 10,7, 6,0$ Hz, 2H), 3,34 (s, 1H), 3,25 – 3,18 (m, 1H), 2,28 (td, $J = 12,9, 7,0$ Hz, 1H), 2,00 (td, $J = 12,5, 6,4$ Hz, 2H), 1,46 (s, 9H). CL-EM (ESI, m/z): 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Etapla 2: Preparación de 4-(2-(3-((terc-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo

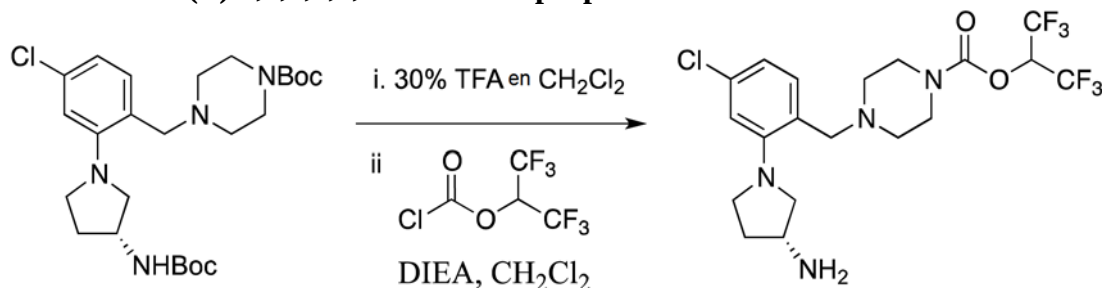


20

El compuesto del título se preparó a partir de 4-clorobenzaldehído como se describe en el Ejemplo 40, Etapa 1 (2,1 g, 38 %): RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,90 – 6,79 (m, 2H), 5,05 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,55 – 3,33 (m, 8H), 3,29 – 3,21 (m, 1H), 3,13 (td, $J = 8,8, 5,3$ Hz, 1H), 2,36 (s, 4H), 2,32 – 2,17

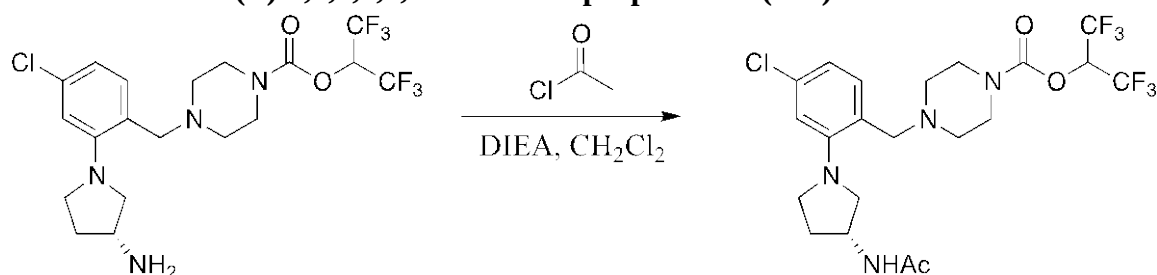
(m, 1H), 1,94 – 1,82 (m, 1H), 1,46 (d, $J = 2,6$ Hz, 9H). CL-EM (ESI, m/z): 495 $[M+H]^+$.

Etapas 3: Preparación de 4-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



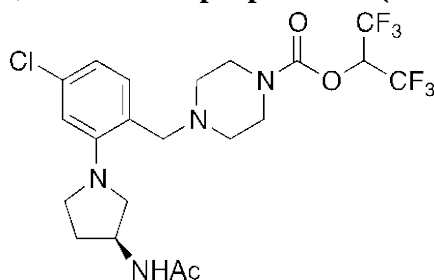
- 5 Un matraz redondo se cargó con trifosgeno (18 mg, 0,061 mmoles), CH_2Cl_2 (1 ml) y 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (30 mg, 0,202 mmoles). Se añadió DIPEA (104 μl , 0,606 mmoles) a esta disolución gota a gota y se dejó que se formara el cloroformiato a temperatura ambiente durante 2 h. Un matraz separado se cargó con 4-(2-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)pirrolidin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (100 mg, 0,202 mmoles) y CH_2Cl_2 (3 ml) y se enfrió a 0 °C. Se
- 10 añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1 ml) durante 1 minuto. La reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 60 min, la reacción se concentró a presión reducida. Se añadió metanol y la disolución se concentró dando diamina en bruto. La diamina en bruto se disolvió en CH_2Cl_2 (3 ml)
- 15 y se enfrió a 4 °C. Se añadió DIPEA (150 μl , 0,876 mmoles) seguido de la disolución de cloroformiato durante 5 minutos. Después de agitar durante 2 h a 0 °C la reacción se inactivó mediante la adición de Na_2CO_3 sat y se extrajo con CH_2Cl_2 (3X). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (100 % de CH_2Cl_2 al 10
- 20 % de NH_3 2 M en MeOH) y dio 4-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (28 mg, 28 %): RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,29 – 7,22 (m, 1H), 6,92 – 6,76 (m, 2H), 5,82 – 5,66 (m, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,54 (tddd, $J = 37,8, 22,2, 11,8, 6,2$ Hz, 9H), 3,21 (ddd, $J = 15,3, 10,0, 5,8$ Hz, 1H), 3,11 – 3,04 (m, 1H), 2,49 – 2,34 (m, 4H), 2,22 (ddd, $J = 19,5, 13,0, 6,6$ Hz, 1H),
- 25 1,80 (dt, $J = 12,7, 6,4$ Hz, 1H). CL-EM (ESI, m/z): 489 $[M+H]^+$.

Etapa 4: Preparación de 4-(2-(3-acetamidopirrolidin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de (R)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9ba)



Un vial de 4 ml se cargó con 4-(2-(3-aminopirrolidin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de (R)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (28 mg, 0,057 mmoles), una barra de agitación magnética, CH₂Cl₂ (2 ml) y DIPEA (30 µl, 0,172 mmoles). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una disolución de cloruro de acetilo (7 mg, 0,086 mmoles, en 1 ml CH₂Cl₂). Después de agitar durante 30 min a 0 °C, la reacción se inactivó con Na₂CO₃ sat y se extrajo con CH₂Cl₂ (3X). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (100 % al 10 % de MeOH en CH₂Cl₂) y dio 4-(2-(3-acetamidopirrolidin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de (R)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (30 mg, 35 %). RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,31 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,84 – 5,70 (m, 2H), 4,62 – 4,50 (m, 1H), 3,59 – 3,53 (m, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,48 – 3,44 (m, 1H), 3,43 – 3,33 (m, 1H), 3,20 – 3,10 (m, 2H), 2,50 – 2,42 (m, 4H), 2,34 (td, *J* = 13,4, 7,6 Hz, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,91 – 1,79 (m, 1H). CL-EM (ESI, *m/z*): 531 [M+H]⁺.

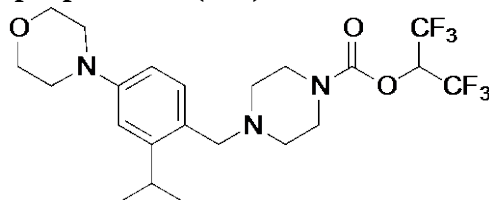
Ejemplo 93: 4-(2-(3-acetamidopirrolidin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de (S)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9bb)



El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-2-fluoro-benzaldehído y pirrolidin-3-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo como se describe en el Ejemplo 92. RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,75 – 5,61 (m, 2H), 4,54 – 4,42 (m, 1H), 3,51 – 3,45 (m, 4H), 3,41 (s, 2H), 3,40 – 3,36 (m, 1H), 3,34 – 3,25 (m, 1H), 3,12 – 3,02 (m, 2H), 2,41 – 2,34 (m,

4H), 2,25 (td, $J = 13,4, 7,6$ Hz, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,83 – 1,70 (m, 1H). CL-EM (ESI, m/z): 531 $[M+H]^+$.

Ejemplo 94: 4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(propan-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9bc)

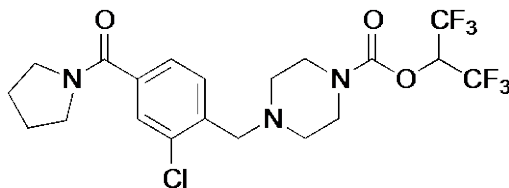


5

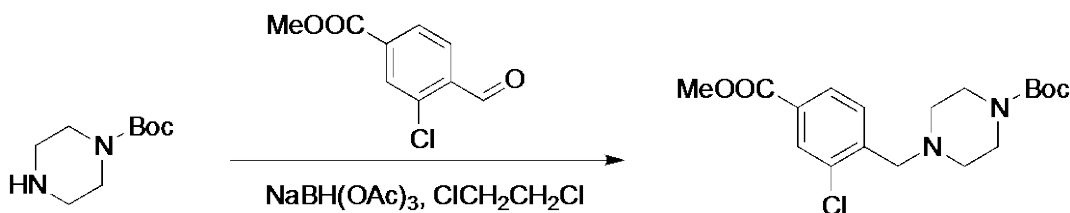
El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 4-[[4-bromo-2-(propan-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo y morfolina según el procedimiento representativo del Ejemplo 76: RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,80 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,66-6,68 (m, 1H), 5,70-5,79 (m, 1H), 3,87 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,61-3,64 (m, 6H), 3,36-3,39 (m, 1H), 3,16 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 2,42 (a, 4H), 1,22 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H). CL-EM: (ESI, m/z): 498 $[M+H]^+$.

10

Ejemplo 95: 4-(2-cloro-4-(pirrolidino-1-carbonil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9bd)



Etapa 1: Preparación de 4-(2-cloro-4-(metoxycarbonil)bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

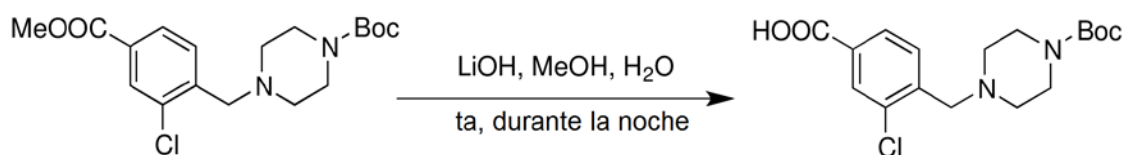


15

El compuesto del título se preparó a partir de 3-cloro-4-formilbenzoato de metilo como se describe en el Ejemplo 67, Etapa 2 (3,5 g, 95 %): RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 8,03 (s, 1H), 7,90-7,92 (m, 1H), 7,58-7,61 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,66 (a, 2H), 3,46 (a, 4H), 2,47 (a, 4H), 1,46 (s, 9H). CL-EM (ESI, m/z): 369 $[M+H]^+$.

20

Etapa 2: Preparación de ácido 4-((4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-3-clorobenzoico

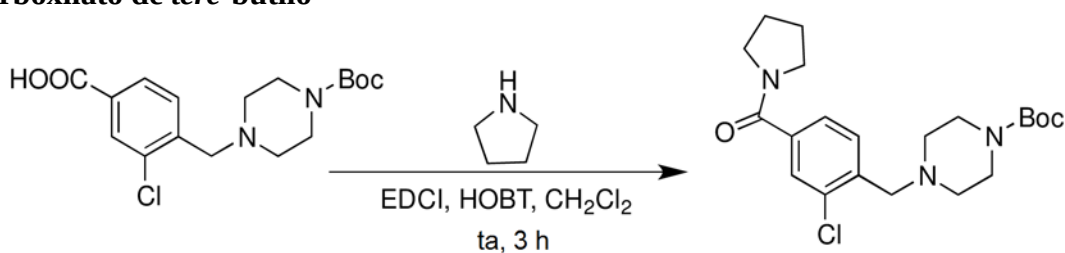


25

Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 4-[[2-cloro-4-(metoxycarbonil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,54 g, 9,60 mmoles, 1,00 equiv), metanol (20 ml), H₂O (10 ml), hidróxido de litio (0,690 g, 28,8 mmoles, 3,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente.

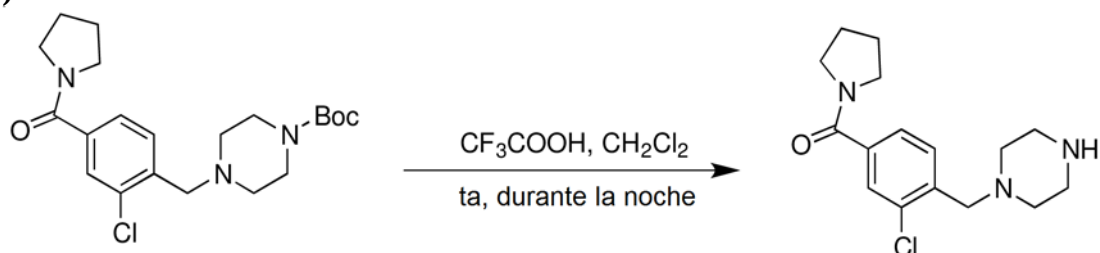
5 El valor de pH de la disolución se ajustó a 6 con cloruro de hidrógeno (1 mol/l). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando 2,90 g (bruto) de ácido 4-([4-[(*terc*-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]metil)-3-clorobenzoico como un
10 sólido blanco. RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,89-8,06 (m, 3H), 3,88 (s, 2H), 3,56 (a, 4H), 2,68 (a, 4H), 1,46 (s, 9H). CL-EM (ESI, *m/z*): 355 [M+H]⁺.

Etapas 3: Preparación de 4-(2-cloro-4-(pirrolidina-1-carbonil)bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



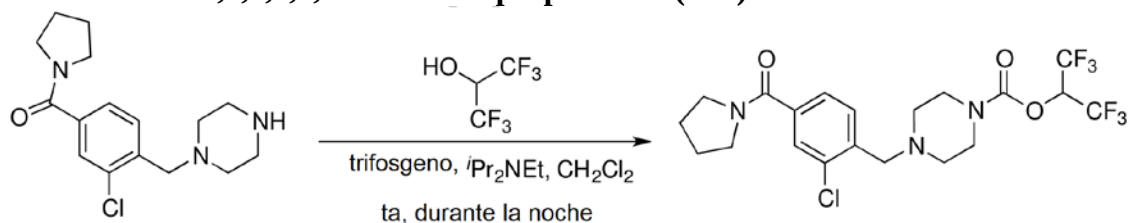
15 Un matraz redondo de 100 ml se cargó con ácido 4-([4-[(*terc*-butoxi)carbonil]piperazin-1-il]metil)-3-clorobenzoico (600 mg, 1,69 mmoles, 1,00 equiv), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (487 mg, 2,54 mmoles, 1,50 equiv), 1-hidroxibenzotrizol (342 mg, 2,53 mmoles, 1,50 equiv), diclorometano (15 ml). La disolución resultante se agitó durante 30 min a temperatura
20 ambiente y se añadió pirrolidina (240 mg, 3,37 mmoles, 2,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se diluyó con H₂O (10 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1 x 15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por
25 cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (80/20) proporcionando 430 mg (rendimiento del 62 %) de 4-([2-cloro-4-[(pirrolidin-1-il)carbonil]fenil]metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido blanco. CL-EM (ESI, *m/z*): 408 [M+H]⁺.

Etapa 4: Preparación de (3-cloro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona



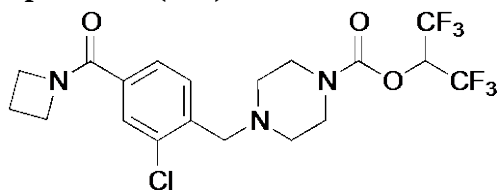
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2-cloro-4-(pirrolidine-1-carbonil)bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como se describe en el Ejemplo 42, Etapa 3. CL-EM (ESI, m/z): 308 $[M+H]^+$.

Etapa 5: Preparación de 4-(2-cloro-4-(pirrolidine-1-carbonil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9bd)



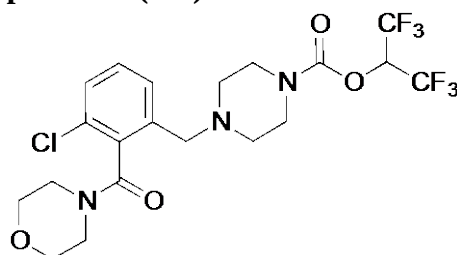
El compuesto del título se preparó a partir de 4-(2-cloro-4-(pirrolidine-1-carbonil)bencil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como se describe en el Ejemplo 42, Etapa 4. RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,39-7,61 (m, 3H), 5,69-5,81 (m, 1H), 3,57-3,66 (m, 8H), 3,42-3,46 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,53 (a, 4H), 1,85-2,02 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 502 $[M+H]^+$.

Ejemplo 96: 4-(4-(azetidin-1-carbonil)-2-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9be)



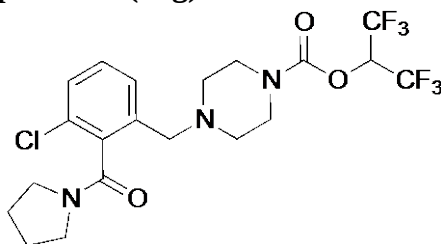
El compuesto del título se preparó a partir de 3-cloro-4-formilbenzoato de metilo y azetidina como se describe en el Ejemplo 95. RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,64 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 5,71-5,81 (m, 1H), 4,21-4,35 (m, 4H), 3,66 (s, 2H), 3,56-3,58 (m, 4H), 2,50-2,56 (m, 4H), 2,31-2,42 (m, 2H). CL-EM (ESI, m/z): 488 $[M+H]^+$.

Ejemplo 97: 4-(3-cloro-2-(morfolina-4-carbonil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9bf)



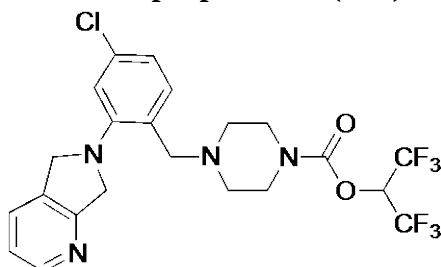
El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-6-formilbenzoato de metilo y morfolina como se describe en el Ejemplo 95. RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,27-7,34 (m, 3H), 5,70-5,81 (m, 1H), 4,05-4,12 (m, 1H), 3,63-3,86 (m, 5H), 3,50-3,58 (m, 5H), 3,30-3,34 (m, 1H), 3,12-3,27 (m, 2H), 2,46-2,48 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 518 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 98: 4-(3-cloro-2-(pirrolidina-1-carbonil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9bg)



El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-6-formilbenzoato de metilo y pirrolidina como se describe en el Ejemplo 95. RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,23-7,33 (m, 3H), 5,68-5,80 (m, 1H), 3,70-3,77 (m, 2H), 3,47-3,67 (m, 5H), 3,24-3,33 (m, 2H), 3,03-3,10 (m, 1H), 2,46-2,48 (m, 4H), 1,85-2,06 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 502 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

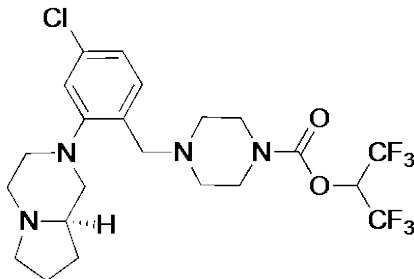
Ejemplo 99: 4-(4-cloro-2-(5H-pirrolo[3,4-b]piridin-6(7H)-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9bh)



El compuesto del título se preparó a partir de 4-cloro-2-fluorobenzaldehído y 6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina como se describe en el Ejemplo 75, Etapas 1-4: RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 8,49 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,12-7,44 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,88-6,90 (m, 1H), 5,67-5,79 (m, 1H), 4,78-4,69 (m, 4H), 3,53-3,76 (m,

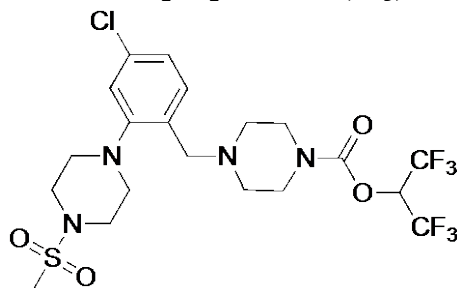
6H), 2,69 (a, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 523 $[M+H]^+$.

Ejemplo 100: 4-(4-cloro-2-(hexahidropirrollo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9bi)



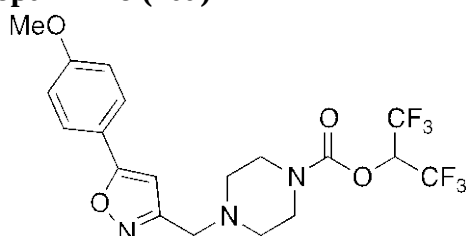
5 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-6-formilbenzoato de metilo y pirrolidina como se describe en el Ejemplo 95. RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,32-7,35 (m, 1H), 7,02-7,08 (m, 2H), 5,71-5,80 (m, 1H), 3,52 (a, 6H), 3,27 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,08-3,17 (m, 3H), 2,90-2,95 (m, 1H), 2,38-2,62 (m, 6H), 2,23-2,26 (m, 2H), 1,76-1,93 (m, 3H), 1,45-1,52(m, 1H). CL-EM (ESI, m/z): 529 $[M+H]^+$.

10 **Ejemplo 101:** 4-(4-cloro-2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9bj)

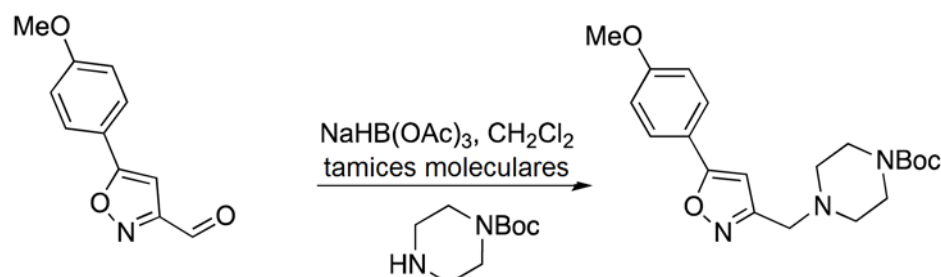


15 El compuesto del título se preparó a partir de 2-cloro-6-formilbenzoato de metilo y pirrolidina como se describe en el Ejemplo 95. RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,38-7,40 (m, 1H), 7,07-7,12 (m, 2H), 5,70-5,79 (m, 1H), 3,56 (a, 6H), 3,36-3,39 (m, 4H), 3,05-3,08 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 2,50 (a, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 567 $[M+H]^+$.

Ejemplo 102: 4-((5-(4-metoxifenil)isoxazol-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (10a)

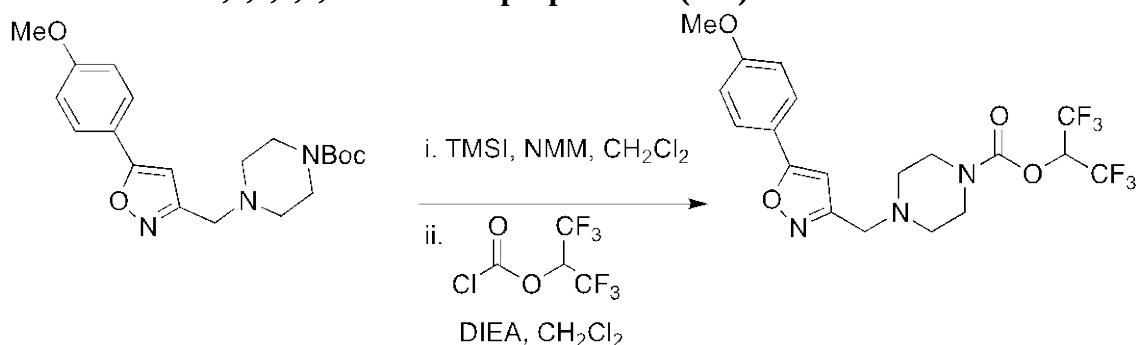


Etapa 1: Preparación de 4-((5-(4-metoxifenil)isoxazol-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



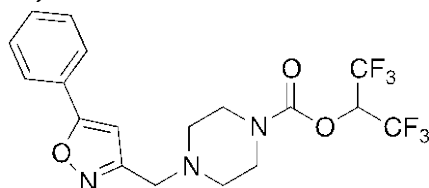
El compuesto del título se preparó a partir de 5-(4-metoxifenil)isoxazol-3-carbaldehído como se describe en el Ejemplo 40, Etapa 1 (300 mg, 80 %). RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,39 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,41 (s, 4H), 2,44 (s, 4H), 1,41 (s, 9H). CL-EM (ESI, m/z): 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2: Preparación de 4-((5-(4-metoxifenil)isoxazol-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (10a)

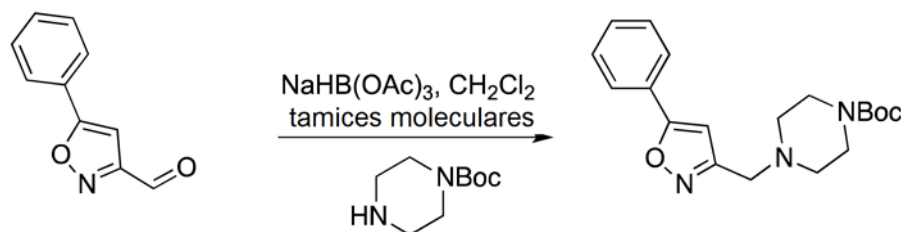


El compuesto del título se preparó a partir de 4-((5-(4-metoxifenil)isoxazol-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como se describe en el Ejemplo 1, Etapa 2 (70 mg, 82 %). RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,77 (hept, J = 6,3 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,65 – 3,55 (m, 4H), 2,74 – 2,41 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 103: 4-((5-fenilisoxazol-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (10b)

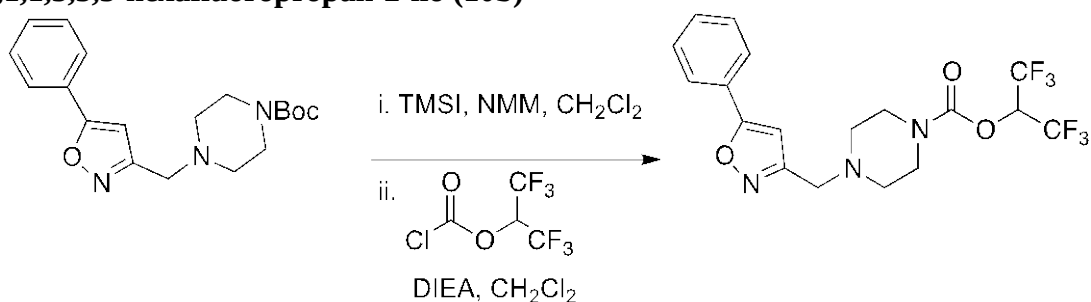


Etap 1: Preparación de 4-((5-fenilisoxazol-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



El compuesto del título se preparó a partir de 5-fenilisoxazol-3-carbaldehído como se describe en el Ejemplo 40, Etapa 1 (300 mg, 82 %): RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,74 – 7,66 (m, 2H), 7,44 – 7,31 (m, 3H), 6,49 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,42 – 3,35 (m, 4H), 2,41 (s, 4H), 1,38 (s, 9H). CL-EM (ESI, *m/z*): 344 [M+H]⁺.

Etap 2: Preparación de 4-((5-fenilisoxazol-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (10b)

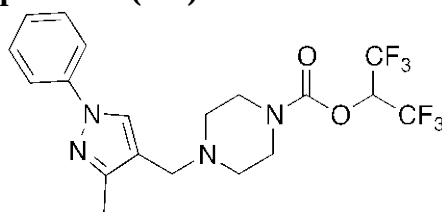


10

El compuesto del título se preparó a partir de 4-((5-fenilisoxazol-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como se describe en el Ejemplo 1, Etapa 2 (60 mg, 64 %). RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,84 – 7,76 (m, 2H), 7,55 – 7,40 (m, 3H), 6,57 (s, 1H), 5,78 (hept, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,68 – 3,57 (m, 4H), 2,64 – 2,53 (m, 4H). CL-EM (ESI, *m/z*): 438 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 104: 4-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (10c)

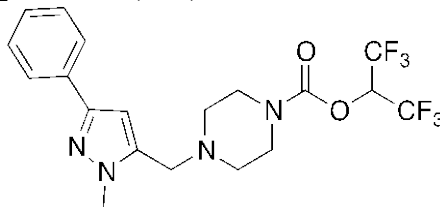


El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxaldehído comercialmente disponible y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo según el procedimiento representativo del Ejemplo 40: RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,71 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,5, 2H), 7,35 (t, *J* = 7,4, 2H), 7,19 (t, *J* = 7,4, 1H), 5,68 (hep, *J* = 6,2, 1H), 3,53-3,48 (m, 4H), 3,37 (s, 2H), 2,45-2,35 (m, 4H), 2,26 (s, 3H).

20

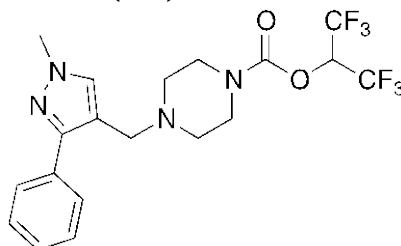
CL-EM (ESI, m/z): 451,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 105: 4-((1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (10d)



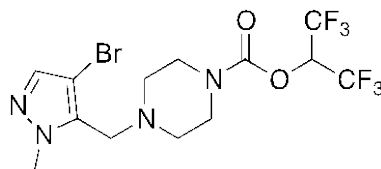
5 El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-carboxaldehído comercialmente disponible y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento representativo del Ejemplo 40: RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,69 (d, $J = 7,4$, 2H), 7,31 (d, $J = 7,4$, 2H), 7,21 (t, $J = 7,4$, 1H), 6,33 (s, 1H), 5,68 (hep, $J = 6,2$, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,55-3,45 (s a, 6H), 2,45-2,35 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 451,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 106: 4-((1-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (10e)

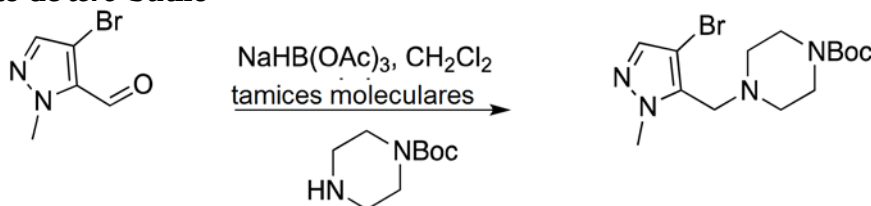


15 El compuesto del título se sintetizó directamente a partir de 1-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-carbaldehído comercialmente disponible y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo según el procedimiento representativo del Ejemplo 40: RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,79 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,40 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 5,75 (hep, $J = 6,2$ Hz), 3,93 (s, 3H), 3,58 – 3,53 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 2,53 – 2,42 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 451,1 $[M+H]^+$.

20 **Ejemplo 107: 4-((4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (10f)**

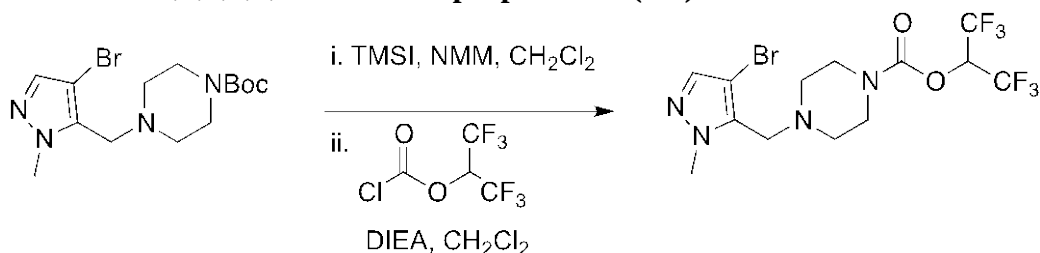


Etapla 1: Preparación de 4-((4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó a partir de 4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-carbaldehído (200 mg, 1,06 mmoles) como se describe en el Ejemplo 40, Etapa 1 (310 mg, 81 %). RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,37 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 3,98 – 3,86 (m, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,38 (s, 4H), 2,38 (s, 4H), 1,44 (s, 9H). CL-EM (ESI, *m/z*): 359 [M+H]⁺.

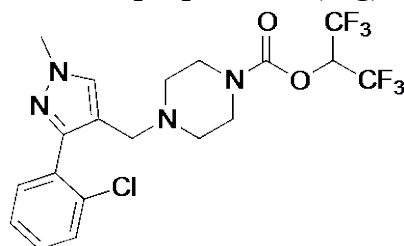
Etapla 2: Preparación de 4-((4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (10f)



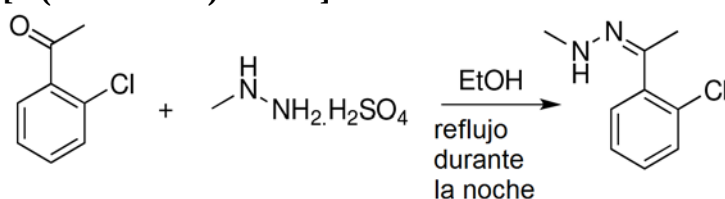
10

El compuesto del título se preparó a partir de 4-((4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como se describe en el Ejemplo 1, Etapa 2 (129 mg, 66 %). RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,42 (s, 1H), 5,77 (hept, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,55 (m, 4H), 2,49 (m, 4H). CL-EM (ESI, *m/z*): 453 [M+H]⁺.

Ejemplo 108: 4-[[3-(2-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirazol-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (10g)



Etapla 1: (Z)-1-[1-(2-clorofenil)etiliden]-2-metilhidracina

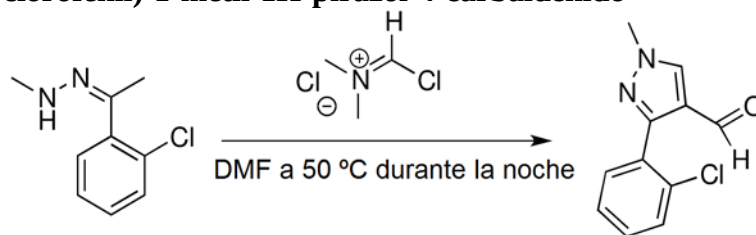


20

Un matraz redondo de 100 ml se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno y se cargó con 1-(2-clorofenil)etan-1-ona (3,80 g, 24,6 mmoles, 1,20

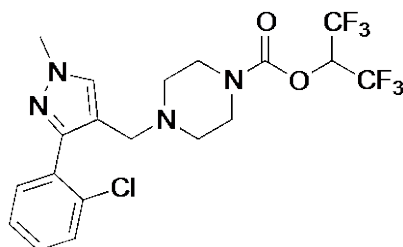
equiv), sulfato de metilhidracina (3,00 g, 20,8 mmoles, 1,00 equiv) y etanol (30 ml). La disolución resultante se calentó a reflujo durante la noche. El progreso de la reacción se monitorizó por CL-EM. La mezcla resultante se concentró a presión reducida proporcionando 7,0 g (bruto) de (Z)-1-[1-(2-clorofenil)etiliden]-2-metilhidracina como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 183 $[M+H]^+$.

Etap 2: 3-(2-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído



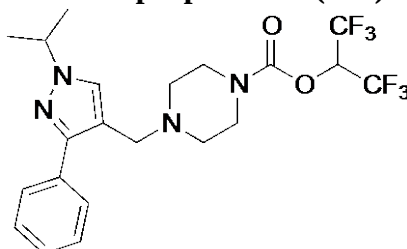
Un matraz redondo de 100 ml se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno y se cargó con (Z)-1-[1-(2-clorofenil)etiliden]-2-metilhidracina (2,00 g, 10,9 mmoles, 1,00 equiv), cloruro de (clorometiliden)dimetilazanio (12,7 g, 99,2 mmoles, 9,06 equiv) y N,N-dimetilformamida (40 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 50 °C. El progreso de la reacción se monitorizó por CL-EM. Entonces, la reacción se inactivó mediante la adición de disolución saturada de carbonato sódico (100 ml). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) dando 1,00 g (rendimiento del 41 %) de 3-(2-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 221 $[M+H]^+$.

Etap 3-5: Preparación de 4-[[3-(2-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (10g)



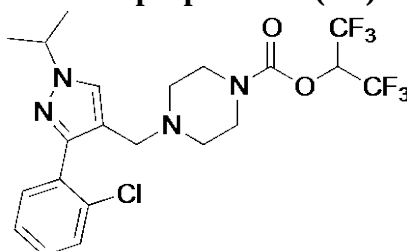
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del Ejemplo 40 usando 3-(2-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído de la Etapa 2 de este ejemplo. RMN ^1H 300 MHz ($CDCl_3$) δ 7,26-7,46 (m, 5H), 5,67-5,75 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,40 (a, 6H), 2,31 (a, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 485 $[M+H]^+$

Ejemplo 109: 4-[[3-fenil-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (10h)



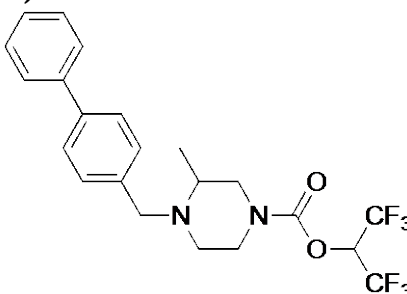
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del
 5 Ejemplo 131, Etapas 1-5, usando clorhidrato de propan-2-ilhidracina comercialmente
 disponible y 1-feniletan-1-ona. RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,81 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H),
 7,29-7,42 (m, 4H), 5,70-5,79 (m, 1H), 4,48-4,57 (m, 1H), 3,56 (a, 4H), 3,47 (s, 2H),
 2,48-2,51 (m, 4H), 1,55 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H). CL-EM (ESI, m/z): 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 110: 4-[[3-(2-clorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil]piperazin-1-
 10 **carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (10i)**

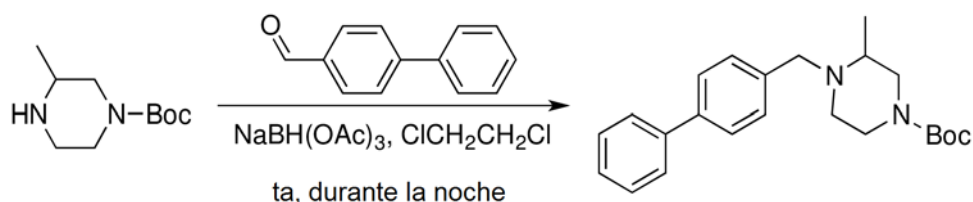


El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del
 Ejemplo 131, Etapas 1-5, usando clorhidrato de isopropilhidracina comercialmente
 disponible y 1-(2-clorofenil)etan-1-ona. RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,36-7,46 (m,
 15 3H), 7,25-7,33 (m, 2H), 5,67-5,75 (m, 1H), 4,48-4,57 (m, 1H), 3,40 (s, 6H), 2,31 (a,
 4H), 1,56 (s, 3H), 1,54 (s, 3H). CL-EM (ESI, m/z): 513 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 111: 3-metil-4-[(4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-
hexafluoropropan-2-ilo (11a)

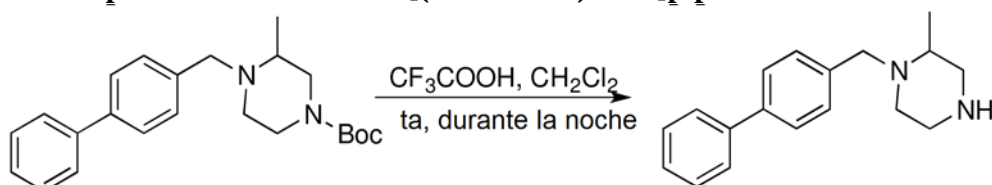


Etapla 1: Preparación de 3-metil-4-[(4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



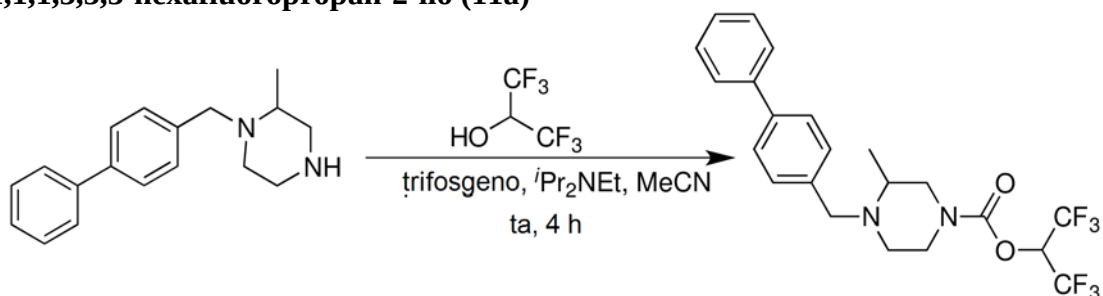
Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 3-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 4,99 mmoles, 1,00 equiv), 4-fenilbenzaldehído (1,00 g, 5,49 mmoles, 1,10 equiv), triacetoxiborohidruro de sodio (3,18 g, 15,0 mmoles, 3,01 equiv), 1,2-dicloroetano (30 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La disolución resultante se lavó con agua (1 x 120 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) dando 1,71 g (rendimiento del 93 %) de 3-metil-4-[(4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo claro. CL-EM (ESI, m/z): 367 $[M+H]^+$.

Etapla 2: Preparación de 2-metil-1-[(4-fenilfenil)metil]piperazina



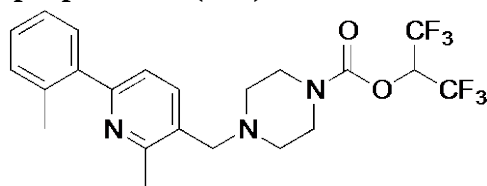
Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 3-metil-4-[(4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg, 1,64 mmoles, 1,00 equiv), diclorometano (25 ml). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (1 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La disolución resultante se concentró a presión reducida dando 532 mg (bruto) de 2-metil-1-[(4-fenilfenil)metil]piperazina como un aceite marrón. CL-EM (ESI, m/z): 267 $[M+H]^+$

Etapla 3: Preparación de 3-metil-4-[(4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11a)

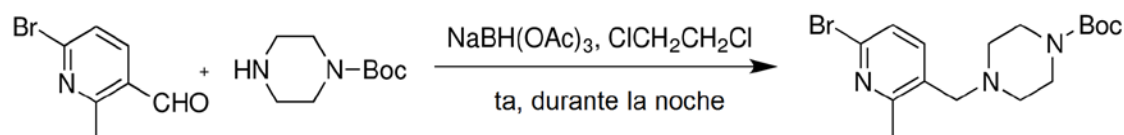


Un matraz redondo de 50 ml se cargó con 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (168 mg, 1,00 mmoles, 1,00 equiv), trifosgeno (99,0 mg, 0,330 mmoles, 0,33 equiv) y acetónitrilo (10 ml). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (471 mg, 3,64 mmoles, 3,65 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió 2-metil-1-[(4-fenilfenil)metil]piperazina (266 mg, 1,00 mmoles, 1,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3). El producto (208 mg) se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: 20 % de CH₃CN/80 % de fase A aumentando al 80 % de CH₃CN durante 10 min, luego al 100 % de CH₃CN durante 0,1 min, mantenimiento al 100 % de CH₃CN durante 1,9 min, luego reducción al 20 % de CH₃CN durante 0,1 min y mantenimiento al 20 % durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: Xbridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 um; fase móvil: fase A: NH₄HCO₃ acuoso (0,05 %); fase B: CH₃CN; detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 91,3 mg (rendimiento del 20 %) de 3-metil-4-[(4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite incoloro. RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,54-7,62 (m, 4H), 7,33-7,49 (m, 5H), 5,75-5,80 (m, 1H), 3,98-4,23 (m, 1H), 3,75-3,86 (m, 2H), 3,01-3,48 (m, 3H), 2,62-2,77 (m, 2H), 2,20-2,27 (m, 1H), 1,19 (a, 3H). CL-EM (ESI, m/z): 461 [M+H]⁺.

Ejemplo 112: 4-[[2-metil-6-(2-metilfenil)piridin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11b)

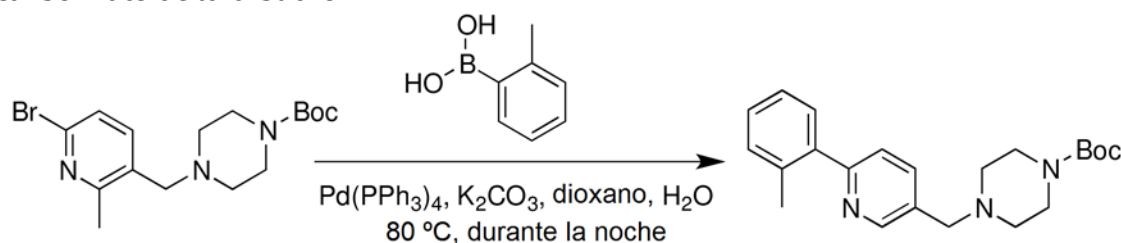


Etapas 1: Preparación de 4-[(6-bromo-2-metilpiridin-3-il)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 6-bromo-2-metilpiridin-3-carbaldehído (2,50 g, 12,6 mmoles, 1,00 equiv), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,34 g, 12,6 mmoles, 1,00 equiv) y diclorometano (50 ml). La disolución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (8,00 g, 37,8 mmoles, 3,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (22/78) proporcionando 3,80 g (rendimiento del 82 %) de 4-[(6-bromo-2-metilpiridin-3-il)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido blanco. CL-EM (ESI, m/z): 370 $[M+H]^+$.

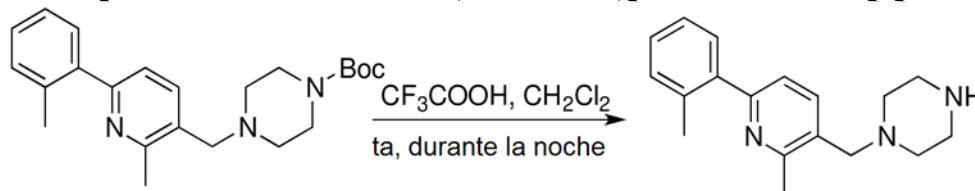
Etapas 2: Preparación de 4-[[2-metil-6-(2-metilfenil)piridin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Un matraz redondo de 50 ml se purgó con y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, luego se cargó con 4-[(6-bromo-2-metilpiridin-3-il)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (800 mg, 2,16 mmoles, 1,00 equiv), ácido (2-metilfenil)borónico (590 mg, 4,34 mmoles, 2,00 equiv), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (250 mg, 0,220 mmoles, 0,10 equiv), carbonato de potasio (898 mg, 6,50 mmoles, 3,00 equiv), dioxano (12 ml) y agua (2 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 80 °C y luego se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (22/78) proporcionando 800 mg (rendimiento del 97 %) de 4-[[2-metil-6-(2-metilfenil)piridin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo.

il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 382 $[M+H]^+$.

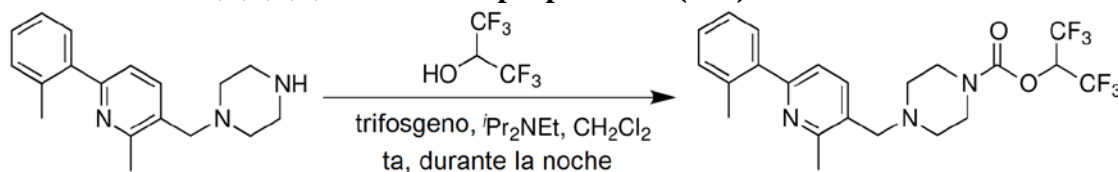
Etapas 3: Preparación de 1-[[2-metil-6-(2-metilfenil)piridin-3-il]metil]piperazina



5 Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 4-[[2-metil-6-(2-metilfenil)piridin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (800 mg, 2,40 mmoles, 1,00 equiv), diclorometano (20 ml), se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (4 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida proporcionando 590 mg (bruto) de 1-[[2-metil-6-(2-

10 metilfenil)piridin-3-il]metil]piperazina como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 282 $[M+H]^+$.

Etapas 4: Preparación de 4-[[2-metil-6-(2-metilfenil)piridin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11b)



15 Un matraz redondo de 100 ml se cargó con trifosgeno (63,0 mg, 0,200 mmoles, 0,30 equiv), diclorometano (10 ml), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (119 mg, 0,710 mmoles, 1,00 equiv). Se añadió gota a gota *N,N*-diisopropiletilamina (174 mg, 1,35 mmoles, 2,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió 1-[[2-metil-6-(2-metilfenil)piridin-3-il]metil]piperazina (200 mg,

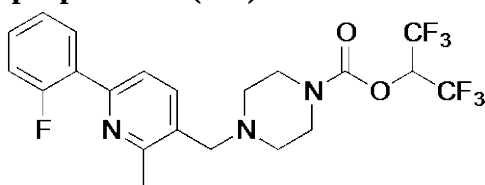
20 0,710 mmoles, 1,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto (230 mg) se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes

25 condiciones de gradiente: 20 % de CH_3CN /80 % de fase A aumentando al 80 % de CH_3CN durante 10 min, luego al 100 % de CH_3CN durante 0,1 min, mantenimiento al 100 % de CH_3CN durante 1,9 min, luego reducción al 20 % de CH_3CN durante 0,1 min y mantenimiento al 20 % durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: Xbridge Prep C_{18} , 19*150 mm 5 μm ; fase móvil: fase A: NH_4HCO_3 acuoso (0,05 %); fase B: CH_3CN ; detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 146,2

30

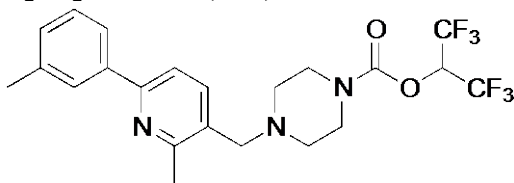
mg (rendimiento del 43 %) de 4-[[2-metil-6-(2-metilfenil)piridin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un sólido blanquecino. RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,62 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,31-7,35 (m, 3H), 7,19-7,28 (m, 1H), 5,72-5,80 (m, 1H), 3,56-3,59 (m, 6H), 2,64 (s, 3H), 2,51-2,56 (m, 4H), 2,36 (s, 3H). CL-EM (ESI, m/z): 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 113: 4-[[6-(2-fluorofenil)-2-metilpiridin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11c)



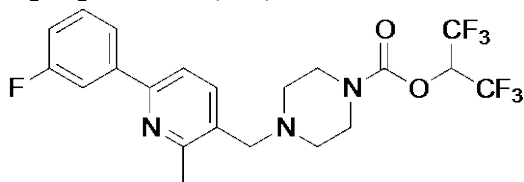
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del Ejemplo 112, Etapas 1-4, usando ácido (2-fluorofenil)borónico: RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,97-8,02 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,11-7,18 (m, 1H), 5,72-5,80 (m, 1H), 3,56 (a, 6H), 2,66 (s, 3H), 2,52 (a, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 114: 4-[[2-metil-6-(3-metilfenil)piridin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11d)



El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del Ejemplo 112, Etapas 1-4, usando ácido (3-metilfenil)borónico: RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,71-5,80 (m, 1H), 3,56-3,58 (m, 6H), 2,67 (s, 3H), 2,51 (a, 4H), 2,44 (s, 3H). CL-EM (ESI, m/z): 476 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 115: 4-[[6-(3-fluorofenil)-2-metilpiridin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11e)

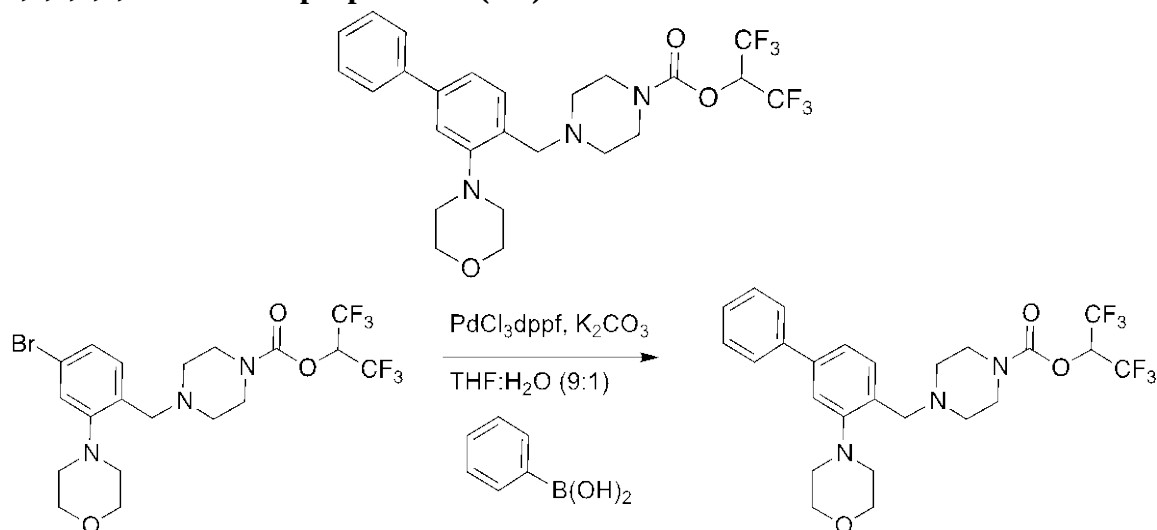


El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del Ejemplo 112, Etapas 1-4, usando ácido (3-fluorofenil)borónico: RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,76-7,81 (m, 2H), 7,64 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,40-

7,48 (m, 1H), 7,08-7,14 (m, 1H), 5,57-5,84 (m, 1H), 3,56-3,60 (m, 6H), 2,68 (s, 3H), 2,49-2,55 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 480 $[M+H]^+$.

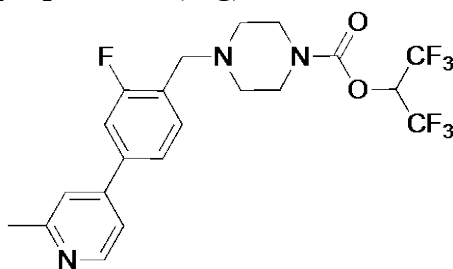
Ejemplo 116: 4-((3-morfolino-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11f)

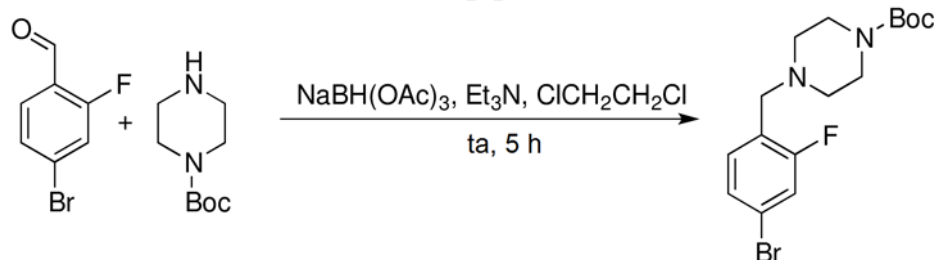
5



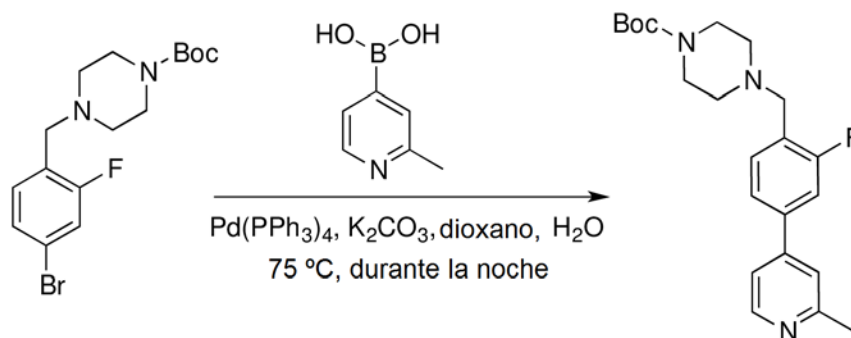
Un matraz redondo se cargó con 4-(4-bromo-2-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (Ejemplo 57, 30 mg, 0,0562 mmoles), dicloruro de Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (5 mg, 6,13 μ mol), ácido fenilborónico (10 mg, 82,0 μ mol) y K_2CO_3 (21 mg, 152 μ mol). Se añadieron THF (4 ml) y H_2O (0,4 ml) y la reacción se calentó a 70 °C durante 2 h. La reacción se diluyó en CH_2Cl_2 y se lavó con Na_2CO_3 sat (2X) y salmuera (1X). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice (100 % al 80 % de hexanos en EtOAc) y dio 4-((3-morfolino-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (18 mg, 60 %). RMN ^1H 400 MHz ($CDCl_3$) δ 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,45 – 7,34 (m, 3H), 7,31 – 7,20 (m, 3H), 5,68 (h, J = 6,3 Hz, 1H), 3,84 – 3,71 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,53 – 3,39 (m, 4H), 3,00 – 2,93 (m, 4H), 2,47 (dt, J = 9,9, 5,0 Hz, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 532 $[M+H]^+$.

Ejemplo 117: 4-[[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11g)



Etapla 1: 4-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

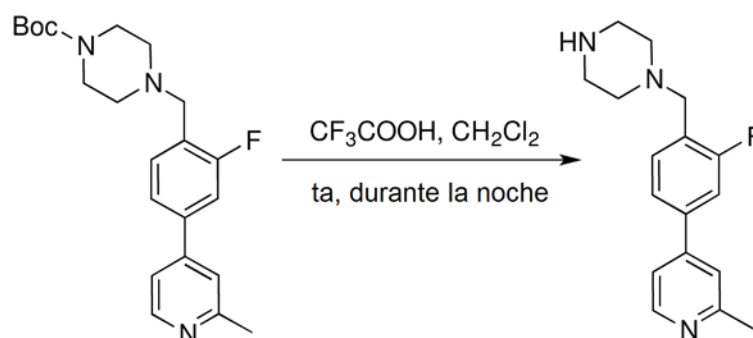
Un matraz redondo de 500 ml se cargó con 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (12,0 g, 59,1 mmole, 1,10 equiv), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (10,0 g, 53,7 mmole, 1,00 equiv), trietilamina (8,10 g, 80,0 mmole, 1,49 equiv) y dicloroetano (100 ml). La disolución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio sólido (34,2 g, 161 mmole, 3,01 equiv). La disolución resultante se agitó 5 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitorizó por CL-EM. Entonces, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (200 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (2/3) dando 16,0 g (rendimiento del 80 %) de 4-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, *m/z*): 373 [M+H]⁺.

Etapla 2: 4-[[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Un matraz redondo de 25 ml se purgó con y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, luego se cargó con 4-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 2,68 mmole, 1,00 equiv), ácido (2-metilpiridin-4-il)borónico (0,737 g, 5,38 mmole, 2,01 equiv), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,311 g, 0,270 mmole, 0,10 equiv), carbonato de potasio (1,10 g, 7,96 mmole, 2,97 equiv), dioxano (10 ml) y agua (2 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 75 °C. El progreso de la reacción se monitorizó por CL-EM. Entonces, la reacción se

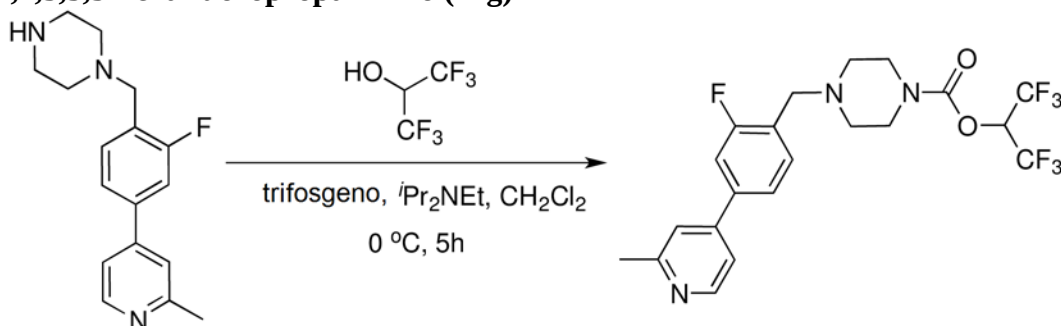
inactivó mediante la adición de agua (10 ml). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) dando 0,600 g (rendimiento del 58 %) de 4-[[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 386 $[M+H]^+$.

Etapla 3: 1-[[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazina



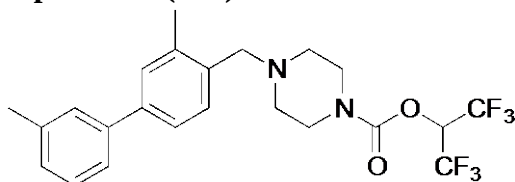
Un matraz redondo de 100 ml se purgó con y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, luego se cargó con 4-[[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 2,59 mmoles, 1,00 equiv) y diclorometano (20 ml). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (2,5 ml) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitorizó por CL-EM. Entonces, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida proporcionando 0,300 g (rendimiento del 41 %) de 1-[[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazina como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 286 $[M+H]^+$.

Etapla 4: 4-[[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11g)

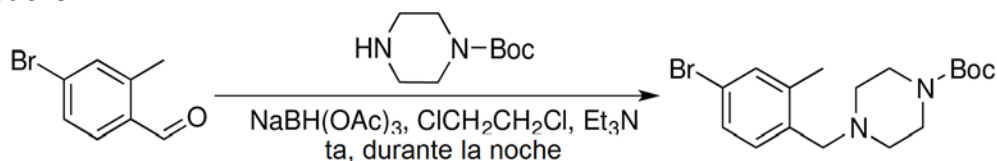


Un matraz redondo de 25 ml se purgó con y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, luego se cargó con trifosgeno (55,0 mg, 0,190 mmoles, 0,35 equiv), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (143 mg, 0,530 mmoles, 1,00 equiv) y diclorometano (3 ml). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (205 mg, 1,59 mmoles, 3,02 equiv) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. Se añadió gota a gota 1-[[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazina (150 mg, 0,530 mmoles, 1,00 equiv) en diclorometano (2 ml) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante 5 h a 0 °C. El progreso de la reacción se monitorizó por CL-EM. Entonces, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con (2 x 10 ml) de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto (300 mg) se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: 30 % de CH₃CN/70 % de fase A aumentando al 70 % de CH₃CN durante 10 min, luego al 100 % de CH₃CN durante 0,1 min, mantenimiento al 100 % de CH₃CN durante 1,9 min, luego reducción al 30 % de CH₃CN durante 0,1 min y mantenimiento al 30 % durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: Xbridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 um; fase móvil: fase A: NH₄HCO₃ acuoso (0,05 %); fase B: CH₃CN; detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 120 mg (rendimiento del 48 %) de 4-[[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo. RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 8,59 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,44-7,54 (m, 1H), 7,38-7,44 (m, 1H), 7,32-7,37 (m, 3H), 5,74-5,80 (m, 1H), 3,61-3,70 (m, 6H), 2,67 (s, 3H), 2,51-2,58 (m, 4H). CL-EM (ESI, *m/z*): 480 [M+H]⁺.

Ejemplo 118: 4-[[2-metil-4-(3-metilfenil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11h)

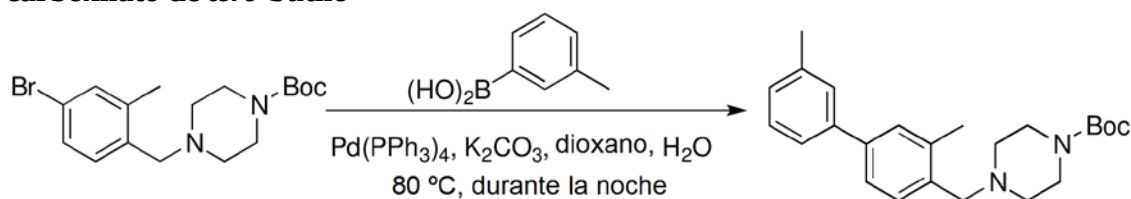


Etapas 1: Preparación de 4-[(4-bromo-2-metilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



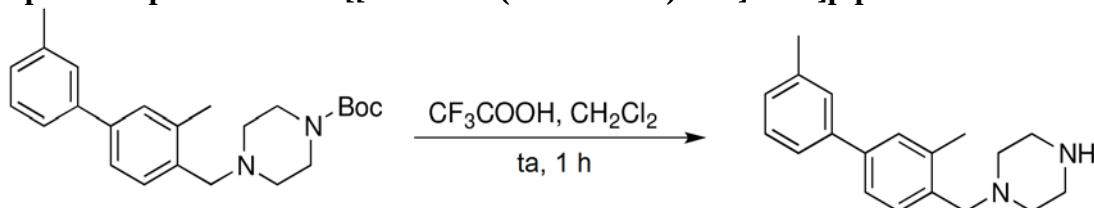
Un matraz redondo de 250 ml se cargó con piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,80 g, 15,0 mmoles, 1,00 equiv), 4-bromo-2-metilbenzaldehído (3,28 g, 16,5 mmoles, 1,10 equiv), diclorometano (80 ml). Se añadió trietilamina (4,56 g, 45,1 mmoles, 3,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (9,60 g, 45,3 mmoles, 3,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua (100 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 60 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (20/80) proporcionando 5,70 g (rendimiento del 98 %) de 4-[(4-bromo-2-metilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo claro. CL-EM (ESI, *m/z*): 369 [M+H]⁺.

Etap 2: Preparación de 4-[[2-metil-4-(3-metilfenil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



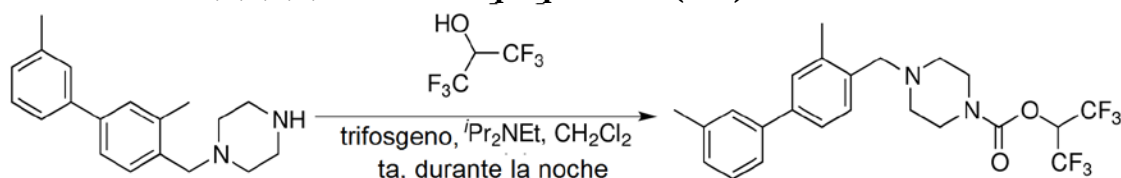
Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 4-[(4-bromo-2-metilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,90 g, 5,14 mmoles, 1,00 equiv), ácido (3-metilfenil)borónico (2,12 g, 15,6 mmoles, 3,00 equiv), carbonato de potasio (2,15 g, 15,6 mmoles, 3,00 equiv), Pd(PPh₃)₄ (0,600 g, 0,520 mmoles, 0,10 equiv), dioxano (25 ml), agua (2,5 ml) con una atmósfera inerte de nitrógeno. La disolución resultante se agitó durante la noche a 80 °C, se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (20/80) proporcionando en 2,00 g (rendimiento del 95 %) de 4-[[2-metil-4-(3-metilfenil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo claro. CL-EM (ESI, *m/z*): 381 [M+H]⁺.

Etapa 3: Preparación de 1-[[2-metil-4-(3-metilfenil)fenil]metil]piperazina



Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 4-[[2-metil-4-(3-metilfenil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,00 g, 5,26 mmoles, 1,00 equiv), ácido trifluoroacético (8 ml), diclorometano (40 ml). La disolución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida dando 1,50 g (bruto) de 1-[[2-metil-4-(3-metilfenil)fenil]metil]piperazina como un aceite amarillo claro. CL-EM (ESI, m/z): 281 $[M+H]^+$.

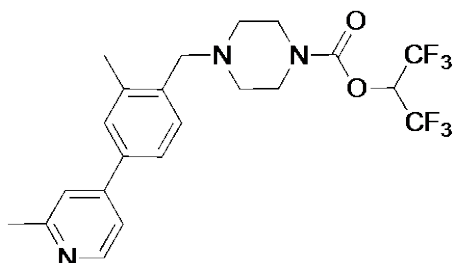
Etapa 4: Preparación de 4-[[2-metil-4-(3-metilfenil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11h)



Un matraz redondo de 100 ml se cargó con trifosgeno (160 mg, 0,540 mmoles, 0,30 equiv), diclorometano (20 ml). Se añadieron 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (302 mg, 1,80 mmoles, 1,00 equiv) y N,N-diisopropiletilamina (441 mg, 3,41 mmoles, 1,90 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió 1-[[2-metil-4-(3-metilfenil)fenil]metil]piperazina (500 mg, 1,78 mmoles, 1,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto (250 mg) se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: 20 % de CH_3CN /80 % de fase A aumentando al 80 % de CH_3CN durante 10 min, luego al 100 % de CH_3CN durante 0,1 min, mantenimiento al 100 % de CH_3CN durante 1,9 min, luego reducción al 20 % de CH_3CN durante 0,1 min y mantenimiento al 20 % durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: Xbridge Prep C_{18} , 19*150 mm 5 μm ; fase móvil: fase A: NH_4HCO_3 acuoso (0,05 %); fase B: CH_3CN ; detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 141 mg (rendimiento del 16 %) de 4-[[2-metil-4-(3-metilfenil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite incoloro. RMN ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ 7,30-7,42 (m, 6H), 7,18 (d, $J =$

7,2 Hz, 1H), 5,76-5,82 (m, 1H), 3,55-3,58 (m, 6H), 2,45-2,53 (m, 10H). CL-EM (ESI, m/z): 475 $[M+H]^+$.

Ejemplo 119: 4-[[2-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11i)

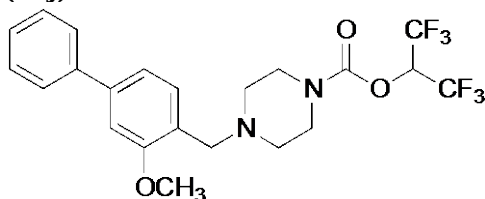


5

El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del Ejemplo 118, Etapas 1-4, usando ácido (2-metilpiridin-4-il)borónico: RMN ^1H 400 MHz ($CDCl_3$) δ 8,55 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,34-7,46 (m, 5H), 5,75-5,81 (m, 1H), 3,56-3,58 (m, 6H), 3,66 (s, 3H), 2,49-2,54 (m, 4H), 2,47 (s, 3H). CL-EM (ESI, m/z): 476 $[M+H]^+$.

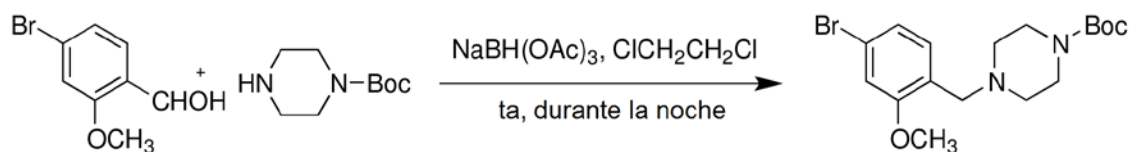
10

Ejemplo 120: 4-[(2-metoxi-4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11j)



Etapas 1: Preparación de 4-[(4-bromo-2-metoxifenil)metil]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo

15

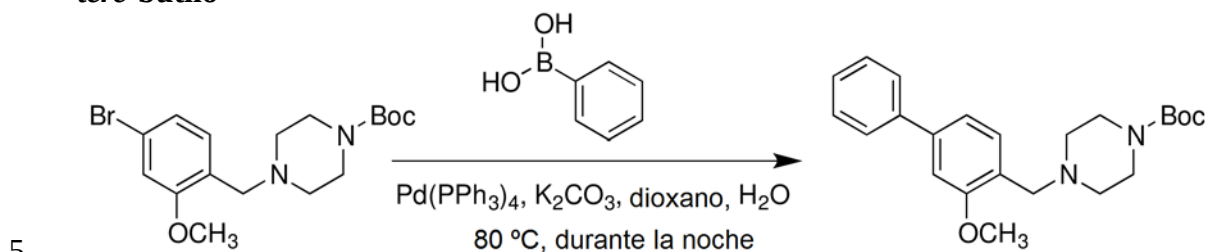


Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 4-bromo-2-metoxibenzaldehído (1,90 g, 8,84 mmoles, 1,10 equiv), piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,50 g, 8,05 mmoles, 1,00 equiv) y diclorometano (30 ml). La disolución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5,10 g, 24,0 mmoles, 3,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (20/80) proporcionando 2,66 g (rendimiento del 86 %) de 4-[(4-bromo-2-

25

metoxifenil)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido blanco. CL-EM (ESI, m/z): 385 $[M+H]^+$.

Etapla 2: Preparación de 4-[(2-metoxi-4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

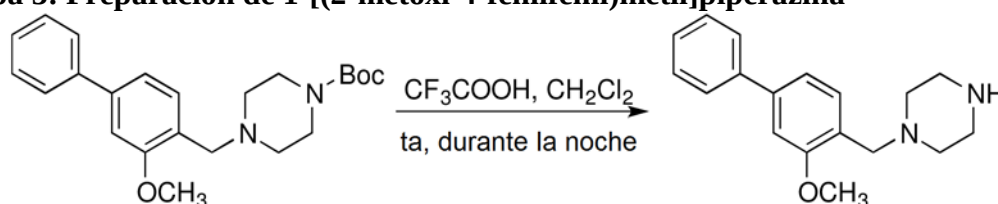


Un matraz redondo de 100 ml se purgó con y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, luego se cargó con 4-[(4-bromo-2-metoxifenil)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 2,60 mmoles, 1,00 equiv), ácido fenilborónico (0,640 g, 5,25 mmoles, 2,02 equiv), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,300 g, 0,260 mmoles, 0,10 equiv), carbonato de potasio (1,08 g, 7,81 mmoles, 3,01 equiv), dioxano (24 ml) y agua (4 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 80 °C y luego se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (3/7) proporcionando 0,850 g (rendimiento del 86 %) de 4-[(2-metoxi-4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 383 $[M+H]^+$.

10

15

Etapla 3: Preparación de 1-[(2-metoxi-4-fenilfenil)metil]piperazina

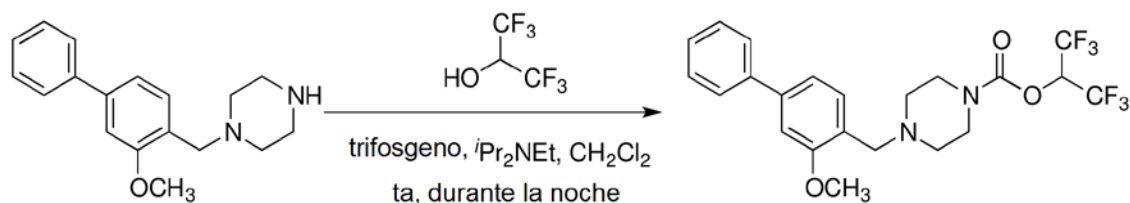


Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 4-[(2-metoxi-4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (850 mg, 2,22 mmoles, 1,00 equiv), diclorometano (15 ml), ácido trifluoroacético (1,50 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida proporcionando 600 mg (bruto) de 1-[(2-metoxi-4-fenilfenil)metil]piperazina como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 283 $[M+H]^+$.

20

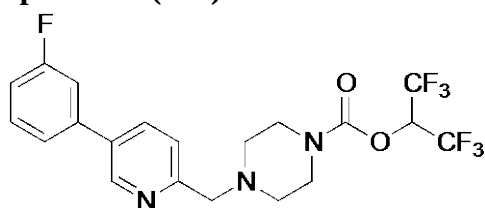
25

Etapa 4: Preparación de 4-[(2-metoxi-4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11j)

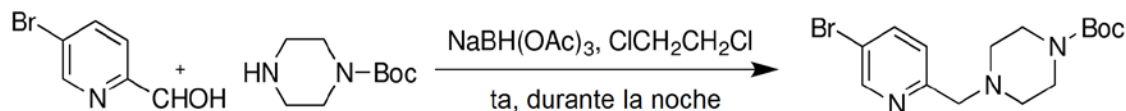


Un matraz redondo de 100 ml se cargó con trifosgeno (63,0 mg, 0,210 mmoles, 0,30 equiv), diclorometano (20 ml), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (119 mg, 0,710 mmoles, 1,00 equiv). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (174 mg, 1,35 mmoles, 1,90 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió 1-[(2-Metoxi-4-fenilfenil)metil]piperazina (200 mg, 0,710 mmoles, 1,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto (260 mg) se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: 20 % de CH₃CN/80 % de fase A aumentando al 80 % de CH₃CN durante 10 min, luego al 100 % de CH₃CN durante 0,1 min, mantenimiento al 100 % de CH₃CN durante 1,9 min, luego reducción al 20 % de CH₃CN durante 0,1 min y mantenimiento al 20 % durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: Xbridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 um; fase móvil: fase A: NH₄HCO₃ acuoso (0,05 %); fase B: CH₃CN; detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 120 mg (rendimiento del 36 %) de 4-[(2-metoxi-4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo. RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,60 (t, *J* = 4,2 Hz, 2H), 7,32-7,46 (m, 4H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,72-5,80 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,58-3,63 (m, 6H), 2,51-2,57 (m, 4H). CL-EM: (ESI, *m/z*): 477 [M+H]⁺.

Ejemplo 121: 4-[[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11k)

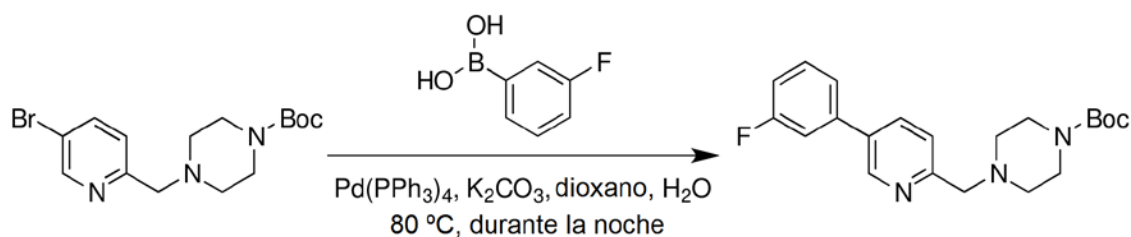


Etapas 1: Preparación de 4-[(4-bromopiridin-2-il)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 4-bromopiridin-2-carbaldehído (1,60 g, 8,60 mmoles, 1,07 equiv), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,50 g, 8,05 mmoles, 1,00 equiv) y diclorometano (30 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (5,10 g, 24,1 mmoles, 3,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (45/55) proporcionando 2,70 g (rendimiento del 94 %) de 4-[(4-bromopiridin-2-il)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 356 $[M+H]^+$.

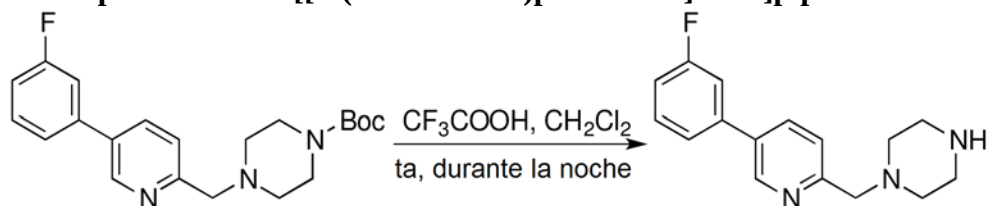
Etapas 2: Preparación de 4-[[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Un matraz redondo de 100 ml se purgó con y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, luego se cargó con 4-[(4-bromopiridin-2-il)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 2,81 mmoles, 1,00 equiv), ácido (3-fluorofenil)borónico (0,790 g, 5,65 mmoles, 2,00 equiv), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,325 g, 0,280 mmoles, 0,10 equiv), carbonato de potasio (1,17 g, 8,47 mmoles, 3,00 equiv), dioxano (24 ml) y agua (4 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 80 °C y luego se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) proporcionando 0,955 g (rendimiento del 92 %) de 4-[[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite

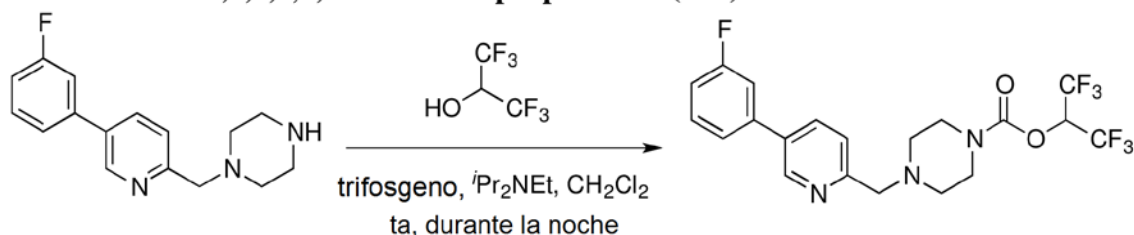
amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 372 $[M+H]^+$.

Etapla 3: Preparación de 1-[[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]metil]piperazina



Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 4-[[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (950 mg, 2,56 mmoles, 1,00 equiv), diclorometano (15 ml), ácido trifluoroacético (2 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró a presión reducida proporcionando 500 mg (bruto) de 1-[[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]metil]piperazina como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 272 $[M+H]^+$.

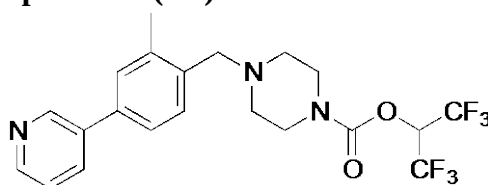
Etapla 4: Preparación de 4-[[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11k)



Un matraz redondo de 100 ml se cargó con trifosgeno (66,0 mg, 0,220 mmoles, 0,30 equiv), diclorometano (20 ml), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (124 mg, 0,740 mmoles, 1,00 equiv). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (181 mg, 1,40 mmoles, 1,90 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió 1-[[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]metil]piperazina (200 mg, 0,740 mmoles, 1,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto (352 mg) se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: 20 % de CH_3CN /80 % de fase A aumentando al 80 % de CH_3CN durante 10 min, luego al 100 % de CH_3CN durante 0,1 min, mantenimiento al 100 % de CH_3CN durante 1,9 min, luego reducción al 20 % de CH_3CN durante 0,1 min y mantenimiento al 20 % durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: Xbridge Prep C_{18} , 19*150 mm 5 μm ; fase móvil: fase A: NH_4HCO_3 acuoso (0,05 %); fase B: CH_3CN ; detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 164 mg (rendimiento del

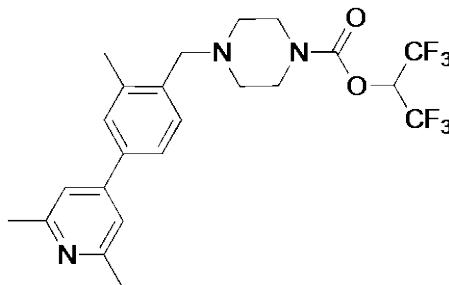
48 %) de 4-[[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un sólido blanco. RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 8,79 (s, 1H), 7,84-7,87 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,29-7,30 (m, 1H), 7,08-7,14 (m, 1H), 5,69-5,82 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,62 (a, 4H), 2,58 (a, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 466 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 122: 4-[[2-metil-4-(piridin-3-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11l)

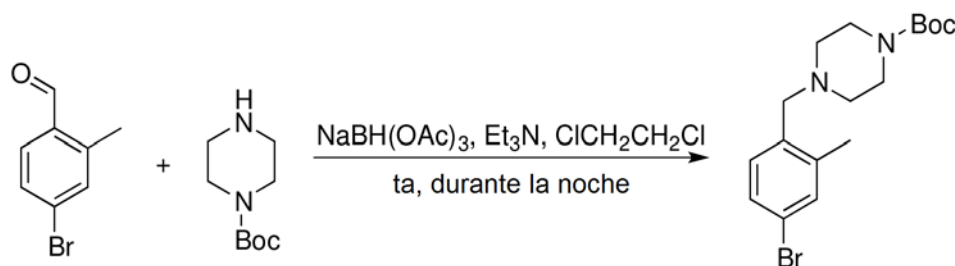


El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del Ejemplo 118, Etapas 1-4, usando ácido (piridin-3-il)borónico: RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 8,85 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 8,58-8,60 (m, 1H), 7,85-7,89 (m, 1H), 7,34-7,40 (m, 4H), 5,72-5,80 (m, 1H), 3,56 (s, 6H), 2,49-2,51 (m, 7H). CL-EM (ESI, m/z): 462 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 123: 4-[[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-metilfenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11m)



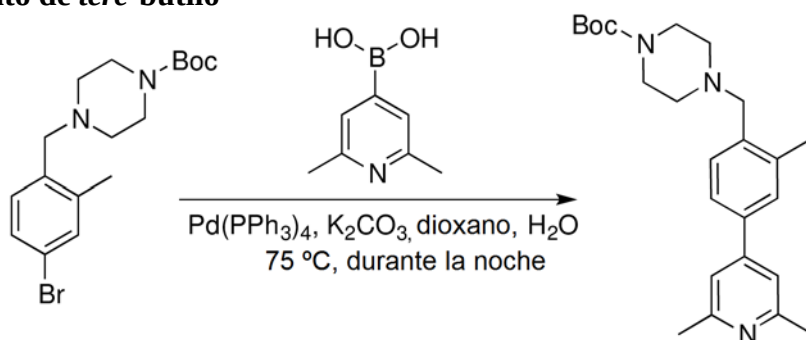
Etapas 1: Preparación de 4-[(4-bromo-2-metilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Un matraz redondo de 500 ml se cargó con 4-bromo-2-metilbenzaldehído (8,00 g, 40,2 mmoles, 1,00 equiv), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (9,40 g, 50,5 mmoles, 1,26 equiv), trietilamina (6,50 g, 64,2 mmoles, 1,60 equiv) y dicloroetano (200 ml). La disolución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió

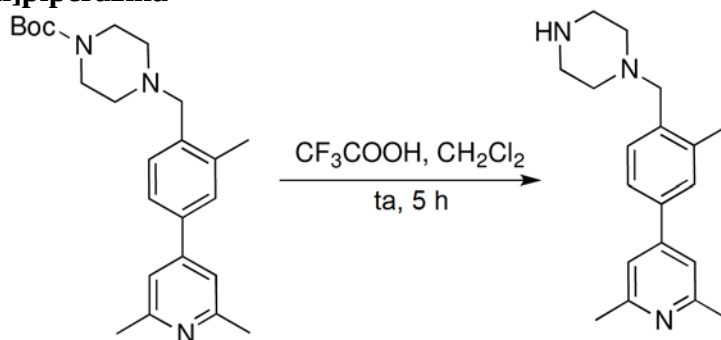
triacetoxiborohidruro de sodio sólido (27,0 g, 127 mmoles, 3,17 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitorizó por CL-EM. Entonces, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (100 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (2/3) dando 10,0 g (rendimiento del 67 %) de 4-[(4-bromo-2-metilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un sólido blanco. CL-EM (ESI, m/z): 369 $[M+H]^+$.

Etapa 2: Preparación de 4-[[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-metilfenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo



Un matraz redondo de 25 ml mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se cargó con 4-[(4-bromo-2-metilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (368 mg, 1,00 mmoles, 1,00 equiv), ácido (2,6-dimetilpiridin-4-il)borónico (300 mg, 1,99 mmoles, 1,99 equiv), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (116 mg, 0,100 mmoles, 0,10 equiv), carbonato de potasio (414 mg, 3,00 mmoles, 3,01 equiv), dioxano (6 ml) y agua (1 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 75°C . El progreso de la reacción se monitorizó por CL-EM. Entonces, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/1) dando 350 mg (rendimiento del 89 %) de 4-[[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-metilfenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 396 $[M+H]^+$.

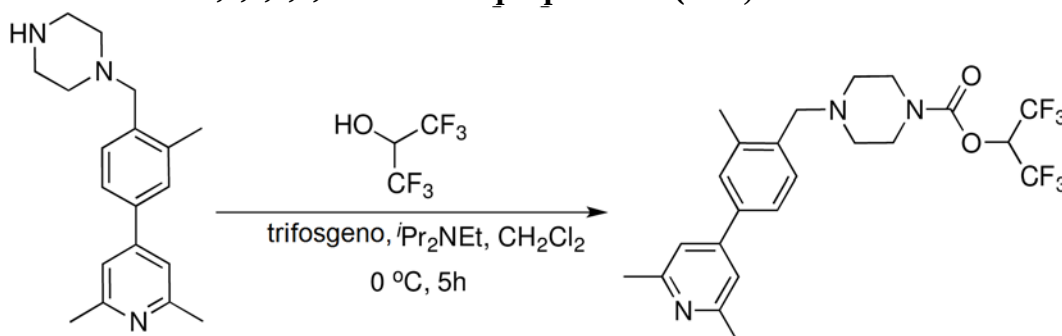
Etapa 3: Preparación de 1-[[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-metilfenil]metil]piperazina



ta, 5 h

- 5 Un matraz redondo de 50 ml mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se cargó con 4-[[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-metilfenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (350 mg, 0,880 mmoles, 1,00 equiv) y diclorometano (5 ml). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (0,5 ml) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitorizó por CL-EM.
- 10 Entonces, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida dando 270 mg (bruto) de 1-[[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-metilfenil]metil]piperazina como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, *m/z*): 296 [M+H]⁺.

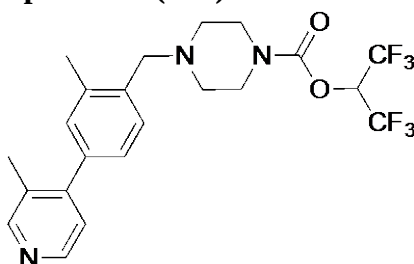
Etapa 4: Preparación de 4-[[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-metilfenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11m)



- 20 Un matraz redondo de 25 ml mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno se cargó con trifosgeno (46,0 mg, 0,150 mmoles, 0,35 equiv), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (111 mg, 0,660 mmoles, 1,50 equiv) y diclorometano (3 ml). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (170 mg, 1,32 mmoles, 2,99 equiv) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. Se añadió gota a gota 1-[[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-metilfenil]metil]piperazina (130 mg, 0,440 mmoles, 1,00 equiv) en diclorometano (2 ml) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante 3 h a 0 °C.

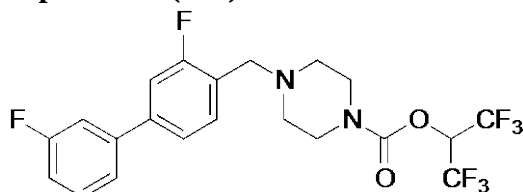
Entonces, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto (300 mg) se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: 30 % de CH₃CN/70 % de fase A aumentando al 70 % de CH₃CN durante 10 min, luego al 100 % de CH₃CN durante 0,1 min, mantenimiento al 100 % de CH₃CN durante 1,9 min, luego reducción al 30 % de CH₃CN durante 0,1 min y mantenimiento al 30 % durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: Xbridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 μ m; fase móvil: fase A: NH₄HCO₃ acuoso (0,05 %); fase B: CH₃CN; detector, UV220 & 254 nm. La purificación produjo 101 mg (rendimiento del 47 %) de 4-[[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-metilfenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo. RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,42-7,45 (m, 2H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,21 (s, 2H), 5,75-5,81 (m, 1H), 3,56-3,58 (m, 6H), 3,62 (s, 6H), 2,48-2,53 (m, 4H), 2,46 (s, 3H). CL-EM (ESI, *m/z*): 490 [M+H]⁺.

Ejemplo 124: 4-[[2-metil-4-(3-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11n)



El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del Ejemplo 118, Etapas 1-4, usando ácido (3-metilpiridin-4-il)borónico: RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 8,51 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 7,35-7,37 (m, 1H), 7,14-7,19 (m, 3H), 5,75-5,81 (m, 1H), 3,58-3,60 (m, 6H), 2,51-2,60 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). CL-EM (ESI, *m/z*): 476 [M+H]⁺.

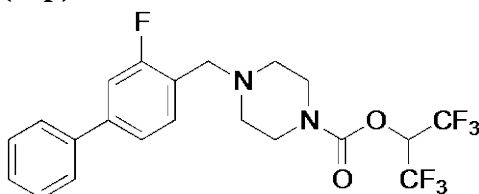
Ejemplo 125: 4-[[2-fluoro-4-(3-fluorofenil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11o)



El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del Ejemplo 117, Etapas 1-4, usando ácido (3-fluorofenil)borónico: RMN ¹H 300 MHz

(CDCl₃) δ 7,33-7,51 (m, 4H), 7,28 (s, 1H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,03-7,10 (m, 1H), 5,69-5,81 (m, 1H), 3,59-3,81 (m, 6H), 2,54 (a, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 483 [M+H]⁺.

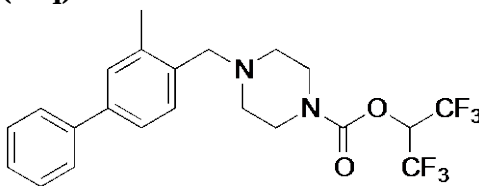
Ejemplo 126: 4-[(2-fluoro-4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11p)



5

El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del Ejemplo 117, Etapas 1-4, usando ácido fenilborónico: RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,29-7,50 (m, 6H), 5,74-5,80 (m, 1H), 3,42-3,68 (m, 6H), 2,57-2,74 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 465 [M+H]⁺.

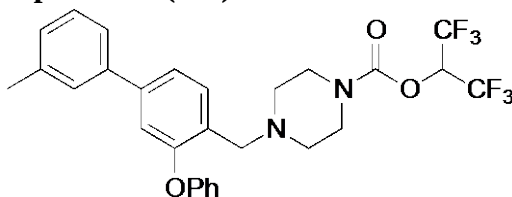
Ejemplo 127: 4-[(2-metil-4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11q)



El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del Ejemplo 118, Etapas 1-4, usando ácido fenilborónico: RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,57-7,60 (m, 2H), 7,31-7,60 (m, 6H), 5,72-5,80 (m, 1H), 3,53-3,55 (m, 6H), 2,43-2,49 (m, 7H). CL-EM (ESI, m/z): 461 [M+H]⁺.

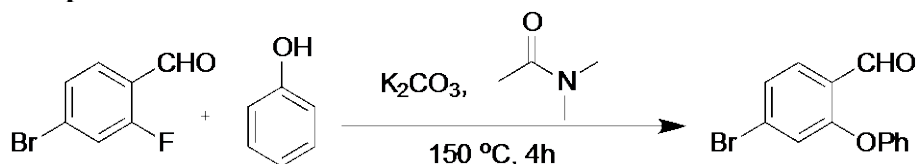
15

Ejemplo 128: 4-[[4-(3-metilfenil)-2-fenoxifenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11r)



Etapa 1: Preparación de 4-bromo-2-fenoxibenzaldehído

20



Un matraz redondo de 250 ml se purgó con y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, luego se cargó con 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (2,00 g, 9,85 mmoles, 1,00 equiv), fenol (0,926 g, 9,84 mmoles, 1,00 equiv), carbonato de potasio

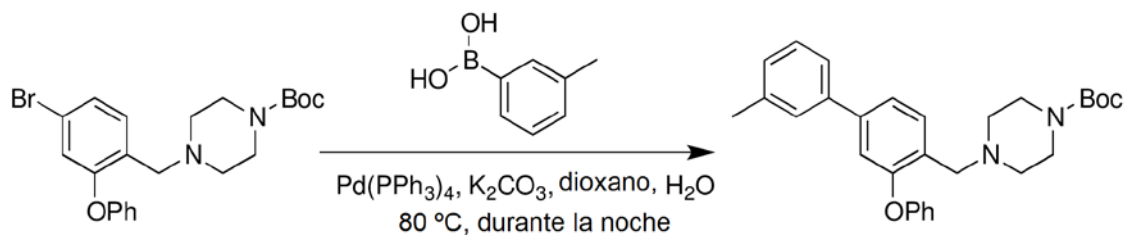
(1,35 g, 9,77 mmoles, 0,99 equiv) y N,N-dimetilacetamida (30 ml). La disolución resultante se agitó durante 4 h a 150 °C y luego se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/99) proporcionando 2,40 g (rendimiento del 88 %) de 4-bromo-2-fenoxibenzaldehído como un sólido amarillo claro. RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 10,51 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,41-7,48 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,04 (s, 1H). CL-EM (ESI, *m/z*): 277 [M+H]⁺.

10 Etapa 2: Preparación de 4-[(4-bromo-2-fenoxifenil)metil]piperazin-1-carboxilato



Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 4-bromo-2-fenoxibenzaldehído (1,00 g, 3,61 mmoles, 1,00 equiv), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,674 g, 3,62 mmoles, 1,00 equiv) y diclorometano (30 ml). La disolución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,30 g, 10,8 mmoles, 3,01 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se diluyó con H₂O (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (8/92) proporcionando 1,20 g (rendimiento del 74 %) de 4-[(4-bromo-2-fenoxifenil)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, *m/z*): 447 [M+H]⁺.

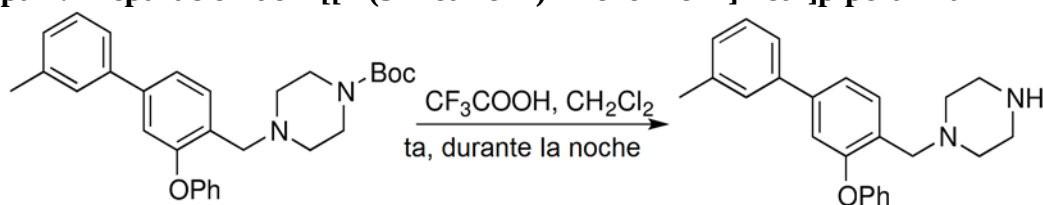
25 Etapa 3: Preparación de 4-[[4-(3-metilfenil)-2-fenoxifenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Un matraz redondo de 100 ml se purgó con y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, luego se cargó con 4-[(4-bromo-2-fenoxifenil)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,20 g, 2,68 mmoles, 1,00 equiv), ácido (3-

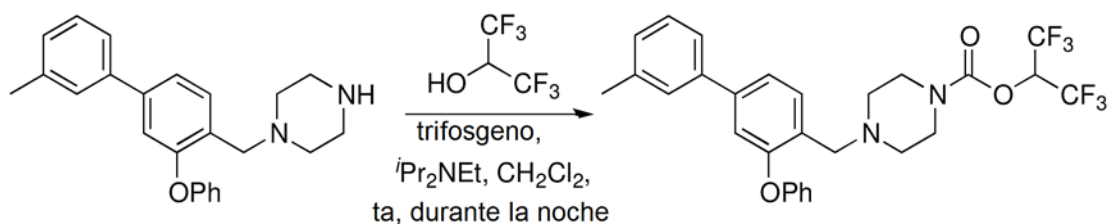
metilfenil)borónico (0,730 g, 5,37 mmoles, 2,00 equiv), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,310 g, 0,270 mmoles, 0,10 equiv), carbonato de potasio (1,10 g, 7,96 mmoles, 2,97 equiv), dioxano (12 ml) y agua (2 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 80 °C y luego se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/9) proporcionando 1,00 g (rendimiento del 81 %) de 4-[[4-(3-metilfenil)-2-fenoxifenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 4: Preparación de 1-[[4-(3-metilfenil)-2-fenoxifenil]metil]piperazina



Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 4-[[4-(3-metilfenil)-2-fenoxifenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 2,18 mmoles, 1,00 equiv), ácido trifluoroacético (1 ml), diclorometano (10 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida proporcionando 0,800 g (bruto) de 1-[[4-(3-metilfenil)-2-fenoxifenil]metil]piperazina como un aceite amarillo CL-EM (ESI, m/z): 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

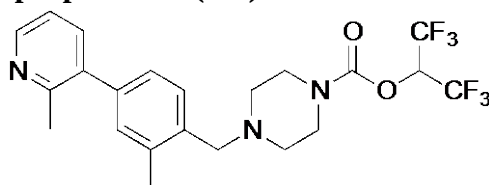
Etapa 5: Preparación de 4-[[4-(3-metilfenil)-2-fenoxifenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11r)



Un matraz redondo de 100 ml se cargó con trifosgeno (50,0 mg, 0,170 mmoles, 0,30 equiv), diclorometano (10 ml), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (94,0 mg, 0,560 mmoles, 1,00 equiv). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (144 mg, 1,00 mmoles, 2,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió 1-[[4-(3-Metilfenil)-2-fenoxifenil]metil]piperazina (200 mg, 0,560 mmoles, 1,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se diluyó con agua (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato

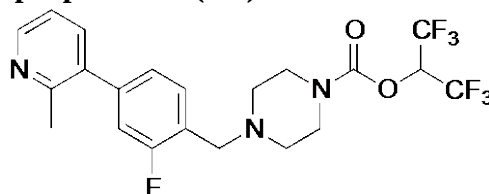
de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto (230 mg) se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: 20 % de CH₃CN/80 % de fase A aumentando al 80 % de CH₃CN durante 10 min, luego al 100 % de CH₃CN durante 0,1 min, mantenimiento al 100 % de CH₃CN durante 1,9 min, luego reducción al 20 % de CH₃CN durante 0,1 min y mantenimiento al 20 % durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: Xbridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 μ m; fase móvil: fase A: NH₄HCO₃ acuoso (0,05 %); fase B: CH₃CN; detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 173 mg (rendimiento del 56 %) de 4-[[4-(3-metilfenil)-2-fenoxifenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo. RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,27-7,39 (m, 5H), 7,21-7,248 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,12-7,14 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 1H), 6,92-6,96 (m, 2H), 5,71-5,79 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,50 (a, 4H), 2,50-2,51 (m, 4H), 2,37 (s, 3H). CL-EM (ESI, *m/z*): 553 [M+H]⁺.

Ejemplo 129: 4-[[2-metil-4-(2-metilpiridin-3-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11s)



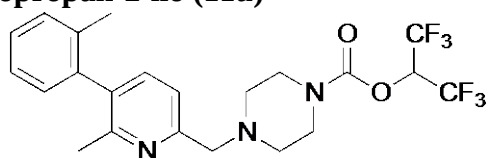
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del Ejemplo 118, Etapas 1-4, usando ácido (2-metilpiridin-3-il)borónico: RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 8,51 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12-7,20 (m, 3H), 5,76-5,82 (m, 1H), 3,56-3,59 (m, 6H), 2,51-2,54 (m, 7H), 2,43 (s, 3H). CL-EM (ESI, *m/z*): 476 [M+H]⁺.

Ejemplo 130: 4-[[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-3-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11t)



El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del Ejemplo 117, Etapas 1-4, usando ácido (2-metilpiridin-3-il)borónico: RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 8,54 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,44-7,53 (m, 2H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,04-7,12 (m, 2H), 5,74-5,80 (m, 1H), 3,61-3,68 (m, 6H), 2,54-2,58 (m, 7H). CL-EM (ESI, *m/z*): 480 [M+H]⁺.

Ejemplo 131: 4-[[6-metil-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11u)

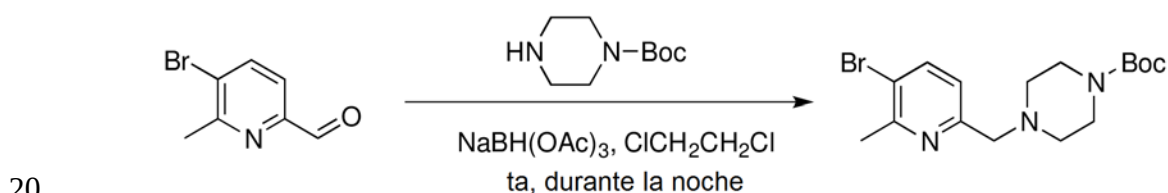


Etapla 1: 5-bromo-6-metilpiridin-2-carbaldehído



Un matraz redondo de 250 ml se purgó con y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, luego se cargó con 5-bromo-6-metilpiridin-2-carboxilato de metilo (7,00 g, 30,6 mmoles, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (150 ml). Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (60 ml, 1 mol/l en hexano) a -78 °C. La disolución resultante se agitó durante 60 min a -78 °C, se extinguió por cloruro de amonio (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (10/90) proporcionando 4,90 g (rendimiento del 76 %) de 5-bromo-6-metilpiridin-2-carbaldehído como un sólido amarillo claro. RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 10,04 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H). CL-EM (ESI, *m/z*): 200 [M+H]⁺.

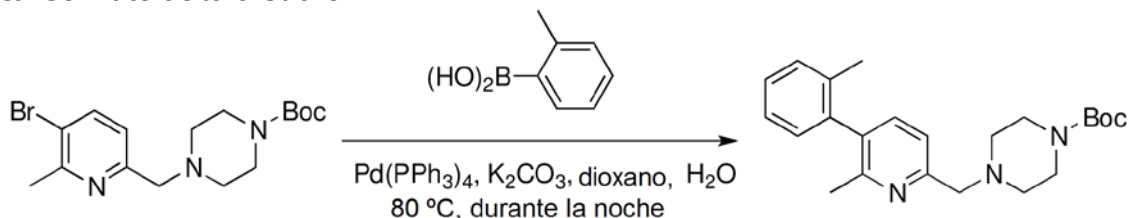
Etapla 2: Preparación 4-[(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Un matraz redondo de 250 ml se cargó con 5-bromo-6-metilpiridin-2-carbaldehído (4,90 g, 24,6 mmoles, 1,00 equiv), piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,60 g, 24,7 mmoles, 1,01 equiv), 1,2-dicloroetano (150 ml). La disolución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (15,6 g, 73,6 mmoles, 3,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter

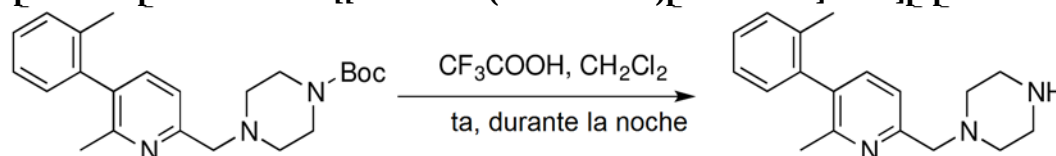
de petróleo (30/70) proporcionando 7,80 g (rendimiento del 82 %) de 4-[(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un sólido amarillo claro. CL-EM (ESI, m/z): 370 $[M+H]^+$.

Etapas 3: Preparación de 4-[[6-metil-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



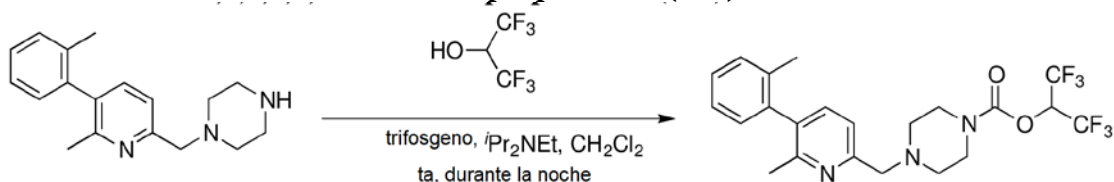
Un vial de 40 ml se purgó con y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, luego se cargó con 4-[(5-bromo-6-metilpiridin-2-il)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 2,70 mmoles, 1,00 equiv), ácido (2-metilfenil)borónico (0,730 g, 5,40 mmoles, 2,00 equiv), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,310 g, 0,270 mmoles, 0,10 equiv), carbonato de potasio (1,15 g, 8,32 mmoles, 3,08 equiv), dioxano (15 ml), agua (3 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 80 °C y se diluyó con agua (20 ml). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (60/40) proporcionando 1,00 g (rendimiento del 92 %) de 4-[[6-metil-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 382 $[M+H]^+$.

Etapas 4: Preparación de 1-[[6-metil-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]metil]piperazina



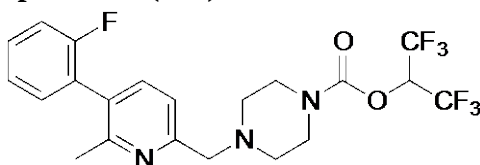
Un matraz redondo de 100 ml se cargó con 4-[[6-metil-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g, 2,62 mmoles, 1,00 equiv), diclorometano (20 ml). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (2,5 ml) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida dando 0,800 g (bruto) de 1-[[6-metil-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]metil]piperazina como un sólido amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 282 $[M+H]^+$.

Etapas 5: Preparación de 4-[[6-metil-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11u)



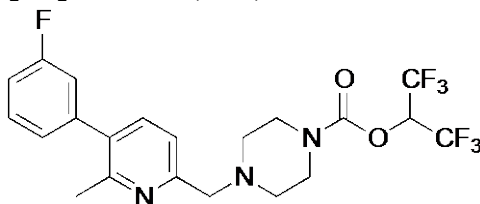
Un vial de 40 ml se cargó con una disolución de trifosgeno (83,0 mg, 0,280 mmoles, 0,39 equiv) en diclorometano (20 ml), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (141 mg, 0,840 mmoles, 1,18 equiv). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (542 mg, 4,19 mmoles, 5,90 equiv) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió 1-[[6-metil-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]metil]piperazina (200 mg, 0,710 mmoles, 1,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna C₁₈ con acetonitrilo/agua (40/60) proporcionando 219 mg (rendimiento del 65 %) de 4-[[6-metil-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo. RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,43 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,28-7,34 (m, 4H), 7,09 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 5,72-5,80 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,65 (a, 4H), 2,63 (a, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). CL-EM (ESI, *m/z*): 476 [M+H]⁺

Ejemplo 132: 4-[[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11v)



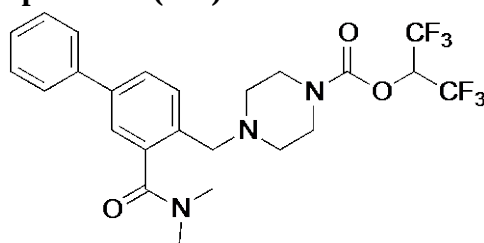
El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del Ejemplo 131, Etapas 3-5, usando ácido (2-fluorofenil)borónico. RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,32-7,43 (m, 2H), 7,14-7,26 (m, 3H), 5,72-5,82 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,63 (a, 4H), 2,60 (a, 4H), 2,44 (s, 3H). CL-EM (ESI, *m/z*): 480 [M+H]⁺.

Ejemplo 133: 4-[[5-(3-fluorofenil)-6-metilpiridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11w)

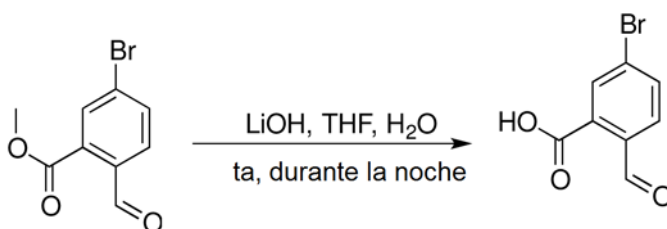


El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del Ejemplo 131, Etapas 3-5, usando ácido (3-fluorofenil)borónico. RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,50 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,26-7,45 (m, 2H), 7,01-7,11 (m, 3H), 5,72-5,80 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,62 (a, 4H), 2,59 (a, 4H), 2,50 (s, 3H). CL-EM (ESI, m/z): 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 134: 4-[[2-(dimetilcarbamoyl)-4-fenilfenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11x)

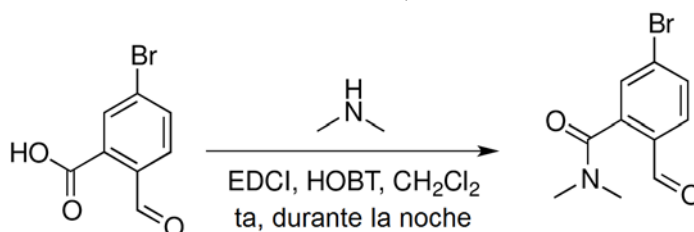


Etapla 1: Preparación de 5-bromo-2-formilácido benzoico



Un matraz redondo de 50 ml se cargó con 5-bromo-2-formilbenzoato de metilo (1,00 g, 4,11 mmoles, 1,00 equiv), hidróxido de litio (2,00 g, 83,5 mmoles, 20,0 equiv), tetrahidrofurano (10 ml) y H_2O (10 ml). La disolución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El valor de pH de la disolución se ajustó a 6 con disolución de cloruro de hidrógeno (2 mol/l). El sólido se recogió por filtración dando 0,700 g (bruto) de ácido 5-bromo-2-formilbenzoico como un sólido amarillo claro. CL-EM (ESI, m/z): 227 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

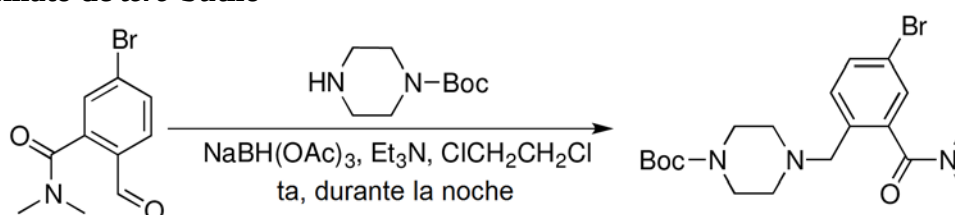
Etapla 2: Preparación de 5-bromo-2-formil-N,N-dimetilbenzamida



Un matraz redondo de 100 ml se cargó con ácido 5-bromo-2-formilbenzoico (350 mg, 1,53 mmoles, 1,00 equiv), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (355 mg, 1,85 mmoles, 1,20 equiv), 1-hidroxibenzotrizol (315 mg, 2,33 mmoles, 1,50 equiv), diclorometano (10 ml). La disolución resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió dimetilamina (208 mg, 4,61 mmoles,

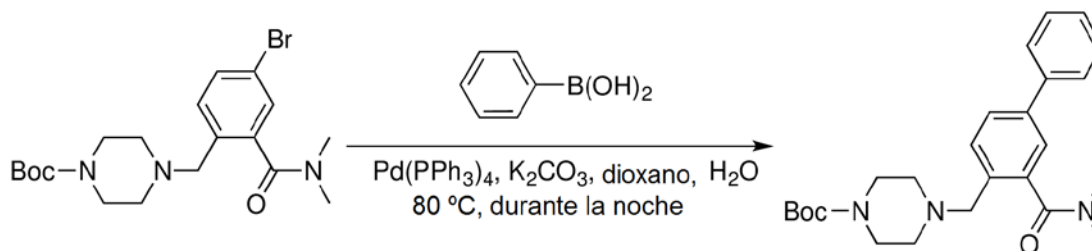
3,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (50/50) proporcionando 86,0 mg (rendimiento del 22 %) de 5-bromo-2-formil-N,N-dimetilbenzamida como un aceite amarillo claro. CL-EM (ESI, m/z): 256 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etap 3: Preparación de 4-[[4-bromo-2-(dimetilcarbamoil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Un matraz redondo de 100 ml se cargó con piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (86,0 mg, 0,460 mmoles, 1,00 equiv), 5-bromo-2-formil-N,N-dimetilbenzamida (130 mg, 0,510 mmoles, 1,10 equiv), diclorometano (10 ml). Se añadió trietilamina (139 mg, 1,37 mmoles, 3,00 equiv). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (293 mg, 1,38 mmoles, 3,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua (15 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (50/50) proporcionando 170 mg (rendimiento del 87 %) de 4-[[4-bromo-2-(dimetilcarbamoil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo claro. CL-EM (ESI, m/z): 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

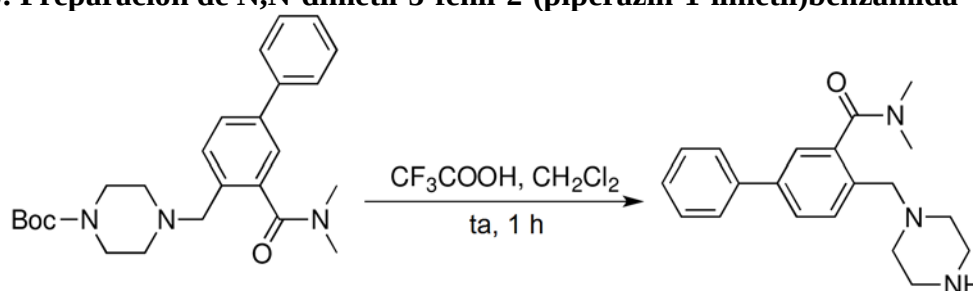
Etap 4: Preparación de 4-[[2-(dimetilcarbamoil)-4-fenilfenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Un matraz redondo de 100 ml se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno, se cargó con 4-[[4-bromo-2-(dimetilcarbamoil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (130 mg, 0,300 mmoles, 1,00 equiv), ácido fenilborónico (113

mg, 0,930 mmoles, 3,00 equiv), carbonato de potasio (128 mg, 0,930 mmoles, 3,00 equiv), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (36,0 mg, 0,030 mmoles, 0,10 equiv), dioxano (4 ml), H₂O (0,4 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 80 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una
 5 columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (25/75) proporcionando 100 mg (rendimiento del 79 %) de 4-[[2-(dimetilcarbamoil)-4-fenilfenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo claro. CL-EM (ESI, *m/z*): 424 [M+H]⁺.

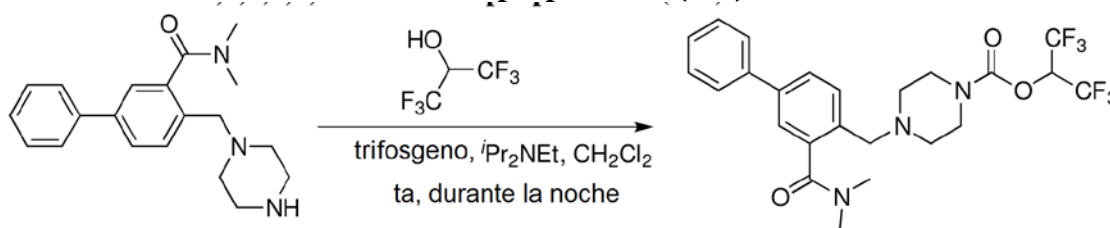
Etapas 5: Preparación de N,N-dimetil-5-fenil-2-(piperazin-1-ilmetil)benzamida



10

Un matraz redondo de 50 ml se cargó con 4-[[2-(dimetilcarbamoil)-4-fenilfenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,710 mmoles, 1,00 equiv), diclorometano (5 ml), ácido trifluoroacético (1 ml). La disolución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida dando 229
 15 mg (bruto) de N,N-dimetil-5-fenil-2-(piperazin-1-ilmetil)benzamida como un aceite amarillo claro. CL-EM (ESI, *m/z*): 324 [M+H]⁺.

Etapas 6: Preparación de 4-[[2-(dimetilcarbamoil)-4-fenilfenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11x)

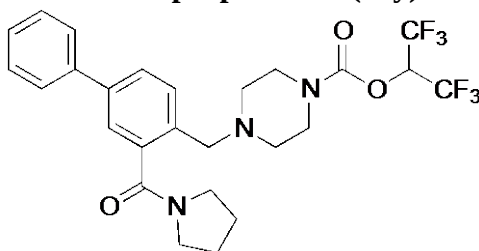


20

Un matraz redondo de 100 ml se cargó con trifosgeno (55,0 mg, 0,190 mmoles, 0,30 equiv) en diclorometano (10 ml). Se añadieron gota a gota 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (104 mg, 0,620 mmoles, 1,00 equiv) y N,N-diisopropiletilamina (152 mg, 1,18 mmoles, 1,90 equiv). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió N,N-dimetil-5-fenil-2-(piperazin-1-ilmetil)benzamida (200 mg,
 25 0,620 mmoles, 1,00 equiv). La disolución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se

concentraron a presión reducida. El producto en bruto (240 mg) se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: 20 % de CH₃CN/80 % de fase A aumentando al 80 % de CH₃CN durante 10 min, luego al 100 % de CH₃CN durante 0,1 min, mantenimiento al 100 % de CH₃CN durante 1,9 min, luego reducción al 20 % de CH₃CN durante 0,1 min y mantenimiento al 20 % durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: Xbridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 μ m; fase móvil: fase A: NH₄HCO₃ acuoso (0,05 %); fase B: CH₃CN; detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 93,2 mg (rendimiento del 28 %) de 4-[[2-(dimetilcarbamoil)-4-fenilfenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo claro. RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,36-7,81 (m, 8H), 5,70-5,80 (m, 1H), 3,41-3,67 (m, 4H), 3,03-3,30 (m, 4H), 2,84-3,02 (m, 4H), 2,40-2,66 (m, 4H). CL-EM (ESI, *m/z*): 518 [M+H]⁺.

Ejemplo 135: 4-([4-fenil-2-[(pirrolidin-1-il)carbonil]fenil]metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11y)

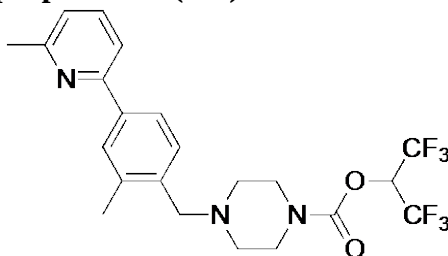


15

El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del Ejemplo 131, Etapas 3-5, usando ácido (3-fluorofenil)borónico. RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,26-7,70 (m, 8H), 5,72-5,78 (m, 1H), 3,64-3,68 (m, 4H), 3,27-3,50 (m, 4H), 3,23-3,24 (m, 2H), 2,49-2,50 (m, 4H), 1,88-2,05 (m, 4H). CL-EM (ESI, *m/z*): 544 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 136: 4-[[2-metil-4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11z)

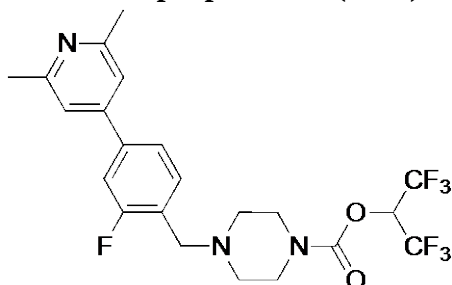


El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del Ejemplo 139, Etapas 1-4, usando 4-[(4-bromo-2-metilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo: RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,82 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,63-7,67 (m, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,34-7,35 (m, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,6

25

Hz, 1H), 5,75-5,81 (m, 1H), 3,56 (a, 6H), 2,63 (s, 3H), 2,50 (a, 4H), 2,47 (s, 3H). CL-EM (ESI, m/z): 476 $[M+H]^+$.

Ejemplo 137: 4-[[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-fluorofenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11aa)

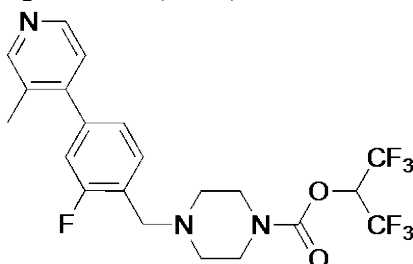


5

El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del Ejemplo 117, Etapas 1-4, usando ácido (2,6-dimetilpiridin-4-il)borónico: RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 7,46-7,50 (m, 1H), 7,40-7,42 (m, 1H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,18 (s, 2H), 5,74-5,80 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,60 (a, 4H), 2,62 (s, 6H), 2,52-2,58 (m, 4H). CL-EM (ESI, m/z): 494 $[M+H]^+$.

10

Ejemplo 138: 4-[[2-fluoro-4-(3-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11ab)

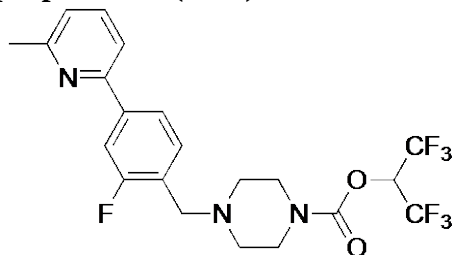


El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del Ejemplo 117, Etapas 1-4, usando ácido (3-metilpiridin-4-il)borónico: RMN ^1H 300 MHz (CDCl_3) δ 8,51-8,55 (m, 2H), 7,54 (t, $J = 14,4$ Hz, 1H), 7,13-7,18 (m, 2H), 7,06-7,09 (m, 1H), 5,74-5,80 (m, 1H), 3,66-3,74 (m, 6H), 2,63 (a, 4H), 2,32 (s, 3H). CL-EM (ESI, m/z): 480 $[M+H]^+$.

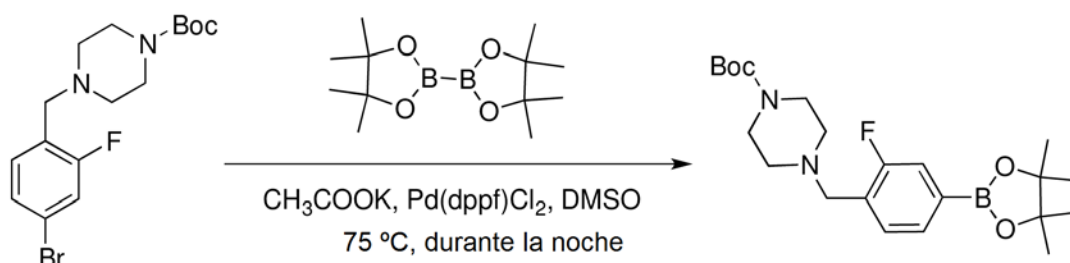
15

Ejemplo 139: 4-[[2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11ac)

20

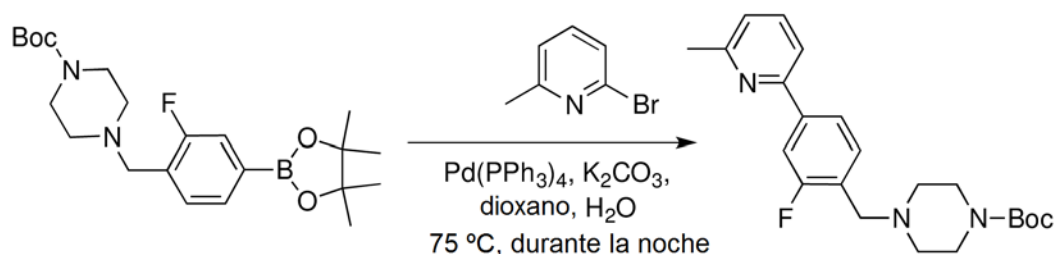


Etapas 1: Preparación de 4-[[2-fluoro-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



5 Un matraz redondo de 100 ml se purgó con y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, luego se cargó con 4-[(4-bromo-2-fluorofenil)metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,00 g, 5,36 mmoles, 1,00 equiv, Ejemplo 117, Etapa 1), 4,4,5,5-tetrametil-2-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (1,50 g, 5,91 mmoles, 1,10 equiv), acetato de potasio (1,05 g, 10,7 mmoles, 2,00 equiv), cloruro de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,197 g, 0,270 mmoles, 0,05 equiv) y sulfóxido de dimetilo (20 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 75 °C. El progreso de la reacción se monitorizó por CL-EM. Entonces, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (30 ml). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/2) dando 1,50 g (rendimiento del 67 %) de 4-[[2-fluoro-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite verdoso. CL-EM (ESI, *m/z*): 421 [M+H]⁺

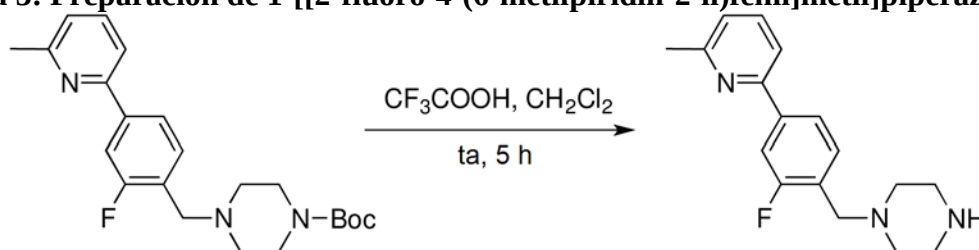
Etapas 2: Preparación de 4-[[2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



25 Un matraz redondo de 25 ml se purgó y se mantuvo con una atmósfera inerte de nitrógeno y se cargó con 4-[[2-fluoro-4-(tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,50 g, 3,57 mmoles, 1,00 equiv), 2-bromo-6-metilpiridina (0,916 g, 5,32 mmoles, 1,49 equiv),

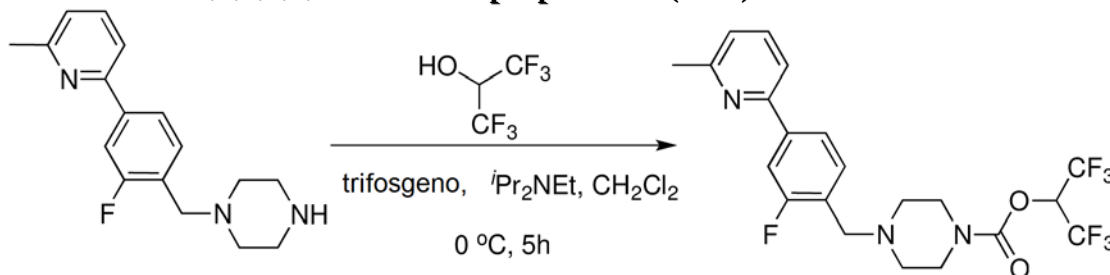
tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,413 g, 0,360 mmoles, 0,10 equiv), carbonato de potasio (1,50 g, 10,8 mmoles, 3,04 equiv), dioxano (15 ml) y agua (3 ml). La disolución resultante se agitó durante la noche a 75 °C. El progreso de la reacción se monitorizó por CL-EM. Entonces, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 ml). La disolución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3) dando 1,10 g (rendimiento del 80 %) de 4-[[2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 386 $[M+H]^+$.

Etapas 3: Preparación de 1-[[2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]metil]piperazina



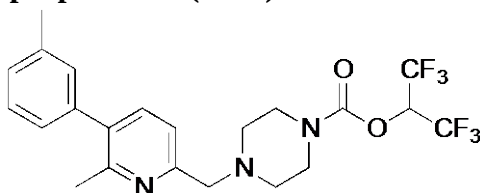
Un matraz redondo de 50 ml se purgó con y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, luego se cargó con 4-[[2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,10 g, 2,85 mmoles, 1,00 equiv) y diclorometano (12 ml). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (2 ml) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitorizó por CL-EM. Entonces, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida proporcionando 0,700 g (rendimiento del 86 %) de 1-[[2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]metil]piperazina como un aceite amarillo. CL-EM (ESI, m/z): 286 $[M+H]^+$.

Etapas 4: Preparación de 4-[[2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11ac)



Un matraz redondo de 25 ml se purgó con y se mantuvo bajo una atmósfera inerte de nitrógeno, luego se cargó con trifosgeno (55,0 mg, 0,190 mmoles, 0,35 equiv), 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (133 mg, 0,790 mmoles, 1,51 equiv) y diclorometano (3 ml). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (204 mg, 1,58 mmoles, 3,00 equiv) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. Se añadió gota a gota 1-[[2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]metil]piperazina (150 mg, 0,530 mmoles, 1,00 equiv) en diclorometano (2 ml) a 0 °C. La disolución resultante se agitó durante 3 h a 0 °C. El progreso de la reacción se monitorizó por CL-EM. Entonces, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml). La disolución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto (320 mg) se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: 30 % de CH₃CN/70 % de fase A aumentando al 70 % de CH₃CN durante 10 min, luego al 100 % de CH₃CN durante 0,1 min, mantenimiento al 100 % de CH₃CN durante 1,9 min, luego reducción al 30 % de CH₃CN durante 0,1 min y mantenimiento al 30 % durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: Xbridge Prep C₁₈, 19*150 mm 5 um; fase móvil: fase A: NH₄HCO₃ acuoso (0,05 %); fase B: CH₃CN; detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 102 mg (rendimiento del 40 %) de 4-[[2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un sólido blanco. RMN ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ 7,73-7,76 (m, 2H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,74-5,80 (m, 1H), 3,60 -3,69 (m, 6H), 2,65 (s, 3H), 2,49 (a, 4H). CL-EM (ESI, *m/z*): 480 [M+H]⁺.

Ejemplo 140: 4-[[6-metil-5-(3-metilfenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (11ad)



El compuesto del título se sintetizó según el procedimiento representativo del Ejemplo 131, Etapas 3-5, usando ácido (3-metilfenil)borónico. RMN ¹H 300 MHz (CDCl₃) δ 7,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,26-7,36 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,11-7,13 (m, 2H), 5,72-5,80 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,62 (a, 4H), 2,58-2,60 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,41 (s, 3H). CL-EM: (ESI, *m/z*): 476 [M+H]⁺.

Ejemplo 141

Los compuestos se prueban para evaluar su actividad de MAGL y serina hidrolasa usando los siguientes ensayos *in vitro* e *in vivo*.

Perfilado de proteínas basado en actividad competitiva *in vitro*

- 5 Se preincubaron proteomas (fracción de membrana de cerebro de ratón o lisados celulares) (50 μ l, 1,0 mg/ml de concentración de proteína total) con concentraciones variables de inhibidores a 37 °C. Después de 30 min se añadió FP-Rh (1,0 μ l, 50 μ M en DMSO) y la mezcla se incubó durante otros 30 min a 37 °C. Las reacciones se inactivaron con tampón de carga de SDS (50 μ l - 4X) y se ejecutaron en SDS-PAGE.
- 10 Tras la obtención de imágenes del gel, la actividad de serina hidrolasa se determinó midiendo la intensidad fluorescente de bandas de gel correspondientes a MAGL, ABHD6 y FAAH usando el software ImageJ 1.43u.

Preparación de proteomas de cerebro de ratón de ratones tratados con inhibidor.

- Se administraron inhibidores a C57Bl/6J natural por sonda nasogástrica oral en un vehículo de polietilenglicol. Cada animal se sacrificó 4 h tras la administración y los proteomas de cerebro se prepararon y se analizaron según procedimientos previamente establecidos (véase Niphakis, M. J. y col. (2011) *ACS Chem. Neurosci.* y Long, J. Z. y col., *Nat. Chem. Biol.* 5:37-44)
- 15

Expresión recombinante de MAGL humana en células HEK293T.

- 20 hMAGL se expresó en células HEK293T según procedimientos previamente informados (véase Niphakis, Long y Blankman, J. L. y col. (2007) *Chem. Biol.* 14:1347-1356). Los lisados celulares se diluyeron con proteomas de imitación para su uso en experimentos de ABPP competitivos.

- Los compuestos demostraron actividad en los ensayos de este ejemplo como se indica en las siguientes tablas (Tabla 6, 7 y 8). El compuesto A es 4-(dibenzo[d][1,3]dioxol-5-il(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de 4-nitrofenilo.
- 25

TABLA 6

Compuesto	Ratón (valor de CI ₅₀ , nM)			MAGL de cerebro de ratón (% de inhibición a 20 mg/kg, p.o.)	MAGL humana (valor de CI ₅₀ , nM)
	MAGL	FAAH	ABHD6		
A	***	4700	**	>95	***
1a	***	>10.000	*	>95	***
1b	***	>10.000	**	13	—
1c	***	>10.000	*	>95	***
1d	***	>10.000	**	—	***
2a	***	>10.000	*	>95	***
2b	***	>10.000	*	>95	***

Compuesto	Ratón (valor de CI ₅₀ , nM)			MAGL de cerebro de ratón (% de inhibición a 20 mg/kg, p.o.)	MAGL humana (valor de CI ₅₀ , nM)
	MAGL	FAAH	ABHD6		
2c	**	>10.000	*	94	***
2d	***	>10.000	**	>95	***
2e	***	>10.000	**	—	***
2f	***	>10.000	*	—	***
2g	*	>10.000	*	—	—
2i	*	>6.000	**	—	—
2j	**	>10.000	*	—	—
2l	***	>10.000	**	—	—
3a	***	>10.000	***	>95	***
3b	**	>10.000	*	—	***
3c	*	>10.000	*	—	*
3d	*	>10.000	*	—	—
3e	*	>10.000	**	—	**
3f	**	>10.000	**	—	—
3g	**	>10.000	***	93	***
3h	*	>10.000	*	—	***
3i	**	>10.000	*	—	**
3j	**	>10.000	**	—	***
4a	**	>10.000	**	—	**
4b	***	>10.000	**	—	***
4c	***	>10.000	*	>95	***
4d	**	>10.000	*	—	**
4e	*	>10.000	*	—	*
4f	*	>10.000	*	—	*
4g	**	>10.000	**	—	**
4h	***	>10.000	*	—	*
4i	**	>10.000	*	—	**
6h	**	>10.000	**	—	—
6i	*	>10.000	*	—	—
6j	**	>10.000	***	>95	—
7k	*	>10.000	*	—	—
9b	***	>10.000	**	>95	—

*** es inferior a 100 nM; ** está entre 1000 y 100 nM; * es superior a 1000 nM

TABLA 7

Compuesto	Ratón (Valor de CI ₅₀ , nM)			MAGL de cerebro de ratón (% de inhibición a 5 mg/kg, p.o.)	MAGL de cerebro de ratón (DE ₅₀ , mg/kg, p.o.)	MAGL humana (valor de CI ₅₀ , nM)
	MAGL	FAAH	ABHD6			
9a	**	>10.000	**	—	—	—
9c	***	>10.000	*	100	—	—
9d	***	>10.000	*	—	###	—
9e	**	>5.000	**	—	—	—
9f	**	>10.000	**	—	—	—
9g	**	>10.000	*	—	—	—
9h	**	>10.000	**	—	—	—
9n	***	>10.000	*	75	—	—
9o	***	—	—	—	—	—
9p	***	—	—	—	—	—
9q	**	—	—	—	—	—
9r	***	—	—	—	—	—
9s	***	>6,250	**	—	###	***
9t	***	>6,250	*	—	#	—
9u	**	>6,250	*	—	—	—
9v	***	>6,250	**	—	—	—
9w	***	>1,250	*	—	—	—
9x	***	>250	—	—	—	—
9y	***	>250	—	—	—	—
9z	***	>10.000	*	—	###	***
9aa	**	>10.000	**	—	—	—
9ab	**	>10.000	*	—	—	—
9ad	***	>10.000	*	—	###	—
9ae	**	>10.000	**	—	—	—
9af	**	>10.000	*	—	###	—
9ag	***	>10.000	*	—	###	—
9ah	***	>10.000	***	—	—	—
9ai	***	>10.000	**	—	—	—
9ap	**	>10.000	*	—	—	—
9aq	***	>10.000	*	100	—	—
9ar	***	>10.000	*	75	—	—
9as	**	>10.000	*	—	—	—
9au	*	>10.000	*	—	—	—
9av	***	>10.000	*	75	—	—
9aw	**	>10.000	*	—	—	—
9ax	***	>10.000	*	75	—	—
9ay	***	>10.000	*	50	—	—
9az	**	>10.000	**	—	—	—
9ba	***	>10.000	*	—	—	—

	Ratón (Valor de CI ₅₀ , nM)			MAGL de cerebro de ratón (% de inhibición a 5 mg/kg, p.o.)	MAGL de cerebro de ratón (DE ₅₀ , mg/kg, p.o.)	MAGL humana (valor de CI ₅₀ , nM)
Compuesto	MAGL	FAAH	ABHD6			
9bb	***	>10.000	*	—	—	—
9be	**	>10.000	**	—	—	—
9bg	**	>10.000	*	—	—	—
9bh	***	>10.000	**	25	—	—
9bi	***	>10.000	*	50	—	—
9bj	***	>10.000	**	75	—	—
10b	**	—	—	—	—	—
10c	***	>6,250	**	—	—	—
10d	**	>10.000	**	—	—	—
10e	***	>10.000	***	—	—	—
10f	**	—	—	—	—	—
10g	***	>10.000	**	75	—	—
10h	**	>10.000	**	—	—	—
10i	***	>10.000	**	75	—	—
11f	*	—	—	—	—	—
11j	***	>10.000	*	—	—	—
11p	***	>10.000	*	—	—	—
11q	**	>10.000	*	—	—	—
11x	**	>10.000	*	—	—	—
11y	***	>10.000	*	75	—	—

*** es inferior a 100 nM; ** está entre 1000 y 100 nM; * es superior a 1000 nM

es inferior a 4 mg/kg; ## está entre 4 y 8 mg/kg; # es superior a 8 mg/kg

TABLA 8

Compuesto	% de inhibición a 1 uM		
	MAGL	FAAH	ABHD6
2h	**	*	**
2k	**	*	**
9i	**	*	**
9j	**	*	**
9k	*	*	*
9l	*	*	*
9m	**	*	**
9ac	*	*	**
9aj	**	*	**
9ak	***	*	**
9al	**	*	**
9am	*	*	*
9n	**	*	**

Compuesto	% de inhibición a 1 uM		
	MAGL	FAAH	ABHD6
9o	*	*	*
9at	**	*	*
9bc	**	*	*
9bd	**	*	**
9bf	**	*	*
10a	***	*	**
11a	**	*	**
11b	***	*	**
11c	**	*	**
11d	***	*	**
11e	***	*	**
11g	***	*	***
11h	**	*	*
11i	**	*	**
11k	***	*	**
11l	***	*	***
11m	**	*	**
11n	***	*	***
11o	***	*	**
11r	**	*	*
11s	**	*	**
11t	***	*	**
11u	**	*	**
11v	***	*	***
11w	***	*	**
11z	**	*	**
11aa	***	*	**
11ab	***	*	**
11ac	***	*	**
11ad	***	*	**

*** es >75 %; ** está entre 25 y 75 %; * es <25 %

Incorporación por referencia

5 Todas las publicaciones y patentes mencionadas en el presente documento, que incluyen aquellos puntos enumerados más adelante, se incorporan por este documento por referencia en su totalidad para todos los fines como si cada publicación individual o patente se incorporara específicamente e individualmente por referencia. En caso de conflicto, la presente solicitud, que incluye cualquier definición en el presente documento, controlará.

Equivalente

10 Aunque se han tratado las realizaciones específicas de la divulgación, la anterior memoria descriptiva es ilustrativa y no restrictiva. Muchas variaciones serán evidentes

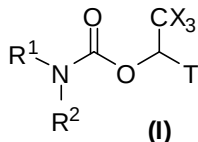
para aquellos expertos en la materia tras la revisión de esta memoria descriptiva. El alcance completo de la divulgación debe determinarse por referencia a las reivindicaciones, junto con su alcance completo de equivalentes, y la memoria descriptiva, junto con tales variaciones.

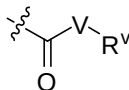
- 5 A menos que se indique lo contrario, todos los números que expresan cantidades de componentes, condiciones de reacción, etc., usados en la memoria descriptiva y reivindicaciones deben entenderse como que están modificados en todos los casos por el término “aproximadamente”. Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los
- 10 parámetros numéricos expuestos en esta memoria descriptiva y reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busca obtener por la presente invención.

Lo que se reivindicada es:

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto representado por:



5 en la que T es CX₃ o  ;

X está seleccionado independientemente, para cada aparición, de H, F, Cl o Br; en el que al menos tres apariciones de X son F;

V es O o NR^a;

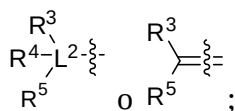
10 R^v está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroarilo y heterociclilo, o cuando R^a y R^v se presentan junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que puede tener un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o N; en el que alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, fenilo, anillo heterocíclico y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres restos independientemente
15 seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, ciano, fenilo; y en el que

a)

20 R₁ y R₂ tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un resto seleccionado de:

un anillo heterocíclico de 4-7 miembros B que tiene un nitrógeno adicional; o un anillo heterocíclico de 4-7 miembros A;

en el que un carbono del anillo A tiene un sustituyente representado por:



25 L² es alquilenilo C₁-C₆ o alquilenilo C₁-C₆-NR^a;

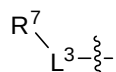
R³ y R⁵ están seleccionados cada uno independientemente de fenilo, naftilo, un heteroarilo mono o bicíclico y un heterociclo mono o bicíclico, en los que el heterociclo o heteroarilo tiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N; y en la que
30 R³ y R⁵ pueden estar independientemente y opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres o cuatro restos cada uno independientemente

seleccionado de R^g ;

R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H, halógeno, hidroxilo, ciano o alcoxi C_1-C_5 ;

5 A está opcionalmente sustituido en otro carbono con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de R^d ;

el nitrógeno adicional del anillo B tiene un sustituyente representado por:



10 L^3 está seleccionado del grupo que consiste en: un enlace, alquileo C_1-C_6 , $-C(O)-$, alquileo $C_1-C_6-C(O)-$, $C(O)$ -alquileo C_1-C_6- , $NR^a-C(O)$ -alquileo C_1-C_6- , alquileo $C_1-C_6-O-C(O)-$, $-S(O)_w-$ y alquileo $C_1-C_6-S(O)_w-$ en las que w es 0, 1 o 2 y en las que alquileo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, ciano, y un R^7 adicional, en la que si L^3 es $-S(O)_w-$, entonces R^7 no es H;

15 R^7 está seleccionado del grupo que consiste en: H, fenilo, naftilo, heteroarilo mono o bicíclico y heterociclilo mono o bicíclico, en el que el heteroarilo o el heterociclilo tiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N; en la que R^7 está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro restos independientemente seleccionados de R^h ;

20 B está opcionalmente sustituido en uno o más carbonos con uno, dos, tres o cuatro restos cada uno independientemente seleccionado de R^d ;

o

b)

25 R^1 es $-L^1-R^6$;

R^2 es H o alquilo C_1-C_6 ;

L^1 es alquileo C_1-C_6 o un enlace;

30 R^6 está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, un heteroarilo mono o bicíclico y un heterociclo mono o bicíclico, en el que el heteroarilo o heterociclo tiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N; y R^6 está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, fenilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos independientemente seleccionados de R^c), fenilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos independientemente seleccionados de R^c), anilino (opcionalmente sustituido en un carbono con uno, dos o tres restos independientemente

seleccionados de R^c), hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), alcoxi C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), R^aR^bN- , $R^aR^bN-SO_2-$, $R^aR^bN-C(O)-$, alquil $C_{1-6}-C(O)NR^a-$, $R^a-S(O)_w-$, $R^a-S(O)_w-NR^b-$ (en las que w es 0, 1 o 2), heteroarilo
 5 (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos independientemente seleccionados de R^c) o heteroariloxi;

R^a y R^b pueden seleccionarse independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-3} ; en los que alquilo C_{1-3} puede estar
 10 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, heterociclo y fenilo;

o R^a y R^b , cuando se presentan junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros o un heterociclo bicíclico de 9-10 miembros o anillo espirocíclico, que puede tener un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o N; en los que el anillo heterocíclico de 4-6 miembros o heterociclo bicíclico
 15 de 9-10 miembros o espirociclo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, alquilo C_{1-6} , $-S(O)_w$ -alquilo C_{1-6} (en la que w es 0, 1 o 2), hidroxilo, $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-NH_2$ y $-NH-C(O)$ -alquilo C_{1-6} ;

R^c está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), alquenilo C_{2-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos), alquinilo C_{2-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos), cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos), R^aR^bN- , $R^aR^bN-SO_2-$, $R^aR^bN-C(O)-$, $R^a-C(O)-NR^a-$, $R^a-C(O)-$, $R^a-S(O)_w-NR^b-$ (en la que w es 0, 1 o 2) o $R^a-S(O)_w-$
 20 (en la que w es 0, 1 o 2);

R^d está seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, o hidroxilo) o $R^aR^bN-C(O)-$;

R^g está seleccionado del grupo que consiste en: halógeno, fenilo, feniloxi, anilino, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), cicloalquilo C_{3-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), alquenilo C_{2-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), alquinilo C_{2-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo) alcoxi C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), $R^a-C(O)NR^a-$, R^aR^bN- , $R^aR^bN-SO_2-$, $R^a-S(O)_w-$ (en la que w es 0, 1 o 2), $R^a-SO_2-NR^b-$, $R^aR^bN-C(O)-$, heterociclo
 30
 35

(opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos cada uno independientemente seleccionado de R^c , y conectado a R^3 o R^5 mediante un carbono o heteroátomo) o heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos cada uno independientemente seleccionado de R^c , y conectado a R^3 o R^5 mediante un carbono o heteroátomo), o dos grupos R^g adyacentes junto con los carbonos a los que están unidos pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo heterocíclico o de heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 0, 1 o 2 halógenos seleccionados de F o Cl y que puede tener uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de O, S o N;

R^h está seleccionado del grupo que consiste en: halógeno, fenilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos cada uno independientemente seleccionado de R^c), feniloxi (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos cada uno independientemente seleccionado de R^c), hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), alquenilo C_{2-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), alquinilo C_{2-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), alcoxi C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), R^aR^bN- , $R^a-C(O)NR^a-$, $R^aR^bN-SO_2-$, $R^aR^bN-C(O)-$, $R^a-S(O)_w-$ (en la que w es 0, 1 o 2), $R^a-SO_2-NR^b-$, heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos cada uno independientemente seleccionado de R^c , y conectado a R^7 mediante un carbono o heteroátomo), heterociclo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos cada uno independientemente seleccionado de R^c , y conectado a R^7 mediante un carbono o heteroátomo) o heteroariloxi (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos cada uno independientemente seleccionado de R^c), o dos grupos R^h adyacentes junto con los carbonos a los que están unidos pueden tomarse conjuntamente para formar un anillo heterocíclico o de heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con 0, 1 o 2 halógenos seleccionados de F o Cl y que puede tener uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de O, S o N;

y sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos.

2.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que T es CX_3 .

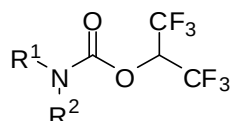
3.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^V está seleccionado del grupo que consiste en metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, bencilo y fenilo.

4.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que al

menos cuatro apariciones de X es halógeno.

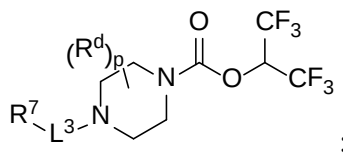
5.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que seis apariciones de X es halógeno.

5 6.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, representado por:



7.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R¹ y R²
10 tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros B que tiene un nitrógeno adicional.

8.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el compuesto se representa por:



15 en la que p es 0, 1 o 2; y

Rᵈ está seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C₁-₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, o hidroxilo) o RᵃRᵇN-C(O)-, en la que L³ y R⁷ se describen anteriormente

20 9.- El compuesto de la reivindicación 8, en el que:

L³ está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, alquilenos C₁-C₂, -C(O)-, -CH-C(O)-NH-, -S(O)ₓ- y alquilenos C₁-C₂-S(O)ₓ- en las que x es 0, 1 o 2, y en el que alquilenos C₁-C₂ están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado
25 del grupo que consiste en: fenilo, bifenilo, feniloxifenilo (cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁-₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, o hidroxilo)), heteroarilo mono o bicíclico que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N y heterociclo mono o bicíclico que tiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N; y

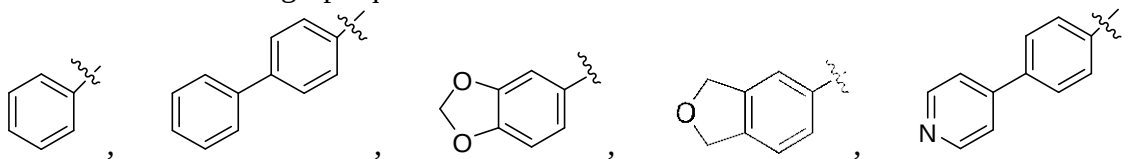
30 R⁷ está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, bifenilo, feniloxifenilo y heteroarilo mono o bicíclico o heterociclo mono o bicíclico, en el que el heteroarilo o heterociclo tiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N,

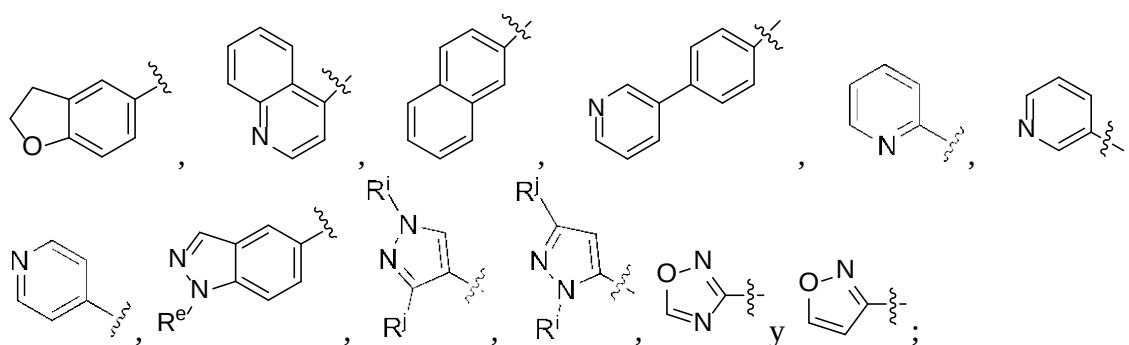
y R^7 está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, fenilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, metilo, etilo, propilo, t-butilo, ciano o CF_3), feniloxi, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, o hidroxilo), alcoxi C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos), $R^a R^b N-$, $R^a R^b N-SO_2-$, $R^a-S(O)_w-NR^b-$ (en la que w es 0, 1 o 2), $R^a R^b N-C(O)-$, alquil $C_{1-6}-C(O)NR^a-$, heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado de alquilo C_{1-6} o halógeno) o heteroariloxi (opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado de alquilo C_{1-6} o halógeno).

10.- El compuesto de la reivindicación 8 o 9, en el que L^3 está seleccionado del grupo que consiste en un enlace, $-CH_2-$, $-S(O)_2-$ o $-C(O)-$.

11.- El compuesto de la reivindicación 8 o 9, en el que R^7 está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, indanilo, benzodioxol, benzoxazol, benzoisoxazol, bencimidazol, benzotriazol, oxadiazol, indazol, isooxazol, quinolina, isoquinolina, piridina, pirazina, pirimidina, tienilo, tiazol, benzotiofeno, indol, benzotiadiazol, pirazol o 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina, y R^7 está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, fenilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, metilo, etilo, propilo, t-butilo, ciano o CF_3), feniloxi, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, o hidroxilo), alcoxi C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos), $R^a R^b N-$, $R^a R^b N-SO_2-$, $R^a-S(O)_w-NR^b-$ (en la que w es 0, 1 o 2), $R^a R^b N-C(O)-$, alquil $C_{1-6}-C(O)NR^a-$, heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado de alquilo C_{1-6} o halógeno) o heteroariloxi.

12.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que R^7 está seleccionado del grupo que consiste en





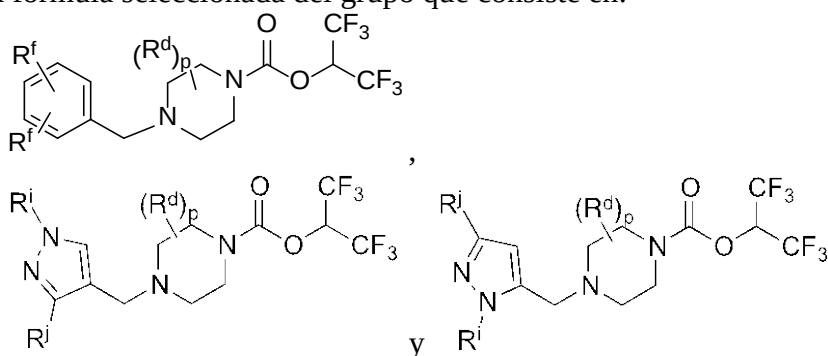
en las que

R^e está seleccionado del grupo que consiste en H, fenilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos) y alcoxi C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos)), y alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos); y

R^i y R^j pueden estar independientemente seleccionados del grupo que consiste en: H, CH_3 , alquilo C_{2-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos independientemente seleccionados de R^c), fenilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos independientemente seleccionados de R^c) y cicloalquilo C_{3-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos independientemente seleccionados de R^c) en los que R^c se describe anteriormente.

15

13.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, representados por una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



en las que R^f está seleccionado independientemente para cada aparición de H, $R^a R^b N$ -, $R^a R^b N-C(O)$ -, fenioxi, halógeno, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos) y alcoxi C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos) en las que R^a y R^b junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros o un anillo heterocíclico bicíclico de 9-10 miembros o espirociclo, que puede tener un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o N; en el que el anillo heterocíclico de 4-6 miembros o anillo heterocíclico bicíclico de

20

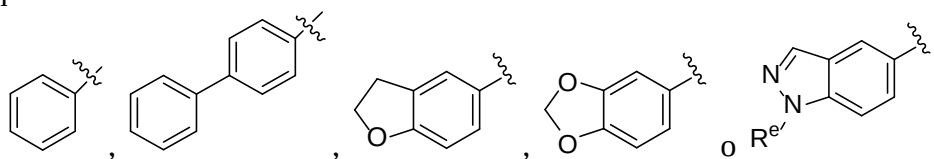
25

9-10 miembros o espirociclo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, -NH₂, -S(O)_w-alquilo C₁₋₆ (en la que w es 0, 1 o 2) y NH-C(O)-alquilo C₁₋₆.

14.- El compuesto de la reivindicación 13, en el que un R_f es un anillo heterocíclico seleccionado de piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo y pirazol.

15.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que L³ es -CH-R¹⁰ en la que R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, naftilo, indanilo, benzodioxol, benzoxazol, benzoisoxazol, bencimidazol, benzotriazol, oxadiazol, indazol, isooxazol, quinolina, isoquinolina, piridina, pirazina, pirimidina, tienilo, tiazol, benzotiofeno, indol, benzotiadiazol, pirazol o 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina, en la que R¹⁰ puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, fenilo (opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, metilo o CF₃), feniloxi (opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, metilo o CF₃), hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, o hidroxilo), alcoxi C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), R^aR^bN-, R^aR^bN-SO₂-, R^a-S(O)_w-NR^b- (en la que w es 0, 1 o 2), R^aR^bN-C(O)-, alquil C₁₋₆-C(O)NR^a-, heteroarilo (opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆) o heteroariloxi.

16.- El compuesto de la reivindicación 15, en el que R¹⁰ está seleccionado del grupo que consiste en



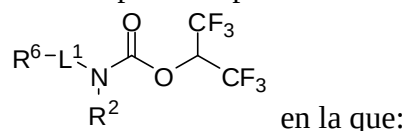
en las que

R^e está seleccionado del grupo que consiste en H, fenilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos) y alcoxi C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos)) y alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos);

17.- El compuesto de la reivindicación 15, en el que R⁷ está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, indanilo, benzodioxol, benzoxazol, benzoisoxazol, bencimidazol, benzotriazol, oxadiazol, indazol, isooxazol, quinolina, isoquinolina,

piridina, pirazina, pirimidina, tienilo, tiazol, benzotiofeno, indol, benzotiadiazol, pirazol o 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina, y R⁷ está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, fenilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, metilo, etilo, propilo, t-butilo, ciano o CF₃), feniloxi, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, o hidroxilo), alcoxi C₁₋₆, R^aR^bN-, R^aR^bN-SO₂-, R^a-S(O)_w-NR^b- (en la que w es 0, 1 o 2), R^aR^bN-C(O)-, alquil C₁₋₆-C(O)NR^a-, heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes cada uno seleccionado de alquilo C₁₋₆ o halógeno) o heteroariloxi.

18.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el compuesto se representa por:



R² es H o alquilo C₁-C₃;

$$L^1 \text{ es } -CH_2- \text{ o } -CH_2-CH_2-; y$$

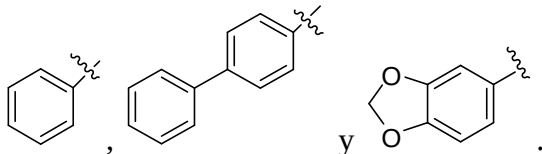
R⁶ está seleccionado del grupo que consiste en fenilo, naftilo, indanilo, benzodioxol, benzoxazol, benzoisoxazol, bencimidazol, benzotriazol, oxadiazol, indazol, isooxazol, quinolina, isoquinolina, piridina, pirazina, pirimidina, tienilo, tiazol, benzotiofeno, indol, benzotiadiazol, pirazol o 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazina, en el que R⁶ puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro restos cada uno independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, fenilo (opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, metilo o CF₃), feniloxi, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, o hidroxilo), alcoxi C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, o hidroxilo), R^aR^bN-, R^aR^bN-SO₂-, R^a-S(O)_w- (en la que w es 0, 1 o 2), R^a-S(O)_w-NR^b- (en la que w es 0, 1 o 2), R^aR^bN-C(O)-, alquil C₁₋₆-C(O)NR^a-, heteroarilo (opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆) o heteroariloxi.

19.- El compuesto de la reivindicación 18, en el que R⁶ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, ciano, hidroxilo, metoxi, piridina (opcionalmente sustituido con metilo), fenilo o feniloxi.

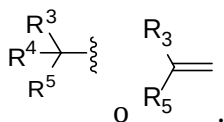
20.- El compuesto de la reivindicación 18 o 19, en el que R² es metilo.

21.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 18-20, en el que L^1 es $-\text{CH}_2-$.

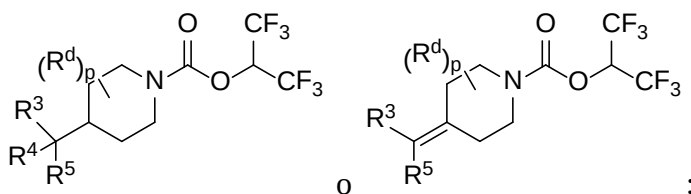
22.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 18-20, en el que R^6 está seleccionado del grupo que consiste en:



23.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R^1 y R^2 tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros A en el que un carbono del anillo A tiene un sustituyente representado por:



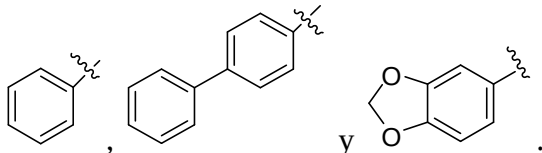
24.- El compuesto de la reivindicación 23, en el que el compuesto se representa por:



en las que p es 0, 1 o 2; y

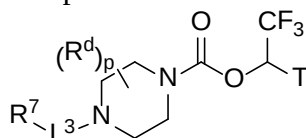
R^d está seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, o hidroxilo) o $R^a R^b \text{N}-\text{C}(\text{O})-$.

25.- El compuesto de la reivindicación 23 o 24, en el que R^3 y R^5 están seleccionados cada uno independientemente del grupo que consiste en:



26.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 23-25, en el que R^4 está seleccionado del grupo que consiste en H, hidroxilo y metoxi.

27.- Un compuesto representado por:



en la que:

p es 0, 1 o 2;

5 R^d está seleccionado del grupo que consiste en: H, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, o hidroxilo) o $R^a R^b N-C(O)-$.

L^3 está seleccionado del grupo que consiste en: un enlace, alquilenos C_1-C_6 , $-C(O)-$, alquilenos $C_1-C_6-C(O)-$, alquilenos $C_1-C_6-O-C(O)-$, $NR^a-C(O)-$, alquilenos C_1-C_6- , $-S(O)_w-$ y alquilenos $C_1-C_6-S(O)_w-$ en las que w es 0, 1 o 2 y en las que alquilenos C_1-C_6
10 está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, ciano y un R^7 adicional;

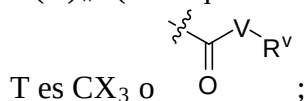
R^7 está seleccionado del grupo que consiste en: H, fenilo, naftilo, heteroarilo mono o bicíclico o heterociclo mono o bicíclico, en el que el heteroarilo o heterociclo tiene 1, 2 o 3 heteroátomos independientemente seleccionados de O, S o N; en el que R^7
15 está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, fenilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos cada uno independientemente seleccionado de R^c), feniloxi (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos cada uno independientemente seleccionado de R^c), hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno,
20 dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), alquilenos C_{2-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), alcoxi C_{1-6} (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), $R^a R^b N-$, $R^a-C(O)NR^a-$, $R^a R^b N-SO_w-$ (en la que w es 0, 1 o 2); $R^a R^b N-C(O)-$, $R^a-S(O)_w-$ (en la que w es 0, 1 o 2), $R^a-S(O)_w-NR^b-$ (en la que w es 0, 1 o 2), heteroarilo (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos
25 cada uno independientemente seleccionado de R^c) o heteroariloxi (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres restos cada uno independientemente seleccionado de R^c);

R^a y R^b pueden seleccionarse independientemente, para cada aparición, del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-3} ; en los que alquilo C_{1-3} puede estar
30 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, oxo, hidroxilo, heterociclo y fenilo;

o R^a y R^b , cuando se presentan junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros o un heterociclo bicíclico de 9-10 miembros o anillo espirocíclico, que puede tener un heteroátomo adicional seleccionado

de O, S o N; en los que el anillo heterocíclico de 4-6 miembros o heterociclo bicíclico de 9-10 miembros o espirociclo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, ciano, oxo, alquilo C₁₋₆, -S(O)_w-alquilo C₁₋₆ (en la que w es 0, 1 o 2), hidroxilo, -NH₂ y NH-C(O)-alquilo C₁₋₆;

- 5 R^c está seleccionado del grupo que consiste en halógeno, ciano, hidroxilo, nitro, alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos, ciano o hidroxilo), alquenilo C₂₋₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos), cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con uno, dos o tres halógenos), R^aR^bN-, R^aR^bN-SO₂-, R^aR^bN-C(O)-, R^a-C(O)_w-NR^a-, R^a-C(O)-, R^a-S(O)_w-NR^b- (en la que w es 0, 1 o 2) o R^a-S(O)_w- (en la que w es 0, 1 o 2);



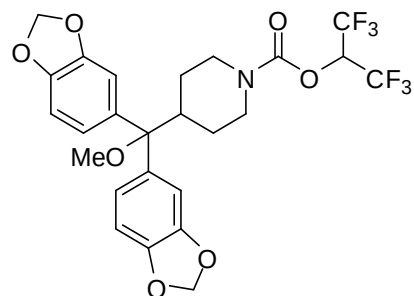
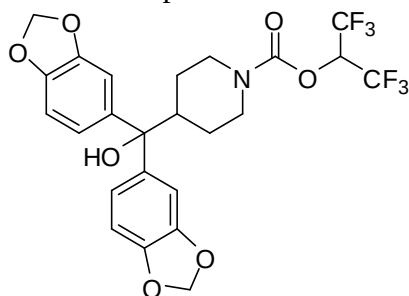
X es independientemente para cada aparición halógeno o H;

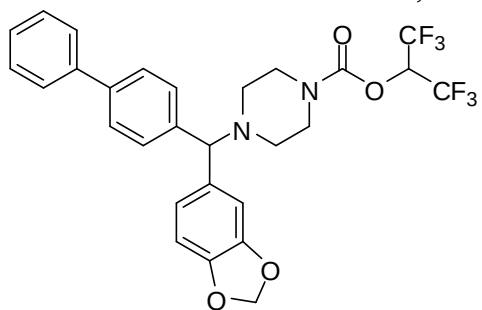
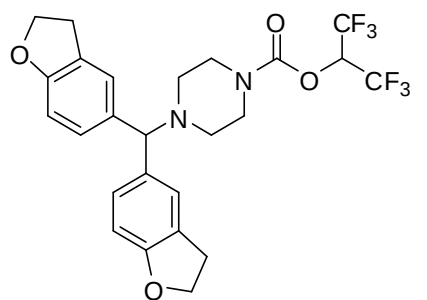
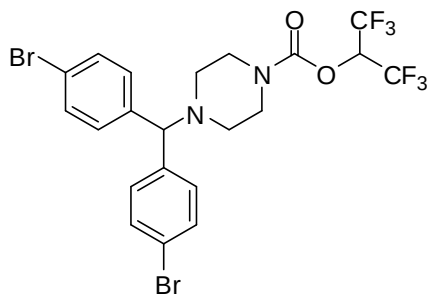
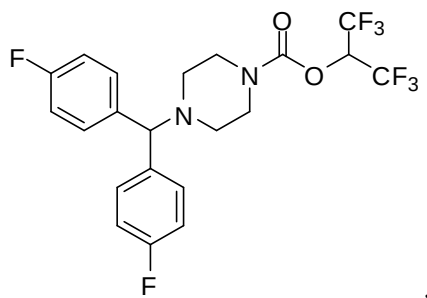
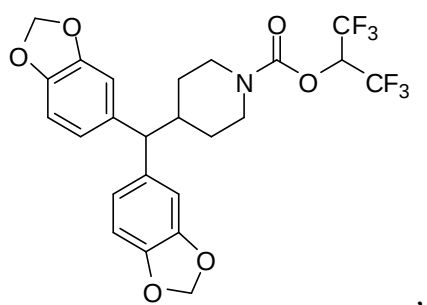
V es O o NR^a;

- 15 R^v está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heteroarilo y heterociclilo, o cuando R^a y R^v se presentan junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que puede tener un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o N; en el que alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, fenilo, anillo heterocíclico y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres restos independientemente
- 20 seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, ciano, fenilo;

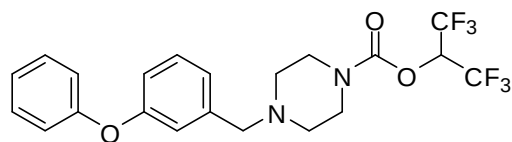
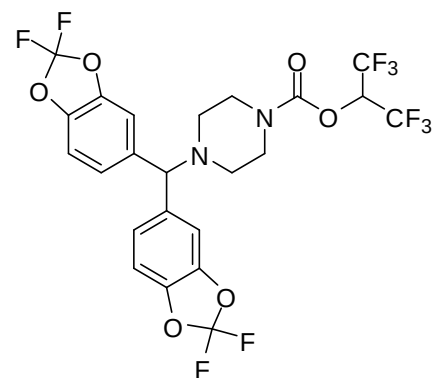
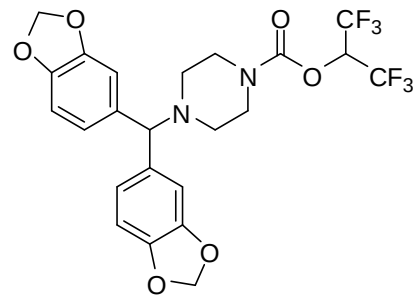
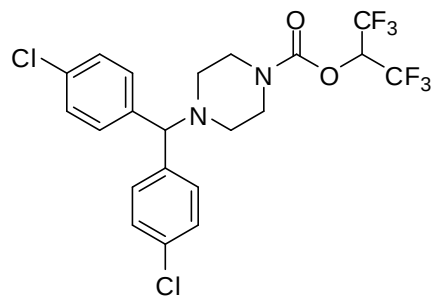
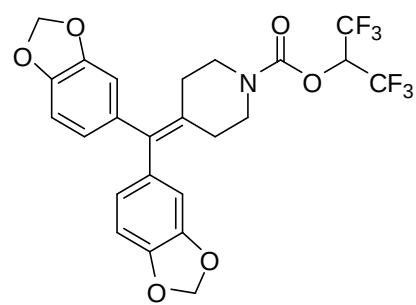
o sales o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.

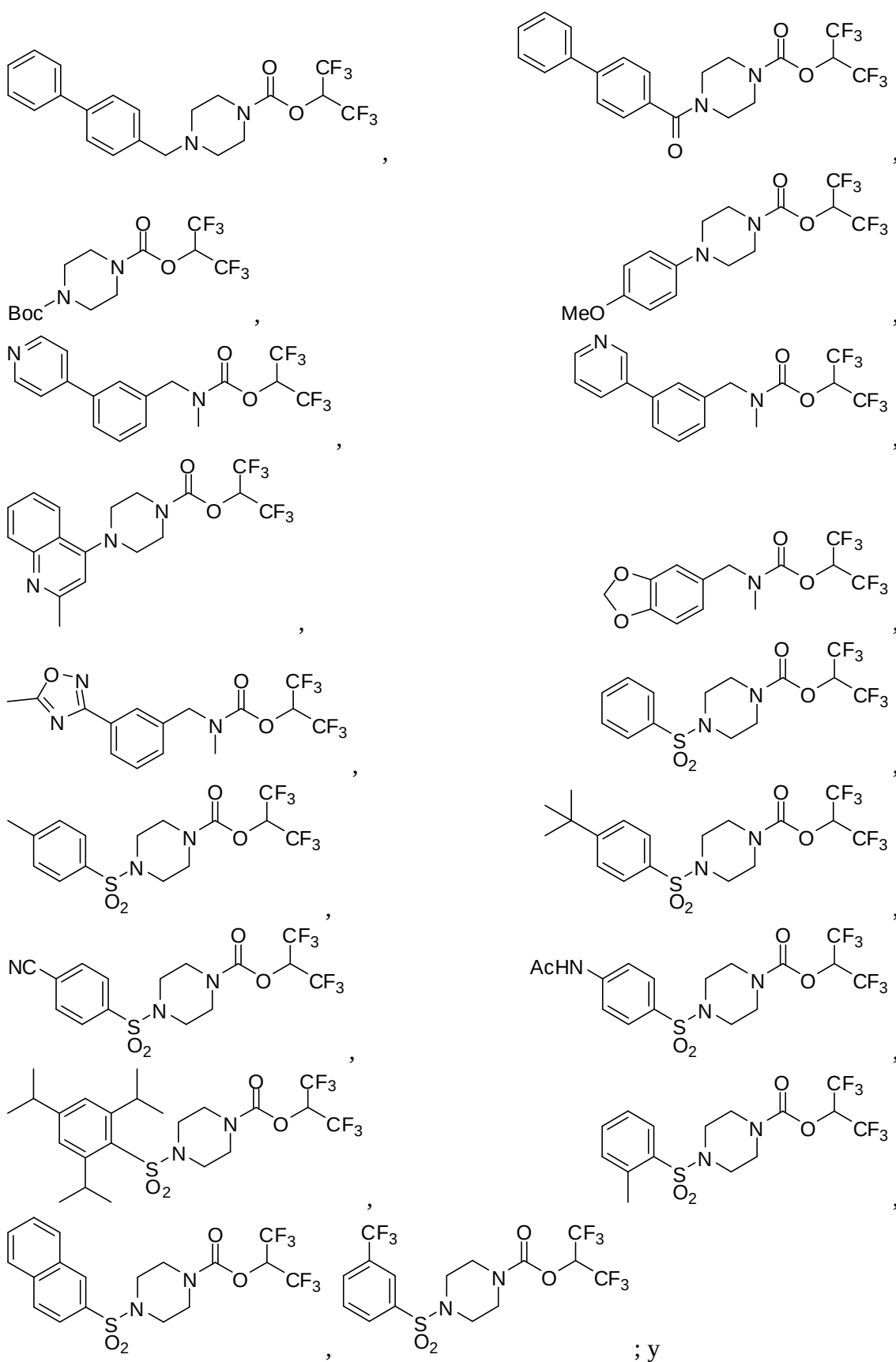
28.- Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:





5





mismos.

29.- Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 4-[bis(4-clorofenil)metil]-3-metilpiperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 4-(bis(oxazol-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 4-(bis(4-cloro-2-metilfenil)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 10 4-(bis(1-metil-1*H*-indazol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 4-(di(piridin-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 4-(bis(4-clorofenil)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-metoxi-3-oxopropan-2-ilo
- 15 ácido 2-((4-(bis(4-clorofenil)metil)piperazin-1-carbonil)oxi)-3,3,3-trifluoropropanoico
- 4-(bis(4-clorofenil)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1-trifluoro-3-(metilamino)-3-oxopropan-2-ilo
- 20 3,3,3-trifluoro-2-((metil(fenetil)carbamoil)oxi)propanoato de metilo
- 4-(2-fluoro-4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 4-(4-bromo-2-fenoxibencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 25 4-[[2-(morfolin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 4-[[3-fluoro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 4-(2-cloro-4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 30 4-(4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 4-(4-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 35 4-(3-cloro-4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-

- hexafluoropropan-2-ilo
 (2S)-4-[[2-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato
 de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 (2S)-2-metil-4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-
 5 carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilp
 (2R)-4-[[2-fluoro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato
 de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 (2R)-2-metil-4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-
 carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 10 4-[[2-cloro-6-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-
 hexafluoropropan-2-ilo
 4-[[5-cloro-2-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-
 hexafluoropropan-2-ilo
 4-(4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 15 4-(2-metil-4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-
 hexafluoropropan-2-ilo
 4-(4-bromo-2-(piperidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-
 hexafluoropropan-2-ilo
 4-(4-bromo-2-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-
 20 hexafluoropropan-2-ilo
 4-(2-metoxi-4-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-
 hexafluoropropan-2-ilo
 4-(4-cloro-2-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-
 hexafluoropropan-2-ilo
 25 4-(2-metil-4-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-
 hexafluoropropan-2-ilo
 4-(4-metoxibencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 4-(4-metilbencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 4-(4-bromo-2-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-
 30 hexafluoropropan-2-ilo
 4-(2-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-
 ilo
 4-(4-cloro-2-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-
 hexafluoropropan-2-ilo
 35 4-(3-fluoro-4-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-

- hexafluoropropan-2-ilo
 4-[[2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 4-[[2-cloro-6-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 5 4-[[3-cloro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 4-(4-cloro-2-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 10 4-(2-(3-acetamidopirrolidin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 4-[[5-cloro-2-(morfolin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 4-(3-morfolinobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 15 ilo
 4-(4-cloro-2-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 20 4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(trifluorometoxi)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 (2*S*)-4-[[2-cloro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 (2*R*)-4-[[2-cloro-4-(morfolin-4-il)fenil]metil]-2-metilpiperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 25 2-metil-4-(4-morfolino-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazin-1-carboxilato de (*S*)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 2-metil-4-(4-morfolino-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 30 4-(4-(pirrolidin-1-il)-2-(trifluorometoxi)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 4-(3-cloro-2-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 35

- 4-(3-fluoro-2-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 4-((3-isopropil-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 5 4-(2-isopropil-4-(pirrolidin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 4-(4-cloro-2-(8-oxa-2-azaspiro[4,5]decan-2-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 10 4-(2-(4-acetilpiperazin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 4-(4-cloro-2-(1-oxo-2,8-diazaspiro[4,5]decan-8-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 4-(2-(azetidin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 15 4-(3-fluoro-4-(1*H*-pirazol-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 4-(2-(3-acetamidopirrolidin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 4-(2-(3-acetamidopirrolidin-1-il)-4-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de (*S*)-20 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 4-[[4-(morfolin-4-il)-2-(propan-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 4-(2-cloro-4-(pirrolidine-1-carbonil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 25 4-(4-(azetidin-1-carbonil)-2-clorobencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 4-(3-cloro-2-(morfolina-4-carbonil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 4-(3-cloro-2-(pirrolidine-1-carbonil)bencil)piperazin-1-carboxilato de 30 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 4-(4-cloro-2-(5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6(7*H*)-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 4-(4-cloro-2-(hexahidropirrolo[1,2-*a*]pirazin-2(1*H*)-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 35 4-(4-cloro-2-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de

- 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 4-((5-(4-metoxifenil)isoxazol-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 4-((5-fenilisoxazol-3-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 5 4-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 4-((1-metil-3-fenil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 10 4-((1-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 4-((4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 4-[[3-(2-clorofenil)-1-metil-1H-pirazol-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 15 4-[[3-fenil-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 4-[[3-(2-clorofenil)-1-(propan-2-il)-1H-pirazol-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 20 3-metil-4-[(4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 4-[[2-metil-6-(2-metilfenil)piridin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 4-[[6-(2-fluorofenil)-2-metilpiridin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 25 4-[[2-metil-6-(3-metilfenil)piridin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 4-[[6-(3-fluorofenil)-2-metilpiridin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 30 4-((3-morfolino-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 4-[[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 4-[[2-metil-4-(3-metilfenil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
- 35

	4-[[2-metil-4-(2-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato	de
	1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	
	4-[(2-metoksi-4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato	de 1,1,1,3,3,3-
	hexafluoropropan-2-ilo	
5	4-[[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato	de 1,1,1,3,3,3-
	hexafluoropropan-2-ilo	
	4-[[2-metil-4-(piridin-3-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato	de 1,1,1,3,3,3-
	hexafluoropropan-2-ilo	
	4-[[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-metilfenil]metil]piperazin-1-carboxilato	de
10	1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	
	4-[[2-metil-4-(3-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato	de
	1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	
	4-[[2-fluoro-4-(3-fluorofenil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato	de 1,1,1,3,3,3-
	hexafluoropropan-2-ilo	
15	4-[(2-fluoro-4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato	de 1,1,1,3,3,3-
	hexafluoropropan-2-ilo	
	4-[(2-metil-4-fenilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato	de 1,1,1,3,3,3-
	hexafluoropropan-2-ilo	
	4-[[4-(3-metilfenil)-2-fenoxifenil]metil]piperazin-1-carboxilato	de 1,1,1,3,3,3-
20	hexafluoropropan-2-ilo	
	4-[[2-metil-4-(2-metilpiridin-3-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato	de
	1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	
	4-[[2-fluoro-4-(2-metilpiridin-3-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato	de
	1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	
25	4-[[6-metil-5-(2-metilfenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato	de
	1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	
	4-[[5-(3-fluorofenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato	de 1,1,1,3,3,3-
	hexafluoropropan-2-ilo	
	4-[[5-(3-fluorofenil)-6-metilpiridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato	de
30	1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	
	4-[[2-(dimetilcarbamoil)-4-fenilfenil]metil]piperazin-1-carboxilato	de
	1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	
	4-[[4-fenil-2-[(pirrolidin-1-il)carbonil]fenil]metil]piperazin-1-carboxilato	de
	1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo	
35	4-[[2-metil-4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato	de

- 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 4-[[4-(2,6-dimetilpiridin-4-il)-2-fluorofenil]metil]piperazin-1-carboxilato de
 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 4-[[2-fluoro-4-(3-metilpiridin-4-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de
 5 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 4-[[2-fluoro-4-(6-metilpiridin-2-il)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de
 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 4-[[6-metil-5-(3-metilfenil)piridin-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de
 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo
 10 y sales farmacéuticamente aceptables o estereoisómeros de los mismos.

30.- Una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-29, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15

31.- Un procedimiento para tratar dolor, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-29.

20 32.- Un procedimiento para tratar un cáncer por tumor sólido en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-29.

25 33.- Un procedimiento para tratar obesidad o reducir tejido adiposo en paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-29.

30 34.- Un procedimiento para tratar o mejorar síndrome de Down o enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-29.

RESUMEN

5 La presente divulgación proporciona compuestos y composiciones que pueden ser moduladores de MAGL y/o ABHD6 y su uso como agentes medicinales, procedimientos para su preparación y composiciones farmacéuticas que incluyen compuestos desvelados como al menos un agente activo. La divulgación también proporciona el procedimiento de tratamiento de un paciente en necesidad del mismo, en el que el paciente está padeciendo indicaciones tales como dolor, cáncer por tumor sólido y/u obesidad que comprende administrar un compuesto desvelado o composición.

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

(19) World Intellectual Property

Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
11 July 2013 (11.07.2013)



(10) International Publication Number

WO 2013/103973 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/27 (2006.01) C07C 271/62 (2006.01)
A61K 31/325 (2006.01) C07C 271/00 (2006.01)
C07C 269/00 (2006.01) C07D 203/20 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2013/020551

(22) International Filing Date:

7 January 2013 (07.01.2013)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/631,558 6 January 2012 (06.01.2012) US

(71) Applicants: ABIDE THERAPEUTICS [US/US]; 3545 John Hopkins Ct., Suite 250, San Diego, CA 92009 (US). THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE [US/US]; Office Of Patent Counsel, Tpc-8, 10550 North Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037 (US).

(72) Inventors: CISAR, Justin, S.; 13409 Tiverton Road, San Diego, CA 92130 (US). GRICE, Chery, A.; 924 Springwood Lane, Encinitas, CA 92024 (US). JONES, Todd, K.; 546 Marview Drive, Solana Beach, CA 92075 (US). NIPHAKIS, Micah, J.; 7911 Camino Kiosco, San Diego, CA 92122 (US). CHANG, Jae, Won; 3975 Miramar Street, #d, La Jolla, CA 92037 (US). LUM, Kenneth, M.; 300 N. College Street, Northfield, MN 55057 (US). CRAVATT, Benjamin, F.; 415 Camino De La Costa, La Jolla, CA 92037 (US).

(74) Agents: KAVANAUGH, Theresa, C. et al.; Goodwin Procter Llp, Exchange Place, Boston, MA 02109 (US).

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

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

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: CARBAMATE COMPOUNDS AND OF MAKING AND USING SAME

(57) Abstract: This disclosure provides compounds and compositions which may be modulators of MAGL and/or ABHD6 and their use as medicinal agents, processes for their preparation, and pharmaceutical compositions that include disclosed compounds as at least one active agent. The disclosure also provides for method of treating a patient in need thereof, where the patient is suffering from indications such as pain, solid tumor cancer and/or obesity comprising administering a disclosed compound or composition.



WO 2013/103973 A1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2013/020551

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HOSTETLER, Michael, J.
Wilson Sonsini Goodrich & Rosati
650 Page Mill Road
Palo Alto, CA 94304
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 19 June 2014 (19.06.2014)	
Applicant's or agent's file reference 46234-701.601	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2013/020551	International filing date (day/month/year) 07 January 2013 (07.01.2013)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

ABIDE THERAPEUTICS
3545 John Hopkins Ct.
Suite 250
San Diego, CA 92009
United States of AmericaState of Nationality
USState of Residence
US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

ABIDE THERAPEUTICS, INC.
3545 John Hopkins Ct.
Suite 250
San Diego, CA 92121
United States of AmericaState of Nationality
USState of Residence
US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☒ other: ABIDE THERAPEUTICSThe International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Calcagno Rémy

Facsimile No. +41 22 338 90 90

e-mail pt07.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 07

CORRECTED VERSION

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

HOSTETLER, Michael, J.
Wilson Sonsini Goodrich & Rosati
650 Page Mill Road
Palo Alto, CA 94304
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 31 July 2014 (31.07.2014)	
Applicant's or agent's file reference 46234-701.601	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2013/020551	International filing date (day/month/year) 07 January 2013 (07.01.2013)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address ABIDE THERAPEUTICS 3545 John Hopkins Ct. Suite 250 San Diego, CA 92009 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☒ the name	☒ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address ABIDE THERAPEUTICS, INC. 3545 John Hopkins Ct. Suite 250 San Diego, CA 92121 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 90 90	Authorized officer Yamakawa Kumiko e-mail pt07.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 07
---	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2013/020551

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HOSTETLER, Michael, J.
Wilson Sonsini Goodrich & Rosati
650 Page Mill Road
Palo Alto, CA 94304
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 24 June 2014 (24.06.2014)	
Applicant's or agent's file reference 46234-701.601	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2013/020551	International filing date (day/month/year) 07 January 2013 (07.01.2013)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

GRICE, Chery, A.
924 Springwood Lane
Encinitas, CA 92024
United States of America

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

GRICE, Cheryl, A.
924 Springwood Lane
Encinitas, CA 92024
United States of America

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Piozin Thierry

Facsimile No. +41 22 338 90 90

e-mail pt07.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 07

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2013/020551

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

HOSTETLER, Michael, J.
Wilson Sonsini Goodrich & Rosati
650 Page Mill Road
Palo Alto, CA 94304
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 24 June 2014 (24.06.2014)	
Applicant's or agent's file reference 46234-701.601	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2013/020551	International filing date (day/month/year) 07 January 2013 (07.01.2013)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☐ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address CHANG, Jae, Won 3975 Miramar Street, #D La Jolla, CA 92037 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address CHANG, Jae, Won 9175 Judicial Dr., Apt. 6111 San Diego, CA 92122 United States of America	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Piozin Thierry
Facsimile No. +41 22 338 90 90	e-mail pt07.pct@wipo.int
	Telephone No. +41 22 338 74 07

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2013/020551

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HOSTETLER, Michael, J.
Wilson Sonsini Goodrich & Rosati
650 Page Mill Road
Palo Alto, CA 94304
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year)

24 June 2014 (24.06.2014)

Applicant's or agent's file reference

46234-701.601

International application No.

PCT/US2013/020551

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)

07 January 2013 (07.01.2013)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant☒ the inventor☐ the agent☐ the common representative

Name and Address

LUM, Kenneth, M.
300 N. College Street
Northfield, MN 55057
United States of America

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person☐ the name☒ the address☐ the nationality☐ the residence

Name and Address

LUM, Kenneth, M.
8929 Lombard Place, Apt. 132
San Diego, CA 92122
United States of America

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office☐ the International Searching Authority☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority☒ the designated Offices concerned☐ the elected Offices concerned☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Piozin Thierry

e-mail pt07.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 07

Facsimile No. +41 22 338 90 90

Form PCT/IB/306 (January 2009)

1/N2VFJ7AAS66V70

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 14 - 0083525
		Bogotá D.C., Agosto 05 de 2014 - 11:16:39

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 83.008.643

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	83520	05/08/2014		9.938.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
			\$515.000.00
=====			

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0083140

Bogotá D.C., Agosto 04 de 2014 - 10:36:51

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	58469	04/06/2014		520.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58780	04/06/2014		494.000.00
RECIBO DE CA	999999999	58781	04/06/2014		494.000.00
RECIBO DE CA	999999999	70768	04/07/2014		330.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
24 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	744.000.00
			\$744.000.00

SON: **SETECIENTOS CUARENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____